

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 79

# **Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update**

## **Rapid Report**

Auftrag N10-01  
Version 1.0  
Stand: 13.12.2010

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

27.04.2010

**Interne Auftragsnummer:**

N10-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0  
Fax: 0221/35685-1  
Berichte@iqwig.de  
www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Rapid Report wurde einem externen Review unterzogen. Das Review wurde durchgeführt von:

- PD Dr. med. Michael Pinkawa, Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Aachen

Die Offenlegung der potenziellen Interessenkonflikte des externen Reviewers findet sich in Anhang I.

## **Kurzfassung**

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob sich aus der zwischenzeitlich publizierten Literatur zum Thema, bei deren Recherche und Auswertung die gleiche Systematik wie im ursprünglichen Abschlussbericht N04-02 anzuwenden ist, eine Änderung bezüglich des Fazits des Abschlussberichts für die einzelnen zu bewertenden Verfahren ergibt.

Dieses Ziel schließt die im Abschlussbericht N04-02 genannten Ziele ein (Zitat): Ziel der Untersuchung ist die vergleichende Nutzenbewertung der (permanenten) interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren (radikale Prostatektomie), der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens (Active Surveillance / Watchful Waiting) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus sollten auch substanziell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen werden.

### **Methoden**

Für den vorliegenden Rapid Report N10-01 findet im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N04-02. Daher wird auf das Kapitel 4 des Abschlussberichts N04-02 verwiesen. Da die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung besonders wichtig für die Beurteilung der Studienausswahl sind, wurden diese ergänzend kommentiert. Leichte Abweichungen hinsichtlich Informationsbeschaffung und Informationsbewertung sind in den entsprechenden Kapiteln beschrieben. Bei Rapid Reports ist gemäß der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kein Stellungnahmeverfahren während der Erstellungsphase vorgesehen, sodass Stellungnahmen als potenzielle Informationsquelle entfallen. An Hersteller und an Fachgesellschaften wurden im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 keine Anfragen versendet.

Die im Abschlussbericht N04-02 zur Bewertung der Adjustierung verwendete Unterteilung in *keine*, *teilweise* und *vollständig* erwies sich für den vorliegenden Rapid Report als wenig aussagekräftig, da in allen hier berücksichtigten Studien eine teilweise Adjustierung vorlag. Zur besseren Differenzierung des Umfangs der Adjustierung wurde die Unterdomäne *umfassende* Berücksichtigung definiert. Die Berücksichtigung von relevanten Einflussfaktoren wurde als *umfassend* eingestuft, wenn mindestens 3 der vorab als relevant eingestuften Einflussfaktoren Alter, klinisches Stadium nach Tumor-Node-Metastasis(TNM)-Klassifikation, prostataspezifisches Antigen (PSA), Gleason-Score, Prostatagröße und Begleiterkrankung berücksichtigt wurden. Bei Lebensqualitätsendpunkten war zudem eine Berücksichtigung des Ausgangswertes erforderlich. Bei unerwünschten Nebenwirkungen war die Berücksichtigung mindestens einer der potenziellen Störgrößen Alter, Prostatagröße, Begleiterkrankung ausreichend.

## **Ergebnisse**

### **Informationsbeschaffung**

Unter den 1252 Treffern aus elektronischen Literaturlatenbanken wurden 10,1 % (126 von 1252 Artikeln) potenziell relevante Artikel für die Volltextsuche identifiziert. In die Nutzenbewertung wurden 15,9 % (20 von 126 Volltexten) eingeschlossen. Aus den Literaturverzeichnissen systematischer Übersichten, aus elektronischen Studienregistern und aus 183 Artikeln, die in Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zitiert sind, ergaben sich keine weiteren relevanten Primärstudien. Die Gesamtzahl der in beiden Berichten berücksichtigten Studien wurde von 11 auf 31 Studien erhöht und im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 konnte erstmals eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen werden. Studien zu substanziiell unterschiedlichen Varianten der interstitiellen Brachytherapieverfahrens wurden nicht identifiziert.

### **Studien- und Publikationsqualität**

Die Aussagekraft der Ergebnisse der einbezogenen Studien ist generell als eingeschränkt einzustufen. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass neben nur 1 randomisierten Studie (mit hohem Verzerrungspotenzial) lediglich nicht-randomisierte Studien (davon 11 (58 %) mit groben Mängeln) vorlagen, so dass der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen Behandlung und Ergebnis als Voraussetzung für einen Nutzenbeleg nicht gegeben war.

### **Ergebnisse zu den Therapiezielen**

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage hinsichtlich der untersuchten Endpunkte gibt Tabelle 33.

#### *Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)*

Bereits im Abschlussbericht N04-02 wurden zu dieser Zielgröße keine interpretierbaren Daten gefunden. Auch die einzige zu dieser Zielgröße in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossene Studie ist aufgrund völlig unklarer Gruppenzusammensetzungen und daraus folgend ebenfalls nicht eindeutig interpretierbarer Daten nicht geeignet, belastbare Aussagen zu treffen. Insgesamt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie (BT) im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des krankheitsspezifischen Überlebens vor. Dies kann allerdings auch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen gleichgesetzt werden.

#### *Krankheitsfreies Überleben*

Studien mit Daten zum krankheitsfreien Überleben wurden nicht identifiziert.

*PSA-basiertes rezidivfreies Überleben*

Die Ergebnisse zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben werden wie folgt zusammengefasst. Die Daten aus 10 nicht randomisierten Studien (6 aus Update-Recherche, 4 aus Abschlussbericht N04-02) zum Vergleich der BT mit der perkutanen Strahlentherapie (EBRT) wiesen eine hohe Heterogenität auf. 2 statistisch signifikanten Studien zugunsten der Brachytherapie stehen 8 Studien ohne statistisch signifikanten Effekt mit teilweise gegenläufigen numerischen Werten gegenüber. In 1 zusätzlichen Studie aus der Update-Recherche wurde kein paarweiser Vergleich für 4 Behandlungsgruppen durchgeführt, sondern lediglich ein Globaltest für den Vergleich aller betrachteten Behandlungsgruppen angegeben. Dieser zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Weitere stratifizierte Analysen dieser Studie brachten kein eindeutiges Bild. Die Heterogenität dieser Ergebnisse kann vermutlich (zumindest zum Teil) durch Dosis-Unterschiede und/oder die Verwendung unterschiedlicher Bestrahlungstechniken (3-D-konformal vs. intensitätsmoduliert) der EBRT erklärt werden.

Für den Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie (RP) lagen relevante Daten aus 7 Studien (3 Studien aus der Update-Recherche, davon 1 RCT; 4 Studien aus dem Abschlussbericht N04-02) vor. Die RCT zeigte keinen Unterschied der Behandlungsgruppen. 2 der 6 nicht randomisierten Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Brachytherapie, bei 4 weiteren Studien war praktisch kein Unterschied zu verzeichnen.

Das PSA-basierte rezidivfreie Überleben ist ein (zumindest für das lokal begrenzte Prostatakarzinom) nicht validiertes und insbesondere ein nicht für einen Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat. Aufgrund der mangelhaften Interpretierbarkeit der Ergebnisse für den Vergleich der Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 5.2.1) lassen sich keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- beziehungsweise Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen ziehen. Dies kann allerdings auch nicht mit Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen gleichgesetzt werden.

*Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen*

Die Bewertung stützt sich auf 7 Studien der Update-Recherche und auf 2 Studien des Abschlussberichts N04-02. Für den Vergleich BT vs. (kontrolliertes) Beobachten / Abwarten (B/A) wurden (in einer Studie) keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das Ergebnis der einzigen randomisierten Studie zum Vergleich der BT mit der RP zeigt kein eindeutiges Bild. Das Risiko einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2-3 war in 3 nicht-randomisierten Studien in der BT-Gruppe im Vergleich zur EBRT-Gruppe deutlich erhöht. Zwar hatten 2 dieser Studien grobe Mängel, allerdings war der Effekt in allen 3 Studien extrem hoch, sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie abgeleitet wird. In 1 zusätzlichen Studie war das Risiko, eine Harnröhrenstriktur zu entwickeln, in der BT-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant höher als in der EBRT-Gruppe.

Für alle weiteren untersuchten Vergleiche und Endpunkte liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen vor.

#### *Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Allgemeine Lebensqualität wurde in insgesamt 6 Studien (3 aus Update-Recherche, 3 aus Abschlussbericht N04-02) untersucht. Die berichteten Daten waren jedoch unzureichend, so dass insgesamt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der BT im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet werden konnte.

#### *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*

Die sexuelle Funktionsstörung ist in 3 von 4 Studien aus der Update-Recherche sowie in 1 Studie aus dem Abschlussbericht N04-02 mit jeweils leichten Mängeln nach mindestens 6 Monaten Follow-up in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. Im Vergleich zur RP liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT hinsichtlich der sexuellen Funktionsstörung vor.

Die Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung ist in 2 von 3 Studien mit einem Follow-up von mindestens 6 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der RP-Gruppe. Im Vergleich zur RP liegt ein Hinweis auf einen Nachteil der BT hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung vor. Hinsichtlich der Harninkontinenz liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT im Vergleich zur RP vor.

Hinsichtlich der Darmfunktionsstörung liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT im Vergleich zur EBRT vor.

Hinsichtlich aller übrigen Vergleiche und Endpunkte ergibt sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der BT im Vergleich zu den untersuchten Behandlungsoptionen.

#### **Fazit**

Die Update-Recherche zur LDR-Brachytherapie lieferte eine randomisierte Studie mit unzureichender Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien. Die im Abschlussbericht N04-02 beschriebenen Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörter Organfunktionen werden durch die neuen Studien im Wesentlichen bestätigt und weiter ergänzt. Allerdings fanden sich zusätzlich auch Hinweise auf Nachteile der LDR-Brachytherapie.

Die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit sind nach wie vor nicht ausreichend, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben.

**Schlagwörter:** Interstitielle Brachytherapie; lokal begrenztes Prostatakarzinom; systematische Übersicht

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite      |
|---|------------|
| <b>Kurzfassung</b> .....  | <b>iii</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>xi</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>xiv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>xv</b>  |
| <b>1 Hintergrund</b> .....  | <b>1</b>   |
| <b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....   | <b>7</b>   |
| <b>3 Projektbearbeitung</b> .....   | <b>8</b>   |
| <b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....   | <b>8</b>   |
| <b>4 Methoden</b> .....   | <b>9</b>   |
| <b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> ..... | <b>9</b>   |
| 4.1.1 Population.....   | 9          |
| 4.1.2 Prüflintervention und Vergleichsbehandlung.....                         | 9          |
| 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....                                      | 10         |
| 4.1.4 Studientypen.....   | 10         |
| 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....                                   | 11         |
| 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....  | 12         |
| <b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....                                      | <b>12</b>  |
| <b>4.3 Informationsbewertung</b> .....  | <b>13</b>  |
| <b>4.4 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität</b> .....              | <b>13</b>  |
| <b>4.5 Informationssynthese und -analyse</b> .....                            | <b>14</b>  |
| 4.5.1 Charakterisierung der Studien.....                                      | 14         |
| 4.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....                | 14         |
| 4.5.3 Meta-Analysen .....   | 15         |
| 4.5.4 Sensitivitätsanalysen .....   | 15         |
| 4.5.5 Subgruppenanalysen.....   | 15         |
| <b>4.6 Abweichungen gegenüber dem Abschlussbericht N04-02</b> .....           | <b>16</b>  |
| <b>4.7 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze</b> .....                    | <b>16</b>  |
| <b>5 Ergebnisse</b> .....   | <b>17</b>  |
| <b>5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....                       | <b>17</b>  |
| 5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche .....                                   | 17         |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 5.1.2      | Studienregister.....  | 19        |
| 5.1.3      | Anfrage an Autoren.....   | 20        |
| 5.1.4      | Resultierender Studienpool.....   | 20        |
| <b>5.2</b> | <b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien.....</b>   | <b>21</b> |
| 5.2.1      | Studiendesign und Studienpopulationen.....  | 29        |
| 5.2.2      | Studien- und Publikationsqualität.....  | 32        |
| 5.2.3      | Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT.....  | 45        |
| 5.2.4      | Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen nicht<br>randomisierten Studien.....                                      | 45        |
| <b>5.3</b> | <b>Ergebnisse zu Therapiezielen.....</b>  | <b>47</b> |
| 5.3.1      | Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben).....  | 47        |
| 5.3.1.1    | Daten aus Update-Recherche.....   | 47        |
| 5.3.1.2    | Daten aus Abschlussbericht N04-02.....  | 47        |
| 5.3.1.3    | Zusammenfassende Bewertung.....   | 48        |
| 5.3.2      | Krankheitsfreies Überleben.....   | 50        |
| 5.3.3      | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben.....  | 50        |
| 5.3.3.1    | Daten aus Update-Recherche.....   | 50        |
| 5.3.3.2    | Daten aus Abschlussbericht N04-02.....  | 51        |
| 5.3.3.3    | Zusammenfassende Bewertung.....   | 54        |
| 5.3.4      | Krankheitsbedingte Beschwerden.....   | 55        |
| 5.3.5      | Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und -komplikationen.....   | 55        |
| 5.3.5.1    | Daten aus Update-Recherche.....   | 58        |
| 5.3.5.2    | Daten aus Abschlussbericht N04-02.....  | 58        |
| 5.3.5.3    | Zusammenfassende Bewertung.....   | 59        |
| 5.3.6      | Zuordnung der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....   | 61        |
| 5.3.7      | Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität.....  | 66        |
| 5.3.7.1    | Daten aus Update-Recherche.....   | 66        |
| 5.3.7.2    | Daten aus Abschlussbericht N04-02.....  | 67        |
| 5.3.7.3    | Zusammenfassende Bewertung.....   | 67        |
| 5.3.8      | Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von<br>Krankenhausaufenthalten.....  | 73        |
| 5.3.9      | Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung.....   | 73        |
| 5.3.10     | Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich<br>Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion,<br>Enddarmfunktion..... | 73        |
| 5.3.11     | Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen.....   | 73        |

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 5.3.12     | Sexuelle Probleme.....   | 74         |
| 5.3.12.1   | Daten aus Update-Recherche .....   | 74         |
| 5.3.12.2   | Daten aus Abschlussbericht N04-02 .....  | 75         |
| 5.3.12.3   | Zusammenfassende Bewertung.....  | 75         |
| 5.3.13     | Harntraktprobleme .....  | 78         |
| 5.3.13.1   | Daten aus Update-Recherche .....   | 78         |
| 5.3.13.2   | Daten aus Abschlussbericht N04-02 .....  | 79         |
| 5.3.13.3   | Zusammenfassende Bewertung.....  | 79         |
| 5.3.14     | Harninkontinenzprobleme .....  | 82         |
| 5.3.14.1   | Daten aus Update-Recherche .....   | 82         |
| 5.3.14.2   | Daten aus Abschlussbericht N04-02 .....  | 82         |
| 5.3.14.3   | Zusammenfassende Bewertung.....  | 83         |
| 5.3.15     | Darmprobleme.....  | 85         |
| 5.3.15.1   | Daten aus Update-Recherche .....   | 85         |
| 5.3.15.2   | Daten aus Abschlussbericht N04-02 .....  | 85         |
| 5.3.15.3   | Zusammenfassende Bewertung.....  | 86         |
| <b>5.4</b> | <b>Zusammenfassung.....</b>  | <b>88</b>  |
| <b>6</b>   | <b>Diskussion .....</b>  | <b>94</b>  |
| <b>7</b>   | <b>Fazit .....</b>   | <b>99</b>  |
| <b>8</b>   | <b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>   | <b>100</b> |
| <b>9</b>   | <b>Literatur.....</b>  | <b>102</b> |
|            | <b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>   | <b>111</b> |
|            | <b>Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit<br/>Ausschlussgründen.....</b> | <b>118</b> |
|            | <b>Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....</b>   | <b>129</b> |
|            | <b>Anhang D: Daten zu Patientencharakteristika .....</b>   | <b>130</b> |
|            | <b>Anhang E: Daten zu unerwünschten Ereignissen .....</b>  | <b>136</b> |
|            | <b>Anhang F: Daten zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....</b>                                  | <b>142</b> |
|            | <b>Anhang G: Daten zu Symptomen, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen.....</b>                              | <b>151</b> |
|            | <b>Anhang H: Bewertung der gescreenten Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA .....</b>                          | <b>162</b> |
|            | <b>Anhang I: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewers .....</b>                       | <b>184</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: TNM-Klassifikation maligner Tumoren .....   | 3  |
| Tabelle 2: Stadieneinteilung gemäß der S3-Leitlinie der DGU .....  | 4  |
| Tabelle 3: Klassifikation nach D'Amico 1998 .....  | 4  |
| Tabelle 4: Behandlungsempfehlungen gemäß DGU für Patienten mit lokal begrenztem<br>Prostatakarzinom nach Risikoprofil .....                  | 5  |
| Tabelle 5: Einschluss- und Ausschlusskriterien .....   | 12 |
| Tabelle 6: Erforderliche Berücksichtigung von Einflussfaktoren nach Endpunkten .....   | 14 |
| Tabelle 7: Liste der 20 im Volltext als relevant identifizierten Studien .....   | 17 |
| Tabelle 8: Übersicht der Studien nach Therapievergleichen in beiden Berichten .....  | 21 |
| Tabelle 9: Charakteristika der 20 eingeschlossenen Studien .....   | 23 |
| Tabelle 10: Endpunkte der 20 einbezogenen Studien .....  | 26 |
| Tabelle 11: Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren: Adjustierung beziehungsweise<br>Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen ..... | 28 |
| Tabelle 12: Vergleich der unterschiedlichen Definitionen der Endpunkte mit<br>Überlebenszeitanalysen .....                                   | 31 |
| Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer .....   | 35 |
| Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten Intervention .....   | 37 |
| Tabelle 15: Studien- und Publikationsqualität randomisierter Studien .....   | 42 |
| Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität nicht randomisierter Studien .....   | 43 |
| Tabelle 17: Gesamtüberleben .....  | 49 |
| Tabelle 18: Krankheitsspezifisches Überleben .....   | 49 |
| Tabelle 19: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben .....  | 52 |
| Tabelle 20: Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zu Studien .....  | 57 |
| Tabelle 21: Ergebnisübersicht zur Toxizität .....  | 59 |
| Tabelle 22: Ergebnisübersicht zu Harntraktsymptomen .....  | 60 |
| Tabelle 23: Ergebnisübersicht zu malignen Neubildungen .....   | 61 |
| Tabelle 24: Skalen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu<br>Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen .....     | 62 |
| Tabelle 25: Verwendung der Skalen in den Studien .....   | 64 |
| Tabelle 26: Körperliche Dimension .....  | 68 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 27: Psychische Dimension .....   | 70  |
| Tabelle 28: Allgemeine Symptome .....  | 72  |
| Tabelle 29: Sexuelle Probleme .....  | 76  |
| Tabelle 30: Harntraktprobleme .....  | 80  |
| Tabelle 31: Harninkontinenzprobleme .....  | 84  |
| Tabelle 32: Darmprobleme .....   | 87  |
| Tabelle 33: Übersicht der Beleglage .....  | 91  |
| Tabelle 34: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Alter, TNM, Gleason, PSA .....                              | 130 |
| Tabelle 35: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Prostatagröße, Begleitbehandlung<br>ADT, Komorbidität ..... | 134 |
| Tabelle 36: Gastrointestinale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3) .....  | 136 |
| Tabelle 37: Gastrointestinale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3) .....  | 136 |
| Tabelle 38: Urogenitale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3) .....  | 137 |
| Tabelle 39: Urogenitale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3) .....  | 137 |
| Tabelle 40: Harnröhrenstriktur .....   | 138 |
| Tabelle 41: Harnblasenkatheterisierung .....   | 139 |
| Tabelle 42: Harninkontinenz .....  | 139 |
| Tabelle 43: Harnwegsirritation .....   | 139 |
| Tabelle 44: Zweite primäre Tumorerkrankung .....   | 140 |
| Tabelle 45: Harnblasenkarzinom .....   | 140 |
| Tabelle 46: Rektumkarzinom .....   | 141 |
| Tabelle 47: Akute myeloische Leukämie .....  | 141 |
| Tabelle 48: QLQ-C30-Score (Teil 1) .....   | 142 |
| Tabelle 49: QLQ-C30-Score (Teil 2) .....   | 144 |
| Tabelle 50: SF-36-Score (Teil 1) .....   | 146 |
| Tabelle 51: SF-36-Score (Teil 2) .....   | 148 |
| Tabelle 52: SF-12-Score .....  | 149 |
| Tabelle 53: EPIC-Score .....   | 151 |
| Tabelle 54: ICSmale-Score .....  | 152 |
| Tabelle 55: IIEF-Score .....   | 153 |
| Tabelle 56: IPSS-Score .....   | 154 |

Tabelle 57: QLQ-PR25-Score ..... 155  
Tabelle 58: UCLA-PCI-Score ..... 156

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung..... | 19 |
| Abbildung 2: Patientenfluss der randomisierten Studie von Giberti 2009.....  | 46 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>   | <b>Bedeutung</b>   |
|--------------------|--|
| 3D-CRT             | 3-dimensional conformal radiotherapy   |
| ADT                | Androgen deprivation therapy: Hormontherapie   |
| AHRQ               | Agency for Healthcare Research and Quality   |
| AML                | Akute myeloische Leukämie  |
| ANCOVA             | Analysis of covariance   |
| ASTRO              | American Society for Therapeutic Radiology and Oncology  |
| B/A                | Beobachten / abwarten  |
| bNED               | Biochemical no evidence of disease   |
| BSFI               | Brief sexual function inventory: Fragebogen zur Lebensqualität   |
| BT                 | Low-Dose-Rate-Brachytherapie   |
| CaPSURE            | Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor  |
| DGU                | Deutsche Gesellschaft für Urologie   |
| EBRT               | External-beam radiotherapy = perkutane Strahlentherapie  |
| EORTC-QLQ-C30      | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer                                  |
| EORTC-QLQ-PR25     | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer disease specific module |
| EPIC               | Expanded Prostate Cancer Index Composite   |
| FACT               | Functional Assessment of Cancer Therapy  |
| G-BA               | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GEE                | Generalized estimating equations   |
| Gy                 | Gray   |
| ICS-male           | International Continence Society (für Männer)  |
| IQWiG              | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| IIEF               | International index of erectile function: Fragebogen zur Lebensqualität  |
| IMRT               | Intensity-modulated radiotherapy: eine später angewendete Technik der EBRT im Unterschied zur 3D-CRT                             |
| IPSS               | International prostate symptom score   |
| KI                 | Konfidenzintervall   |
| LDR-Brachytherapie | Low-Dose-Rate-Brachytherapie: interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation von radioaktiven Substanzen in die |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
|                  | Prostata  |
| LHRH             | Luteinizing-hormone-releasing hormone                             |
| LUTS             | Lower urinary tract symptoms = Symptome des unteren Harntraktes   |
| MSAC             | Medical Services Advisory Committee                               |
| NSWCCR           | New South Wales central cancer registry                           |
| PCSI             | Prostate cancer symptom indices                                   |
| PROQOLID         | Patient Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database |
| PSA              | Prostata-spezifisches Antigen                                     |
| RCT              | Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)  |
| RP               | Radikale Prostatektomie   |
| RTOG             | Radiation therapy oncology group                                  |
| SABRE 1          | Surgery Against Brachytherapy – a Randomised Evaluation           |
| SCA              | Service satisfaction scale for cancer care                        |
| SEER             | Surveillance, Epidemiology and End Results                        |
| SF-36            | Medical outcomes study 36-item-short-form health survey (SF-36)   |
| SGB V            | Fünftes Buch Sozialgesetzbuch                                     |
| START            | Standard Treatment Against Restricted Treatment                   |
| TNM              | Tumor-Nodus-Metastasis (Klassifikation maligner Tumoren)          |
| UCLA-PCI         | University of California Los Angeles prostate cancer index        |
| WHO              | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)           |

## 1 Hintergrund

Mit Datum vom 17.01.2007 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) den Abschlussbericht mit der Auftragsnummer N04-02 zur Nutzenbewertung der (permanenten) interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom fertiggestellt und dem Auftraggeber zugeleitet [1].

Ziel der dem Abschlussbericht N04-02 zugrunde liegenden Untersuchung war die auf patientenrelevante Therapieziele bezogene vergleichende Nutzenbewertung der (permanenten) interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit:

1. dem operativen Standardverfahren (radikale Prostatektomie),
2. der perkutanen Strahlentherapie,
3. dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens,
4. anderen substanziell unterschiedlichen Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens.

Insgesamt wurden in dem damaligen Abschlussbericht 11 nicht randomisierte Studien mit insgesamt 10 900 Patienten in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Randomisierte Studien wurden nicht identifiziert. In 9 der 11 Studien wurde die LDR-Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie verglichen. In 5 dieser 9 Studien und in 2 weiteren Studien (insgesamt 7 Studien) wurde die LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie verglichen. Vergleichsstudien zum kontrollierten Zuwarten und zu Varianten der Brachytherapie wurden nicht identifiziert. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse in Form einer Meta-Analyse zu den einzelnen Zielkriterien war wegen methodischer Probleme der Einzelstudien als nicht adäquat bewertet und daher nicht durchgeführt worden.

Das Behandlungsverfahren wurde anschließend durch den G-BA bereits im Rahmen eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (vertragsärztlicher Sektor) beraten. Nun soll auch gemäß § 137c Abs. 1 SGB V (Krankenhaus-Sektor) eine Bewertung vorgenommen werden. Ziel ist eine sektorübergreifende Klärung der noch offenen Fragen, ob die LDR-Brachytherapie anderen Therapieoptionen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen, gleichwertig oder unterlegen ist [2].

Da die Literaturrecherche für den Abschlussbericht N04-02 aus dem Juni 2006 datiert, hat der G-BA das IQWiG mit einem Update der Recherche und einer Bewertung der seit diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur beauftragt. Die Update-Recherche soll dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; Gleiches gilt für die Auswertung der ermittelten Evidenz. Wesentliche Frage des vorliegenden Rapid Reports wird sein, ob sich das Fazit des

Abschlussberichts N04-02 unter Berücksichtigung gegebenenfalls neu identifizierter Literatur grundsätzlich ändert.

Detaillierte Angaben zur Diagnostik, Therapie und Epidemiologie des Prostatakarzinoms sind im Kapitel Hintergrund des Abschlussberichts N04-02 nachzulesen. An dieser Stelle im Rapid Report N10-01 sollen lediglich einige zentrale Punkte aktualisiert oder ergänzt werden.

Das Prostatakarzinom geht von malignen Drüsenzellen der Prostata aus und liegt in 80 % der Patienten innerhalb der Grenzen (lokal begrenzt) der Prostata. Histologische Subtypen werden in der WHO-Klassifikation [3] differenziert. Es kann invasiv und destruktiv in die umliegenden Organe wie beispielsweise die Harnblase und das Rektum einwachsen. Von einer möglichen Metastasierung sind primär Knochen und Lymphknoten betroffen. Das klinische Stadium wird anhand der Tumorgöße und Ausbreitung der Tumorkrankheit mittels der TNM-Klassifikation [4] definiert (Tabelle 1). In den vorliegenden Bericht werden ausschließlich lokal begrenzte Tumoren eingeschlossen, also Tumoren im Stadium T1a, T1b, T1c, T2a, T2b und T2c, die keine Lymphknotenmetastasen (N0) und keine Fernmetastasen (M0) haben. Siehe hierzu auch die Definition des lokalen, lokal fortgeschrittenen, des fortgeschrittenen und des metastasierten Prostatakarzinoms gemäß der umfangreichen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie aus dem Jahr 2009 [5].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation maligner Tumoren

| <b>T-Primärtumor</b>                                    |   |
|---|---|
| T1  | Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist   |
| T1a   | Tumor zufälliger histologischer Befund in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes  |
| T1b   | Tumor zufälliger histologischer Befund in mehr als 5 % des resezierten Gewebes  |
| T1c   | Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert, beispielsweise wegen erhöhtem PSA. Hinweis: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert. |
| T2  | Tumor begrenzt auf Prostata. Hinweis: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel, aber nicht darüber hinaus, wird als T2 klassifiziert.   |
| T2a   | Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger   |
| T2b   | Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens   |
| T2c   | Tumor in beiden Lappen  |
| T3  | Tumor durchbricht die Prostatakapsel  |
| T3a   | Extrakapsuläre Ausbreitung, einseitig oder beidseitig   |
| T3b   | Tumor infiltriert Vesicula seminalis  |
| T4  | Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Vesicula seminalis, beispielsweise Harnblasenhals, Spincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel, und/oder ist an Beckenwand fixiert.   |
| <b>N-Regionäre Lymphknoten</b>                          |   |
| N0  | Keine regionären Lymphknotenmetastasen  |
| N1  | Regionäre Lymphknotenmetastasen   |
| <b>M-Fernmetastasen</b>                                 |   |
| M0  | Keine Fernmetastasen  |
| M1  | Fernmetastasen. Hinweis: Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden.  |
| M1a   | Nichtregionäre Lymphknoten  |
| M1b   | Knochen   |
| M1c   | Andere Lokalisationen   |
| TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden             |   |
| T0: Kein Anhalt für Primärtumor                         |   |
| NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |   |
| MX: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden        |   |

Tabelle 2: Stadieneinteilung gemäß der S3-Leitlinie der DGU

| Stadien                                  | TNM-Kode          |
|--|-------------------|
| Lokal begrenztes Prostatakarzinom        | N0, M0, T1 bis T2 |
| Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom | N0, M0, T3 bis T4 |
| Fortgeschrittenes Prostatakarzinom       | N1                |
| Metastasiertes Prostatakarzinom          | M1                |

Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung betrug im Jahr 2006 in Deutschland 69 Jahre, jährlich erkranken etwa 58 000 Männer in Deutschland neu am Prostatakarzinom und etwa 11 000 Patienten sterben pro Jahr an den Folgen [6].

Das Prostatakarzinom hat unbehandelt meist einen langsamen Verlauf. Viele Männer sterben aufgrund anderer Todesursachen. Eine invasive Behandlung von Männern mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren kann daher bedeuten, dass die Patienten unerwünschte Ereignisse der Behandlung erleben, ohne dass sie jemals die Symptome des Prostatakarzinoms erfahren hätten. Sie hätten somit von einer kurativen Therapie gar nicht profitiert. Hinzu kommt, dass durch das PSA-Screening mehr Männer in einem Frühstadium diagnostiziert werden und auch Männer mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren möglicherweise nicht von einer kurativen Therapie profitieren. In keinem Einzelfall ist der Verlauf genau vorhersagbar.

Die Einschätzung, ob es sich um ein langsam wachsendes Prostatakarzinom mit geringem Risiko oder um ein schnell wachsendes Prostatakarzinom mit hohem Risiko handelt, sollen verschiedenen Klassifikationsinstrumente liefern, zum Beispiel die Klassifikation nach D'Amico 1998 [7] (Tabelle 3) auf der Basis des PSA-Levels, der Tumorgöße und der Tumorausdehnung. Es existieren jedoch zahlreiche andere Definitionen, insbesondere für ein so genanntes insignifikantes Prostatakarzinom (ein Karzinom, das den betroffenen Patienten nicht in seiner Lebenserwartung bedroht), wobei keine dieser Definitionen bis heute eine völlig befriedigende Spezifität und Sensitivität aufweist, siehe auch S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) [5].

Tabelle 3: Klassifikation nach D'Amico 1998

| Risikotyp            | PSA               | TNM         | Gleason-Score |
|----------------------|-------------------|-------------|---------------|
| Niedriges Risiko     | < 10 ng/mL        | T1c bis T2a | < 7           |
| Intermediäres Risiko | 10 bis < 20 ng/mL | T2b         | = 7           |
| Hohes Risiko         | ≥ 20 ng/mL        | > T2b       | > 7           |

Abkürzungen. PSA: prostate-specific antigen; TNM: tumor node metastasis

In der S3-Leitlinie der (DGU [5] wurden dennoch Behandlungsempfehlungen in Abhängigkeit des entsprechenden Risikotyps formuliert (Tabelle 4), wobei die Risikotyp-Einteilung nicht zwangsläufig beziehungsweise nur bedingt der von D'Amico 1998 folgt. Diese Empfehlungen sind auf den vorliegenden Rapid Report N10-01 nicht unmittelbar anwendbar, da das im Abschlussbericht N04-02 definierte Einschlusskriterium lokal begrenztes Prostatakarzinom verwendet wird und – wie erwähnt – unterschiedliche Risikoeinteilungen existieren.

Tabelle 4: Behandlungsempfehlungen gemäß DGU für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nach Risikoprofil

| Risikotyp                       | Radikale Prostatektomie | Perkutane Strahlentherapie <sup>(a)</sup> | LDR-Brachytherapie | Active Surveillance |
|---------------------------------|-------------------------|---|--------------------|---------------------|
| Niedriges Risiko <sup>(b)</sup> | JA                      | JA  | JA                 | JA <sup>(c)</sup>   |
| Intermediäres Risiko            | JA                      | JA  | Kein Konsens       | Nein                |
| Hohes Risiko                    | JA                      | JA  | Nein               | Nein                |

(a) Bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko fakultativ beziehungsweise obligat zusätzlich hormonablativ Therapie  
 (b) Keine einheitliche Definition in der Literatur  
 (c) Mit weiteren Einschränkungen bzgl. Tumornachweis in Biopsie-Stanzen  
 Abkürzungen. LDR-Brachytherapie: Low-Dose-Rate-Brachytherapie

In der Vergangenheit wurden Strategien entwickelt, um dem Problem des insignifikanten Prostatakarzinoms zu begegnen, das durch den breiten Einsatz des PSA-Tests zur Krebsfrüherkennung zusätzlich an Bedeutung gewonnen hat. *Active Surveillance* und *Watchful Waiting* sind 2 solche Strategien, wenn auch durchaus verschiedene Ansätze mit dem Ziel, eine intensive, auf Heilung ausgerichtete Therapie zu verschieben beziehungsweise gegebenenfalls zu vermeiden. Sie sind somit keine unmittelbaren Therapieoptionen im engeren Sinne. Eine gute Beschreibung der Abgrenzung beider Strategien findet sich in der S3-Leitlinie der DGU, aus der wir ausgewählte Textpassagen im folgenden Text zitieren [5]:

#### ▪ Active Surveillance

„Active Surveillance hat bei ansonsten Gesunden und für eine radikale Therapie geeigneten Patienten mit nicht oder wenig aggressiven Tumoren das Ziel, unter genauer Überwachung einschließlich Kontrollbiopsie die rechtzeitige kurative Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich möglicherweise die Tumorbilologie oder der Wunsch des Patienten ändern. ... Voraussetzung dafür ist, dass diese Patienten < 70 Jahre alt sind, keine oder eine geringe Morbidität aufweisen und eine Lebenserwartung von > 10- bis 15 Jahren haben. ... Bevor mit einem Patienten über AS gesprochen wird, ist zu prüfen, ob bei ihm die geeignete Tumorkategorie vorliegt.“

- **Watchful Waiting**

„Demgegenüber werden Watchful Waiting -Patienten, die eine Lebenserwartung < 10- bis 15 Jahre und beliebige Tumorcharakteristika haben, erst bei symptomatischer Progression palliativ therapiert. Watchful Waiting sollte mit älteren Patienten erörtert werden, die nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen, weil sie > 70 Jahre alt sind oder eine höhere Komorbidität beziehungsweise eine Lebenserwartung < 10 Jahren haben (nur in einer Studie < 15 Jahre). Die T-Kategorie ist wie der PSA-Wert beliebig, der Gleason-Score sollte  $\leq 7$  betragen. Für den Zeitpunkt der verzögerten palliativen Intervention spielen nur die Tumorsymptome eine Rolle.“

Es besteht allerdings das Problem, dass in der Literatur diese beiden Begriffe nicht immer trennscharf benutzt werden und in (insbesondere retrospektiven) Beobachtungsbeziehungsweise Registerstudien häufig nicht sinnvoll angewendet werden können, da hier oft von „keiner (definitiven) Therapie“ die Rede ist, was eben nicht gleichbedeutend mit einer Strategie im oben genannten Sinne ist.

## 2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob sich aus der zwischenzeitlich publizierten Literatur zum Thema, bei deren Recherche und Auswertung die gleiche Systematik wie im ursprünglichen Abschlussbericht N04-02 anzuwenden ist, eine Änderung bezüglich des Fazits des Abschlussberichts für die einzelnen zu bewertenden Verfahren ergibt.

Dieses Ziel schließt die im Abschlussbericht N04-02 [1] genannten Ziele ein (Zitat):

Ziel der Untersuchung ist die vergleichende Nutzenbewertung der (permanenten) interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren (radikale Prostatektomie), der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus sollten auch substanziell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen werden.

Das Fazit des Abschlussberichts N04-02 lautet wie folgt (Zitat):

Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Enddarmfunktion. Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor. Damit reichen die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz dieses Therapieverfahrens nicht aus, da ein möglicher Nachteil bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Wir empfehlen dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen zu definieren.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 26.04.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Erfassung und Auswertung der seit Juni 2006 erschienenen Literatur zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als Update zum IQWiG-Abschlussbericht N04-02 beauftragt. Die für den Rapid Report notwendige Update-Recherche soll dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; Gleiches gilt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

Die Methodik zur Erstellung des vorliegenden Rapid Reports N10-01 wurde vorab intern in einer nicht veröffentlichten Projektskizze beschrieben (Version 1.0 vom 10.06.2010). Anschließend wurde innerhalb des IQWiG ein Entwurf des Rapid Reports N10-01 erstellt. Dieser Entwurf wurde einem Review durch einen externen Sachverständigen unterzogen. Der vorliegende Rapid Report wurde unter Berücksichtigung der Kommentare eines externen Reviewers erstellt. Nach Fertigstellung wurde der Rapid Report N10-01 dem G-BA übermittelt und 4 Wochen später im Internet veröffentlicht.

## 4 Methoden

Für den vorliegenden Rapid Report N10-01 findet im Grundsatz die gleiche Methodik Anwendung wie im Auftrag N04-02. Daher wird auf das Kapitel 4 des Abschlussberichts N04-02 verwiesen [1]. Da die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung besonders wichtig für die Beurteilung der Studienauswahl sind, wird der Abschnitt 4.1 des Abschlussberichts an dieser Stelle aufgenommen und ergänzend kommentiert.

Leichte Abweichungen und Modifikationen sind der Weiterentwicklung der Methoden des Instituts geschuldet. Diese Änderungen sind aber primär formaler Natur und führen insgesamt nicht zu einer abweichenden inhaltlichen Bewertung der Studien. Bei der Erstellung des Abschlussberichts N04-02 hatte eine ältere Version des IQWiG-Methodenpapiers Gültigkeit. Für den vorliegenden Rapid Report N10-01 gilt jedoch die aktuellere Version 3.0 [8]. Dies bedingt Abweichungen, sofern sich die entsprechenden Stellen unterscheiden.

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 4.1.1 Population

Berücksichtigt wurden Studien, deren eingeschlossene Patienten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom hatten. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom umfasst die Tumorklassifikationsstufen T1a, T1b, T1c, T2a, T2b und T2c, die keine Lymphknotenmetastasen (N0) und keine Fernmetastasen (M0) haben. Stufen höher als T2c, also T3a, T3b und T4 für lokal fortgeschrittene Tumoren wurden berücksichtigt, sofern der Anteil der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mindestens 80 % beträgt. Falls keine Angaben vorlagen, galt die in den jeweiligen Studien verwendete Definition, soweit nicht ein Anhalt dafür bestand, dass lokal oder systemisch fortgeschrittene Stadien untersucht wurden.

#### 4.1.2 Prüfintervention und Vergleichsbehandlung

Prüfintervention ist die Behandlung mit einer LDR-Brachytherapie (permanente Seed-Implantation).

Vergleichsbehandlungen sind die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie (EBRT), Active Surveillance oder Watchful Waiting (beziehungsweise keine eindeutig definierte, kurativ intendierte Therapie) sowie Scheinbehandlungen. Aufgrund der einleitend beschriebenen Schwierigkeiten einer klaren Abgrenzung der zunächst überwachenden beziehungsweise abwartenden Strategien werden im Rahmen des vorliegenden Berichts diese als Behandlungsgruppe unter dem Oberbegriff *Beobachten / Abwarten (B/A)* zusammengefasst.

Für alle Behandlungen gilt, dass der Anteil der entsprechenden Patienten mindestens 80 % betragen muss.

### 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Es wurden folgende Endpunkte für die Untersuchung verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichten:

- (1) Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)
- (2) krankheitsfreies Überleben
- (3) (Surrogat: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben)
- (4) krankheitsbedingte Beschwerden
- (5) unerwünschte Therapieebenenwirkungen und -komplikationen wie beispielsweise Impotenz und Harninkontinenz
- (6) gesundheitsbezogene Lebensqualität
- (7) Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten
- (8) Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung
- (9) Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion

Zu allen oben genannten Therapiezielen wurden die eingeschlossenen Studien nach quantifizierbaren Angaben jeglicher Art zum jeweiligen Therapieziel durchsucht.

### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht sollten primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Die orientierende Sichtung systematischer Übersichtsarbeiten ließ im Vorfeld erkennen, dass nur wenige Studien mit diesem Evidenzgrad zu finden sein würden. Es wurden daher ergänzend auch nicht randomisierte Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung eingeschlossen, soweit eine adäquate Kontrolle wesentlicher Störgrößen erfolgte.

Folgende Studientypen wurden in die Untersuchung eingeschlossen:

- randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- nicht randomisierte Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und einer adäquaten Berücksichtigung von potenziell relevanten Einflussgrößen:
  - kontrollierte klinische Studien ohne Randomisierung; hierunter fallen auch randomisierte Studien mit eindeutig inadäquater Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen (zum Beispiel alternierende Zuteilungsverfahren) und inadäquater Verdeckung dieser Zuteilung (zum Beispiel Unterlagen für den Untersucher frei zugänglich)
  - prospektiv vergleichende Kohortenstudien
  - retrospektiv vergleichende Kohortenstudien
  - Fall-Kontroll-Studien

Registerstudien und Studien aus Abrechnungsdaten wurden als Kohortenstudien aufgefasst. Unter einer adäquaten Berücksichtigung potenzieller Einflussgrößen ist zu verstehen, dass die wesentlichen Einflussgrößen (siehe Tabelle 6) entweder zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar sind oder dass bei der Analyse der jeweiligen berichtsrelevanten Endpunkte der potenziell konfundierende Effekt der Einflussgrößen durch statistische Adjustierung kontrolliert wurde. Lag in einer Studie keine Vergleichbarkeit oder adäquate Adjustierung vor, wurde diese Studie ausgeschlossen. Sofern die Studie eingeschlossen werden konnte, wurde Umfang und Art der Adjustierung bei der Bewertung der Studienqualität berücksichtigt.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Für Endpunkte ohne Überlebenszeitanalysen (zum Beispiel Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen) wurden Studien, deren Anteil ausgewerteter Studienteilnehmer über alle Behandlungsgruppen unter 70 % lag, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies traf auch auf Studien zu, in denen die Differenz der Anteile fehlender Studienteilnehmer zwischen den Behandlungsarmen 15 % oder mehr betrug. Sollte erst im Verlauf der Nachbeobachtung der Anteil der ausgewerteten Studienteilnehmer unter 70 % fallen, wurden lediglich die betroffenen Messzeitpunkte nicht mehr berücksichtigt.

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien

erfüllen.

Tabelle 5: Einschluss- und Ausschlusskriterien

| <b>Einschlusskriterien</b>  |   |
|---|---|
| E1  | Patienten:<br>Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß Abschnitt 4.1.1   |
| E2  | Prüfintervention:<br>LDR-Brachytherapie gemäß Abschnitt 4.1.2   |
| E3  | Kontrollbehandlung:<br>Radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie (EBRT), Active Surveillance oder Watchful Waiting (B/A) sowie Scheinbehandlungen gemäß Abschnitt 4.1.2 |
| E4  | Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Endpunkten ableiten  |
| E5  | Kontrollierte klinische Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Kontrolle wesentlicher Einflussgrößen gemäß Abschnitt 4.1.4 und Abschnitt 4.1.5              |
| <b>Ausschlusskriterien</b>  |   |
| A1  | Tierexperimentelle Studien  |
| A2  | Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation  |
| A3  | Keine Vollpublikation verfügbar <sup>(a)</sup>  |
| (a) Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichtes an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studie, der eine Bewertung der Studie ermöglicht. |   |

## 4.2 Informationsbeschaffung

Für den vorliegenden Rapid Report N10-01 wurde im Grundsatz die gleiche Methodik zur Informationsbeschaffung eingesetzt wie im Auftrag N04-02. Insofern wird an dieser Stelle lediglich auf das Kapitel 4.2 des Abschlussberichts N04-02 verwiesen. Eine zusätzliche Recherche nach aktuellen Datensätzen fand über die Oberfläche PubMed statt. In der Datenbank CINAHL konnten im Projekt N04-02 keine relevanten Treffer identifiziert werden, deshalb wurde diese im vorliegenden Bericht nicht mehr eingeschlossen. Weiterhin wurde in Online-Studienregistern nach vergleichenden Studien gesucht werden.

### 4.3 Informationsbewertung

Die Informationsbewertung erfolgte im Wesentlichen analog zu den in Kapitel 4.3 im Abschlussbericht N04-02 beschriebenen Kriterien. Die zentralen Kriterien der im Rahmen des vorliegenden Berichts vorgenommenen Studienbewertung werden im Folgenden beschrieben.

### 4.4 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

RCTs und nicht randomisierte Studien wurden getrennt und nach verschiedenen Kriterien bewertet.

Das Gesamtergebnis für RCTs lautet entweder niedriges oder hohes Verzerrungspotenzial. Zentrale Kriterien für die Bewertung der RCTs waren die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Befunderhebung, die Durchführung einer Intention-to-Treat Analyse sowie die Beschreibung von und der Umgang mit fehlenden Werten.

Nicht randomisierte Studien haben aufgrund ihres Studiendesigns automatisch ein hohes Verzerrungspotenzial. Um das Ausmaß potenzieller Verzerrungen nicht randomisierter Studien, das über das Studiendesign hinausgeht, zu erfassen, wurden die Studien mit leichten oder groben zusätzlichen Mängeln eingestuft. Dabei waren insbesondere der konsekutive Patienteneinschluss, die zeitliche Parallelität, die Beschreibung des Patientenflusses beziehungsweise fehlender Werte sowie eine umfassende Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren von Bedeutung. Eine adäquate Erfüllung dieser Kriterien wurde als erforderlich für eine Einstufung der zusätzlichen Mängel als leicht (auf dem Niveau nicht randomisierter Studien) angesehen.

Grundsätzlich können Verzerrungspotenzial beziehungsweise Mängel endpunktspezifisch unterschiedlich sein. Daher wurden das Verzerrungspotenzial beziehungsweise die zusätzlichen Mängel auch auf Endpunktebene untersucht.

Entsprechend dem Abschlussbericht N04-02 wurden die in Tabelle 6 aufgelisteten Merkmale als relevante, potenzielle Einflussfaktoren angesehen, die in geeigneter Form berücksichtigt werden sollten. Als adäquate Berücksichtigung wurde entweder eine vergleichbare Verteilung des Einflussfaktors zwischen den untersuchten Behandlungsgruppen oder die Durchführung einer adjustierten statistischen Auswertung zum Beispiel mittels multifaktorieller Regressionsmodelle, Matching oder Stratifizierung eingestuft. Die im Abschlussbericht N04-02 zur Bewertung der Adjustierung verwendete Unterteilung in *keine*, *teilweise* und *vollständig* erwies sich für den vorliegenden Rapid Report als wenig aussagekräftig, da in allen hier berücksichtigten Studien eine teilweise Adjustierung vorlag. Zur besseren Differenzierung des Umfangs der Adjustierung wurde die Unterkategorie *umfassende Berücksichtigung* definiert. Die Berücksichtigung von relevanten Einflussfaktoren wurde als *umfassend* eingestuft, wenn mindestens 3 der vorab als relevant eingestuften Einflussfaktoren

Alter, TNM, PSA, Gleason-Score, Prostatagröße und Begleiterkrankung berücksichtigt wurden (Tabelle 6). Bei Lebensqualitätseindpunkten war zudem eine Berücksichtigung des Ausgangswertes erforderlich. Bei unerwünschten Nebenwirkungen war die Berücksichtigung mindestens einer der potenziellen Störgrößen Alter, Prostatagröße, Begleiterkrankung ausreichend.

Tabelle 6: Erforderliche Berücksichtigung von Einflussfaktoren nach Endpunkten

| Einflussgrößen   | Überlebensparameter | Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität | Symptome, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen | Unerwünschte Ereignisse |
|--|---------------------|---|---|-------------------------|
| Alter  | •                   | •   | •   | •                       |
| Prostatagröße  | •                   | •   | •   | •                       |
| Begleiterkrankung  | •                   | •   | •   | •                       |
| TNM-Stadium  | •                   | •   | •   | -                       |
| PSA  | •                   | •   | •   | -                       |
| Gleason-Score  | •                   | •   | •   | -                       |
| Lebensqualität vor Behandlungsbeginn   | -                   | •   | •   | -                       |
| •: Ja; -: Nein.<br>Abkürzungen. PSA: prostate-specific antigen; TNM: tumor node metastasis |                     |   |   |                         |

## 4.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.5.1 Charakterisierung der Studien

Für den gesamten Studienpool werden im Ergebnisteil zusammenfassend die relevanten Aspekte des Studiendesigns und der Studienqualität sowie eine Kurzbeschreibung jeder einzelnen Studie angegeben.

### 4.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien werden zum Zwecke einer besseren Vergleichbarkeit nach Therapiezielen und Endpunkten geordnet und in Tabellenform dargestellt. Bei teilweise fehlenden Daten zu Prozentangaben oder Fallzahlen wurden diese gegebenenfalls selbst berechnet und mit einem entsprechenden Hinweis versehen. Für eine übersichtliche Darstellung der Vergleiche wurden in den Ergebnistabellen zu unerwünschten Ereignissen, gesundheitsbezogener Lebensqualität und krankheitsspezifischen Funktionsstörungen, Symptomen und Beeinträchtigungen analog zum Abschlussbericht N04-02 die Kategorien *statistisch signifikanter* ( $p < 0,05$ ), *tendenzieller* ( $p \geq 0,05$  bis  $p < 0,2$ ) und *kein*

Unterschied ( $p > 0,5$ ) der verglichenen Therapien verwendet und mithilfe folgender Vergleichsoperatoren dargestellt:

- >>: BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie
- >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie
- <<: BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie
- <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie
- <>: kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )

Im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 wurden die Grenzen  $< 0,05$  statt  $\leq 0,05$  und  $< 0,2$  statt  $\leq 0,2$  verwendet. Diese minimale Anpassung hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Bewertungen. Zudem wurde die Bezeichnung *tendenziell* anstelle *im Trend* verwendet.

### 4.5.3 Meta-Analysen

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, sollte eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Institutes durchgeführt werden. Die Meta-Analysen sollten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [9] erfolgen. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Als Effektmaß sollte das Hazard Ratio verwendet werden. Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [10]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren.

Die vorliegenden Daten erfüllten jedoch nicht die Voraussetzungen für die Durchführung meta-analytischer Auswertungen.

### 4.5.4 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen waren geplant für:

- die biometrische Qualitätsbewertung

### 4.5.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen waren – sofern sinnvoll – geplant für die folgenden:

- Alter
- Schweregrad der Erkrankung (ermittelt durch TNM-Stadien, Gleason-Score und dem PSA-Wert bei Studienbeginn)

#### **4.6 Abweichungen gegenüber dem Abschlussbericht N04-02**

Die Recherchestrategie wurde auf Grundlage der Ergebnisse aus dem Projekt N04-02 erstellt. Das methodische Vorgehen entspricht grundsätzlich dem in Projekt N04-02. Leichte Abweichungen hinsichtlich Informationsbeschaffung und Informationsbewertung sind in den entsprechenden Kapiteln 4.2 und 4.3 beschrieben.

Bei Rapid Reports ist gemäß IQWiG-Methoden kein Stellungnahmeverfahren während der Erstellungsphase vorgesehen, sodass Stellungnahmen als potenzielle Informationsquelle entfallen.

An Hersteller und an Fachgesellschaften wurden im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 keine Anfragen versendet.

Die im Abschlussbericht N04-02 zur Bewertung der Adjustierung verwendete Unterteilung in *keine*, *teilweise* und *vollständig* erwies sich als wenig aussagekräftig, da in allen berücksichtigten Studien eine teilweise Adjustierung, die sich schon automatisch durch Einschlusskriterium E5 ergibt, vorlag. Zur besseren Differenzierung des Umfangs der Adjustierung wurde die Unterkategorie *umfassende Berücksichtigung* definiert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.7 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze**

Es ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zur Projektskizze.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

#### 5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die Erstrecherche in bibliografischen Datenbanken wurde am 14.06.2010 in MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid) und in der Cochrane Library für den Zeitraum ab Juni 2006 (Zeitpunkt der letzten Nachrecherche im Abschlussbericht N04-02) und in PubMed ohne Zeitbegrenzung durchgeführt. Aus den Suchen ergaben sich 1252 Treffer (Abbildung 1). Von diesen wurden 1125 Zitate von 2 Reviewern übereinstimmend bereits aufgrund des Abstracts und Titels als nicht relevant eingestuft.

Für die Bezeichnung der Studien wird im weiteren Verlauf des Berichts jeweils der Erstautor in Verbindung mit dem Jahr der Publikation verwendet. Im Fall von Mehrfachpublikationen wird der Autorenname der jüngsten Veröffentlichung als Studienkürzel verwendet.

Nach Durchsicht der Volltexte der noch im Pool verbliebenen 126 potenziell relevanten Referenzen wurden 20 Publikationen (Tabelle 7) identifiziert, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Für 106 nicht relevante Artikel werden Ausschlussgründe in Anhang B dokumentiert.

Tabelle 7: Liste der 20 im Volltext als relevant identifizierten Studien

| Nr | Studienkürzel    | Zugeordnete Publikationen  | Ref. |
|----|------------------|--|------|
| 1  | Abdel-Wahab 2008 | Abdel-Wahab M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(1): 58-68.  | [11] |
| 2  | Burdick 2009     | Burdick MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(5): 1439-1445. | [12] |
| 3  | Buron 2007       | Buron C et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(3): 812-822.      | [13] |
| 4  | Eade 2008        | Eade TN et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(2): 338-345.      | [14] |
| 5  | Elliott 2007     | Elliott SP et al. J Urol 2007; 178(2): 529-534.                        | [15] |
| 6  | Ferrer 2008      | Ferrer M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(2): 421-432.     | [16] |
| 7  | Giberti 2009     | Giberti C et al. World J Urol 2009; 27(5): 607-612.                    | [17] |

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Liste der 20 im Volltext als relevant identifizierten Studien (Fortsetzung)

| Nr | Studienkürzel    | Zugeordnete Publikationen   | Ref. |
|----|------------------|---|------|
| 8  | Huang 2010       | Huang GJ et al. J Urol 2010; 183(6): 2206-2212.                   | [18] |
| 9  | Kirschner-H 2008 | Kirschner-Hermanns R et al. Curr Urol 2008; 2(3): 135-141.        | [19] |
| 10 | Kobuke 2009      | Kobuke M et al. Acta Med Okayama 2009; 63(3): 129-135.            | [20] |
| 11 | Malcolm 2010     | Malcolm JB et al. J Urol 2010; 183(5): 1822-1828.                 | [21] |
| 12 | Nieder 2008      | Nieder AM et al. J Urol 2008; 180(5): 2005-2009.                  | [22] |
| 13 | Ojha 2010        | Ojha RP et al. Cancer Epidemiol 2010; 34(3): 274-278.             | [23] |
| 14 | Pe 2009          | Pe ML et al. Urology 2009; 73(6): 1328-1334.                      | [24] |
| 15 | Pickles 2010     | Pickles T et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(1): 43-49. | [25] |
| 16 | Pinkawa 2010     | Pinkawa M et al. Radiother Oncol 2010; 96(1): 25-29.              | [26] |
| 17 | Smith 2009       | Smith DP et al. BMJ 2009; 339: b4817.                             | [27] |
| 18 | Vassil 2010      | Vassil AD et al. Urology 2010; 76(5): 1251-1227.                  | [28] |
| 19 | Wong 2009        | Wong WW et al. Cancer 2009; 115(23): 5596-5606.                   | [29] |
| 20 | Zhou 2009        | Zhou EH et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(1): 15-23.   | [30] |

Aus dem Literaturverzeichnis von 5 identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten (Anhang C) ergaben sich keine Hinweise auf weitere relevante Primärstudien.

Das Institut erhielt 183 Artikel, die in Stellungnahmen an den G-BA zur Ankündigung des Beratungsthemas zitiert waren (siehe Anhang H). Die *Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom* wurde am 04.05.2010 veröffentlicht. Die Frist zur Abgabe einer Stellungnahme endete am 15. Juni 2010. Von den 183 Artikeln waren 38 Artikel im Abschlussbericht N04-02 und 91 Artikel im Rapid Report N10-01 identifiziert. Weitere 54 Artikel waren weder im Abschlussbericht noch im Rapid Report identifiziert. In diesen aus den Erfassungszeiträumen beider Berichte stammenden Artikeln wurde über keine weiteren relevanten Primärstudien berichtet. Darunter waren beispielsweise aktualisierte Leitlinien, Übersichtsarbeiten und nicht relevante Vergleichsbehandlungen wie beispielsweise die high-intensity focused ultrasonography.

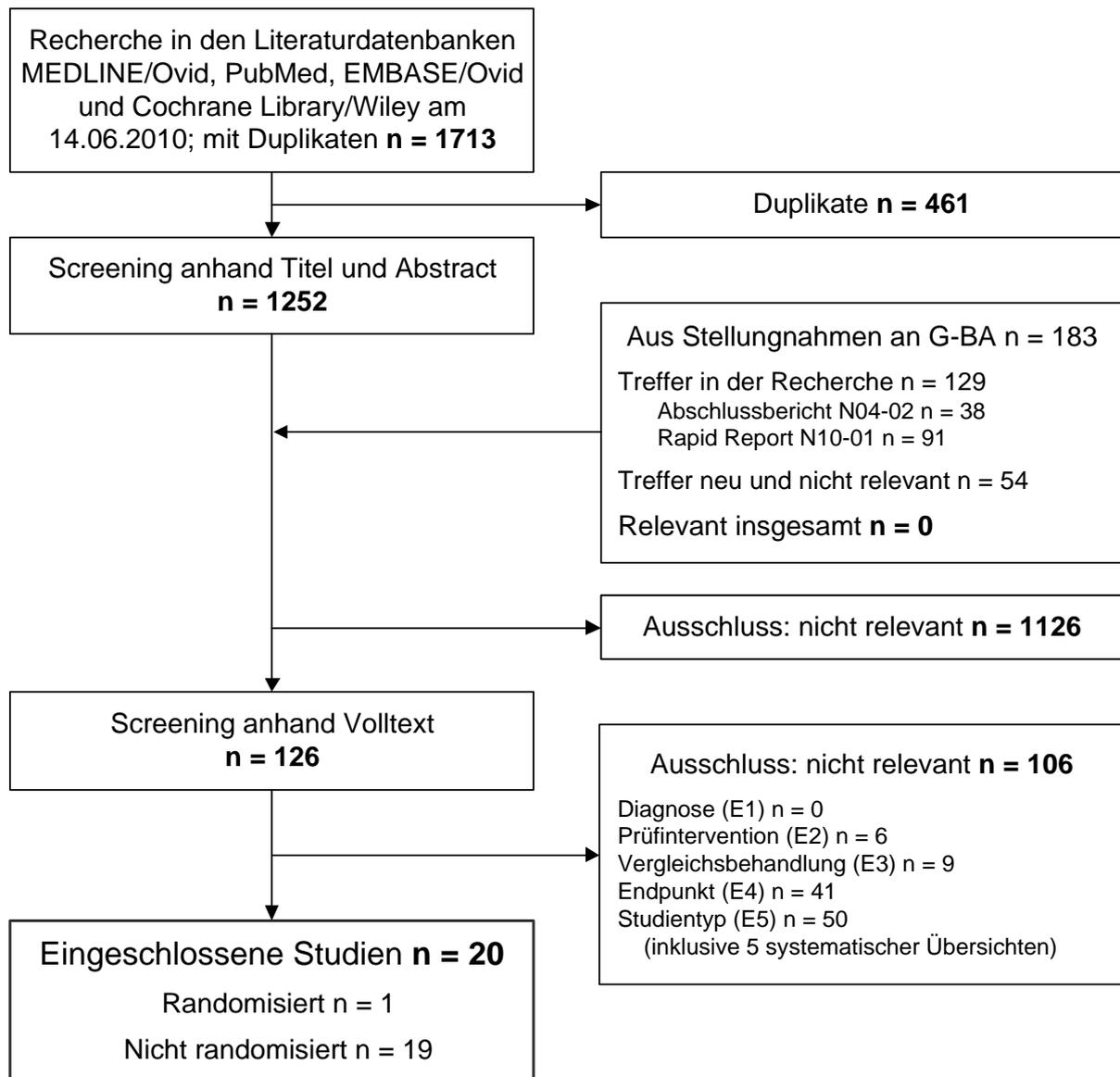


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

### 5.1.2 Studienregister

In folgenden Studienregistern wurde im Juni 2010 mittels des Suchbegriffs *brachytherapy* nach kontrollierten Studien gesucht:

- ClinicalTrials.gov (ClinicalTrials.gov) [31]
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [32]

- International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN Register) [33]
- National Institute for Health Research UK Clinical Research Network's (NIHR UKCRN) Portfolio Database [34]
- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) Clinical Trials [35]

Ein Anhalt für eine berichtsrelevante abgeschlossene Studie, die noch nicht publiziert wurde, bestand nicht. In den Registern ClinicalTrials.gov und ISRCTN wurde jeweils 1 Studie in Durchführung identifiziert, die im Kapitel Diskussion beschrieben wird.

### **5.1.3 Anfrage an Autoren**

Zur Studie Giberti 2009 [17] wurde an den korrespondierenden Autor eine Anfrage (E-Mail am 02.06.2010 und Post am 11.06.2010) mit der Bitte geschickt, folgende Verständnisfragen zu klären:

- Finanzierung der Studie
- primäre und sekundäre Endpunkte
- Generierung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Zuteilung
- Gründe für das Ausscheiden von Teilnehmern
- Fallzahlplanung
- Verblindung

Bis zum 13.12.2010 lag keine Antwort auf diese Anfrage vor.

### **5.1.4 Resultierender Studienpool**

In verschiedenen Auswertungsschritten wurden 20 vollständig abgeschlossene Studien für die Nutzenbewertung identifiziert (Abbildung 1). Darunter waren 1 RCT und 19 nicht randomisierte Studien. Davon entstammten 3 beziehungsweise 2 nicht randomisierte Studien dem jeweils gleichen Krebsregister.

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

Die in den Studien untersuchten Vergleiche zwischen Behandlungsgruppen werden in Tabelle 8 dargestellt. Vergleiche zwischen Varianten der Brachytherapie wurden nicht identifiziert. In Tabelle 9 sind die Studiencharakteristika der 20 Studien gelistet, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Die Endpunkte und ihre Operationalisierung in den jeweiligen Studien sind in Tabelle 10 dargestellt.

Eine Bedingung für die Berücksichtigung von nicht randomisierten Studien war die Berücksichtigung der im Abschnitt 4.4. *Bewertung der Studien- und Publikationsqualität* definierten Einflussgrößen. Eine Übersicht zur Berücksichtigung der relevanten Einflussfaktoren in den einzelnen Studien gibt die Tabelle 11. Eine Übersicht der in den verschiedenen Studien zur Lebensqualität analysierten Scores findet sich in Abschnitt 5.3.4 *Zuordnung der Skalen*.

Tabelle 8: Übersicht der Studien nach Therapievergleichen in beiden Berichten

| Studien                    | BT vs. B/A | BT vs. EBRT | BT vs. RP |
|----------------------------|------------|-------------|-----------|
| <b>Rapid Report N10-01</b> |            |             |           |
| <b>Randomisiert</b>        |            |             |           |
| Giberti 2009               | -          | -           | •         |
| <b>Nicht randomisiert</b>  |            |             |           |
| Abdel-Wahab 2008           | •          | •           | -         |
| Burdick 2009               | -          | •           | •         |
| Buron 2007                 | -          | -           | •         |
| Eade 2008                  | -          | •           | -         |
| Elliott 2007               | •          | -           | -         |
| Ferrer 2008                | -          | •           | •         |
| Huang 2010                 | -          | •           | •         |
| Kirschner-H 2008           | -          | -           | •         |
| Kobuke 2009                | -          | -           | •         |
| Malcolm 2010               | -          | -           | •         |
| Nieder 2008                | -          | •           | •         |
| Ojha 2010                  | •          | •           | •         |
| Pe 2009                    | -          | •           | -         |
| Pickles 2010               | -          | •           | -         |

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Übersicht der Studien nach Therapievergleichen in beiden Berichten (Fortsetzung)

| <b>Studien</b>   | <b>BT vs. B/A</b> | <b>BT vs. EBRT</b> | <b>BT vs. RP</b> |
|--|-------------------|--------------------|------------------|
| Pinkawa 2010   | -                 | •                  | -                |
| Smith 2009   | •                 | •                  | •                |
| Vassil 2010  | -                 | •                  | •                |
| Wong 2009  | -                 | •                  | -                |
| Zhou 2009  | •                 | •                  | •                |
| <b>Abschlussbericht N04-02</b>   |                   |                    |                  |
| <b>Nicht randomisiert</b>  |                   |                    |                  |
| Beyer 2000 [36,37]   | -                 | •                  | -                |
| Borchers 2004 [38]   | -                 | -                  | •                |
| Bradley 2004 [39,40]   | -                 | -                  | •                |
| D'Amico 1998 [7]   | -                 | •                  | •                |
| D'Amico 2003 [41]  | -                 | -                  | •                |
| Davis 2001 [42]  | -                 | •                  | •                |
| Kupelian 2004 [43,44]  | -                 | •                  | •                |
| Lee 2001 [45]  | -                 | •                  | •                |
| Sharkey 2005 [46,47]   | -                 | -                  | •                |
| Talcott 2003 [48]  | -                 | •                  | •                |
| Zelefsky 1999 [49]   | -                 | •                  | -                |
| •: Ja; -: Nein.<br>Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); |                   |                    |                  |

Tabelle 9: Charakteristika der 20 eingeschlossenen Studien

| Nr. Studie                         | Zentren          | Register/<br>Daten-<br>bank | Rekrutierungs<br>zeitraum | Zuteilungs-<br>kriterien<br>genannt          | Vergleich | Zahl eingeschlos-<br>sener Patienten                            | Mediane<br>Beobachtung<br>in Monaten<br>(Spannbreite) |
|------------------------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------|--|-----------|---|---|
| <b>Randomisierte Studien</b>       |                  |                             |                           |  |           |   |   |
| 1                                  | Giberti 2009     | 1 (Italien)                 | -                         | 05/1999–10/2002                              | Ja        | BT vs. RP<br>BT: 100<br>RP: 100                                 | Alle: MW 68<br>(60-102)                               |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b> |                  |                             |                           |  |           |   |   |
| 2                                  | Abdel-Wahab 2008 | Multizentrisch (USA)        | SEER                      | 1988–2002                                    | Nein      | BT vs. EBRT<br>BT vs. B/A<br>B/A: 40 433                        | BT: 40<br>EBRT:64<br>B/A: 52                          |
| 3                                  | Burdick 2009     | 1 (USA)                     | -                         | 09/1996–03/2005                              | Nein      | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT<br>RP: 310<br>EBRT: 268                | Alle: 54  |
| 4                                  | Buron 2007       | 11 (Frankreich)             | -                         | 03/2001–06/2002                              | Nein      | BT vs. RP<br>BT: 308<br>RP: 127                                 | BT: MW 25<br>EBRT:MW 25                               |
| 5                                  | Eade 2008        | 1 (USA)                     | -                         | BT: 05/1998–08/2004<br>EBRT: 08/2001–06/2004 | Nein      | BT vs. EBRT<br>BT: 158<br>EBRT: 216                             | BT: 48 (17-61)<br>EBRT:43 (16-99)                     |
| 6                                  | Elliott 2007     | Multizentrisch (USA)        | CaPSURE                   | 1995–2006                                    | Nein      | BT vs. EBRT<br>BT vs. RP<br>BT vs. B/A<br>RP: 3.310<br>B/A: 378 | Alle: 32 (0-131)                                      |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakteristika der 20 eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

| Nr. | Studie           | Zentren              | Register/<br>Daten-<br>bank | Rekrutierungs-<br>zeitraum | Zuteilungs-<br>kriterien<br>genannt | Vergleich                              | Zahl eingeschlos-<br>sener Patienten                     | Mediane<br>Beobachtung<br>in Monaten<br>(Spannbreite)                     |
|-----|------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|--|---|
| 7   | Ferrer 2008      | 10 (Spanien)         | -                           | 04/2003–03/2005            | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT               | BT: 275<br>RP: 134<br>EBRT: 205                          | Alle: mind 24   |
| 8   | Huang 2010       | Multizentrisch (USA) | CaPSURE                     | 1995–2006                  | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT               | BT: 219<br>RP: 757<br>EBRT: 154                          | n. a.   |
| 9   | Kirschner-H 2008 | 1 (Deutschland)      | -                           | 01/1999–12/2002            | Nein                                | BT vs. RP                              | BT: 33<br>RP: 61   | Alle: mind 12   |
| 10  | Kobuke 2009      | 1 (USA)              | -                           | 01/2004–03/2005            | Nein                                | BT vs. RP                              | BT: 36<br>RP: 37   | Alle: mind 12   |
| 11  | Malcolm 2010     | 1 (USA)              | -                           | 02/2000–12/2008            | Nein                                | BT vs. RP                              | BT: 122<br>RP: 135                                       | Alle: 30 (3-36)   |
| 12  | Nieder 2008      | Multizentrisch (USA) | SEER                        | 1988–2003                  | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT               | BT: 22 889<br>RP: 109 178<br>EBRT: 93 059                | Alle: 49 (6-191)  |
| 13  | Ojha 2010        | Multizentrisch (USA) | SEER                        | 01/1988–12/2003            | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT<br>BT vs. B/A | BT: 10 259<br>RP: 84 031<br>EBRT: 41 986<br>B/A: 323 336 | BT: 45 (29-68)<br>RP: 79 (43-122)<br>EBRT: 67 (38-104)<br>B/A: 53 (31-85) |
| 14  | Pe 2009          | 1 (USA)              | -                           | 1993–2006                  | Nein                                | BT vs. EBRT                            | BT: 171<br>EBRT: 189                                     | BT: 37 (1-114)<br>EBRT: 51 (1-148)  |

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakteristika der 20 eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

| Nr. Studie      | Zentren                     | Register/<br>Daten-<br>bank | Rekrutierungs-<br>zeitraum | Zuteilungs-<br>kriterien<br>genannt | Vergleich   | Zahl eingeschlos-<br>sener Patienten | Mediane<br>Beobachtung<br>in Monaten<br>(Spannbreite) |                         |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------------------|---|-------------------------|
| 15 Pickles 2010 | 1 (Canada)                  | -                           | 1998–2001                  | Nein                                | BT vs. EBRT   | BT:<br>EBRT:                         | 139 BT:<br>139 EBRT:                                  | 68<br>67                |
| 16 Pinkawa 2010 | 1 (Deutschland)             | -                           | 2000–2003                  | Nein                                | BT vs. EBRT   | BT:<br>EBRT:                         | 94 BT:<br>135 EBRT:                                   | 76 (8-101)<br>67 (9-97) |
| 17 Smith 2009   | Multizentrisch (Australien) | NSWCCR                      | 10/2000–10/2002            | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT<br>BT vs. B/A  | BT:<br>RP:<br>EBRT:<br>B/A:          | 58 n. a.<br>981<br>123<br>200                         |                         |
| 18 Vassil 2010  | Multizentrisch (USA)        | -                           | 1996–2005                  | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT  | BT:<br>RP:<br>EBRT:                  | 256 Alle:<br>354<br>305                               | 65 (24-136)             |
| 19 Wong 2009    | 1 (USA)                     | -                           | 1993–2000                  | Nein                                | BT vs. 3D-CRT<br>(EBRT 1993 bis 2000)<br>BT vs. IMRT<br>(EBRT 11/2000 bis 2004) | BT:<br>3D-CRT:<br>IMRT:              | 225 BT:<br>270 3D-CRT:<br>314 IMRT:                   | 49<br>62<br>56          |
| 20 Zhou 2009    | Multizentrisch (USA)        | Ohio <sup>(a)</sup>         | 01/1999–12/2001            | Nein                                | BT vs. RP<br>BT vs. EBRT<br>BT vs. B/A  | BT:<br>RP:<br>EBRT:<br>B/A:          | 644 n. a.<br>936<br>876<br>2.306                      |                         |

(a) Ohio Cancer Incidence Surveillance System, Medicare, and death certificate files.

Abkürzungen: 3D-CRT: 3-dimensional conformal radiotherapy; B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; Gy: Gray; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); IMRT: intensity-modulated radiotherapy; PSA: prostataspezifisches Antigen; MW: Mittelwert; RP: radikale Prostatektomie; CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor, USA; NSWCCR: New South Wales central cancer registry, Australien; SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results = Krebsregister des National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA (URL: <http://www.cancer.gov>).

Tabelle 10: Endpunkte der 20 einbezogenen Studien

| Nr                                 | Studienkürzel    | Anteil ausgewerteter Patienten <sup>(a)</sup> | Endpunkt                              | Operationalisierung             | Statistische Auswertung / Effektmaß                                |
|------------------------------------|------------------|---|---------------------------------------|---------------------------------|--|
| <b>Randomisierte Studien</b>       |                  |   |                                       |                                 |  |
| 1                                  | Giberti 2009     | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben | Anzahl Ereignisse               | Vergleich von Häufigkeiten   |
|                                    |                  | –   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität    | IPSS; IIEF-5; QLQ-C30; QLQ-PR25 | n. a.  |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b> |                  |   |                                       |                                 |  |
| 2                                  | Abdel-Wahab 2008 | –   | Zweiter primärer maligner Tumor       | Zeit bis Ereignis               | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)            |
| 3                                  | Burdick 2009     | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben | Zeit bis Ereignis               | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)            |
| 4                                  | Buron 2007       | ≥ 70 %  | Gesundheitsbezogene Lebensqualität    | QLQ-C30; QLQ-PR25               | Vergleich mittlerer Score-Werte (ANCOVA)                           |
| 5                                  | Eade 2008        | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben | Zeit bis Ereignis               | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)            |
| 6                                  | Elliott 2007     | –   | Urethrale Strikturen                  | Zeit bis Ereignis               | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)            |
| 7                                  | Ferrer 2008      | 73 %  | Gesundheitsbezogene Lebensqualität    | EPIC; IPSS; SF-36; FACT         | Vergleich mittlerer Score-Werte (generalized estimating equations) |
| 8                                  | Huang 2010       | 100 %   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität    | SF-36; UCLA-PCI                 | Vergleich mittlerer Score-Werte (repeated measures mixed model)    |
| 9                                  | Kirschner-H 2008 | 100 % <sup>(b)</sup>                          | Gesundheitsbezogene Lebensqualität    | IPSS; QLQ-C30; ICSmale          | Vergleich mittlerer Score-Werte (Kruskal-Wallis-Test)              |
| 10                                 | Kobuke 2009      | 92 %  | Gesundheitsbezogene Lebensqualität    | SF-36; IPSS; UCLA-PCI           | Vergleich mittlerer Score-Werte (Mann-Whitney-U-Test)              |

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Endpunkte der 20 einbezogenen Studien (Fortsetzung)

| Nr  | Studienkürzel | Anteil ausgewerteter Patienten <sup>(a)</sup> | Endpunkt  | Operationalisierung                                     | Statistische Auswertung / Effektmaß   |
|---|---------------|---|---|---|---|
| 11  | Malcolm 2010  | –   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität                  | UCLA-PCI (Zeit bis Rückkehr von 90% des Baselinewertes) | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)   |
| 12  | Nieder 2008   | –   | Sekundärer Blasenkrebs und Enddarmkrebs             | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)<br>Altersadjustierte Inzidenz-Raten-Ratio |
| 13  | Ojha 2010     | –   | Akute myeloische Leukämie                           | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)   |
| 14  | Pe 2009       | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben               | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)   |
| 15  | Pickles 2010  | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben               | Zeit bis Ereignis                                       | Kaplan-Meier-Schätzwert (Matched-Pairs-Analyse)   |
| 16  | Pinkawa 2010  | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben               | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio   |
| 17  | Smith 2009    | ≥ 70 %  | Gesundheitsbezogene Lebensqualität                  | UCLA-PCI; SF-12   | Odds Ratio (Proportional-Odds-Modell)   |
| 18  | Vassil 2010   | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben               | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)   |
| 19  | Wong 2009     | –   | PSA-basiertes rezidivfreies Überleben               | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)   |
| 20  | Zhou 2009     | –   | Gesamtüberleben<br>krankheitsspezifisches Überleben | Zeit bis Ereignis                                       | Adjustiertes Hazard-Ratio (Proportional-Hazards-Modell)   |
| <p>(a) Anteil relevanter Patienten: Diese Spalte enthält bei Studien ohne Überlebenszeitanalyse die Information, ob der Mindestanteil der ausgewerteten von den ursprünglich einbezogenen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom 70 % oder mehr beträgt.</p> <p>(b) Kirschner-H 2008: Keine Anhaltspunkte für Nichtberücksichtigung von Daten in den Auswertungen<br/>– nicht anwendbar, da Studie mit Überlebenszeitanalyse</p> <p>Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; n. a.: nicht angegeben; PSA: prostataspezifisches Antigen</p> |               |   |   |   |   |

Tabelle 11: Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren: Adjustierung beziehungsweise Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen

| Nr.   | Studienkürzel             | Alter | TNM-Stadium | PSA | Gleason-Score | Prostatagröße | Begleit-erkrankung | Lebensqualität (Baselinewert) |
|---|---------------------------|-------|-------------|-----|---------------|---------------|--------------------|-------------------------------|
| <b>Randomisierte Studien</b>  |                           |       |             |     |               |               |                    |                               |
| 1   | Giberti 2009              | -     | -           | -   | -             | -             | -                  | -                             |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b>  |                           |       |             |     |               |               |                    |                               |
| 2   | Abdel-Wahab 2008          | ●     | ●           | ○   | ○             | ○             | ○                  | -                             |
| 3   | Burdick 2009              | ●     | ●           | ●   | ●             | ○             | ○                  | -                             |
| 4   | Buron 2007                | ●     | ○           | ●   | ●             | ●             | ●                  | ●                             |
| 5   | Eade 2008 <sup>(a)</sup>  | ○     | ●           | ●   | ○             | ●             | ○                  | ●                             |
| 6   | Elliott 2007              | ●     | ●           | ●   | ●             | ○             | ●                  | -                             |
| 7   | Ferrer 2008               | ●     | ●           | ●   | ●             | ○             | ○                  | ●                             |
| 8   | Huang 2010 <sup>(b)</sup> | ●     | ●           | ●   | ●             | ○             | ○                  | ○                             |
| 9   | Kirschner-H 2008          | ○     | ○           | ○   | ○             | ○             | ○                  | ○                             |
| 10  | Kobuke 2009               | ○     | ○           | ○   | ○             | ○             | ○                  | ○                             |
| 11  | Malcolm 2010              | ●     | ○           | ○   | ●             | ○             | ○                  | ●                             |
| 12  | Nieder 2008               | ●     | ●           | ○   | ●             | ○             | ○                  | -                             |
| 13  | Ojha 2010                 | ●     | ●           | ○   | ○             | ○             | ●                  | -                             |
| 14  | Pe 2009                   | ○     | ●           | ●   | ○             | ○             | ○                  | -                             |
| 15  | Pickles 2010              | ○     | ●           | ●   | ●             | ○             | ○                  | -                             |
| 16  | Pinkawa 2010              | ○     | ●           | ●   | ●             | ○             | ○                  | -                             |
| 17  | Smith 2009                | ●     | ●           | ●   | ●             | ○             | ●                  | ●                             |
| 18  | Vassil 2010               | ●     | ●           | ●   | ●             | ○             | ●                  | -                             |
| 19  | Wong 2009                 | ○     | ●           | ●   | ●             | ○             | ○                  | -                             |
| 20  | Zhou 2009                 | ●     | ●           | ○   | ●             | ○             | ●                  | -                             |
| <p>●: Adjustierung; ○: Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen; ○: keine Berücksichtigung; -: nicht relevant</p> <p>(a) Eade 2008: Spalten Prostatagröße und Lebensqualität: bei Toxizität</p> <p>(b) Huang 2010: Spalte Lebensqualität: nicht bei Sexual function / bother</p> <p>Abkürzungen: PSA: prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Nodus-Metastasis (Klassifikation maligner Tumoren)</p> |                           |       |             |     |               |               |                    |                               |

## 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

### Design

Lediglich 1 randomisierte kontrollierte Studie (Giberti 2009) wurde für die Nutzenbewertung identifiziert.

Bei weiteren 19 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen in nicht zufälliger Art und Weise vorgenommen. Die Forderung nach parallelen Behandlungs- und Beobachtungszeiträumen wurde anhand der Angaben in den jeweiligen Publikationen als ausreichend erfüllt angesehen.

### Direkte Vergleiche

Verglichen wurde die LDR-Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie oder mit der EBRT oder mit Beobachten / Abwarten (B/A). Die LDR-Brachytherapie wurde entweder mit dem Jodisotop 125 oder dem Palladiumisotop 103 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden häufig nicht getrennt nach den Isotopen dargestellt. Auf eine Bewertung des Vergleichs der Brachytherapie anhand der Isotope wurde daher verzichtet.

Die inhaltlichen Details zu den Studiencharakteristika (Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der eingesetzten Interventionstechniken, Basisdaten) und zu den methodischen Aspekten der Studien werden in den Tabellen 17 bis 20 zusammengefasst.

### Erhobene patientenrelevante Endpunkte

Ähnlich wie im Abschlussbericht N04-02 wurden in den Studien, die in den vorliegenden Rapid Report aufgenommen wurden, im Wesentlichen die Zielgrößen PSA-basiertes rezidivfreies Überleben, unerwünschte Therapienebenwirkungen und Funktionseinschränkungen sowie gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität untersucht. Wie im Abschnitt 4.1.3 bereits erwähnt, ist das PSA-basierte rezidivfreie Überleben im Unterschied zu den anderen Endpunkten ein Surrogat. Auf einige der besonderen Probleme dieses Endpunktes wird im folgenden Text eingegangen:

Die problematische Interpretierbarkeit des PSA-basierten rezidivfreien Überlebens sowohl als Surrogat für das krankheitsfreie Überleben überhaupt als auch als Zielgröße für den Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen war bereits im Abschlussbericht N04-02 an verschiedenen Stellen ausführlich erläutert und diskutiert worden. Eine grundsätzliche, kaum lösbare Schwierigkeit ergibt sich aus der unterschiedlichen PSA-Kinetik infolge der verschiedenen Therapieoptionen [50,51]. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Schwierigkeit durch ein nicht randomisiertes Design im Rahmen von Beobachtungsstudien beziehungsweise Studien aus Registerdaten mit zumindest zum Teil und soweit angegeben nicht vergleichbaren Nachbeobachtungszeiten und unklaren Startzeitpunkten bei der Berechnung der Überlebenszeitschätzer (zum Beispiel ab Diagnose, ab Therapiebeginn, nach

Abschluss der Therapie), sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Therapiegruppen, weiter verschärft wird.

Während in den in den Abschlussbericht N04-02 einbezogenen Studien für die Strahlentherapie als Rezidivkriterium zumeist die Empfehlung der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) aus dem Jahr 1997 [52] Anwendung fand, wurde in den Studien des vorliegenden Rapid Reports eine Konsensusempfehlung der ASTRO und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) aus dem Jahr 2006 benutzt (so genanntes Phoenix-Kriterium) [53]. Bei der ASTRO-Definition aus 1997 wurde ein PSA-basiertes Rezidiv erst nach drei aufeinanderfolgenden Anstiegen des PSA nach Erreichen des Nadirs (Tiefpunkt des PSA), allerdings mit Rückdatierung des Rezidivdatums auf den mittleren Zeitpunkt zwischen Erreichen des Nadirs und erstem Anstieg, festgelegt. Demgegenüber wird gemäß des Phoenix-Kriteriums jeglicher Anstieg des PSA um mindestens 2 ng/ml nach Erreichen des Nadirs ohne Rückdatierung als Rezidiv(datum) definiert. Die Phoenix-Definition führt offenbar zu niedrigeren Schätzungen der Rezidivraten innerhalb der ersten 5 bis 6 Jahre [53]. Danach kreuzen sich die Kurven.

Für das PSA-basierte Rezidiv nach radikaler Prostatektomie fanden sich in den 3 Studien, die darüber berichteten, 3 unterschiedliche Definitionen mit jeweils unterschiedlichen Schwellenwerten für das PSA.

In einer einzigen Studie (Zhou 2009) wurden an Stelle des PSA-basierten rezidivfreien Überlebens das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben als Endpunkte verwendet.

Tabelle 12: Vergleich der unterschiedlichen Definitionen der Endpunkte mit Überlebenszeitanalysen

| Studie                                       | Definition   | Definition laut Artikel  |
|--|--|--|
| <b>Gesamtüberleben</b>                       |  |  |
| Zhou 2009                                    | Gesamtüberleben<br>krankheitsspezifisches<br>Überleben | Overall survival was defined from the date of diagnosis to the date of death from any cause.<br>Disease-specific survival was to the date of prostate cancer specific death, including death codes as malignant neoplasm of prostate, malignant neoplasm without specification of site and/or multiple sites, and/or metastatic disease. |
| <b>PSA-basiertes rezidivfreies Überleben</b> |  |  |
| Burdick 2009                                 | Phoenix-Definition                                     | For RP, biochemical failure was defined as a PSA level of $\geq 0.3$ ng/mL on one reading. For BT and EBRT, biochemical failure was defined as a PSA level of $\geq 2.0$ ng/mL greater than the PSA nadir according to the <i>Phoenix definition</i> .   |
| Eade 2008                                    | Phoenix-Definition                                     | Freedom from biochemical failure was defined by using the Phoenix definition (PSA nadir + 2.0 ng/mL).  |
| Giberti 2009                                 | Phoenix-Definition                                     | For RP, biochemical failure was defined as two consecutive PSA values $\geq 0.2$ ng/mL. For BT, biochemical failure was defined as a PSA increase of $\geq 2.0$ ng/mL higher than the PSA nadir independent of the serum concentration of the nadir according to the <i>Phoenix definition</i> .   |
| Pe 2009                                      | Phoenix-Definition                                     | PSA failure was defined by the <i>Phoenix definition</i> .   |
| Pickles 2010                                 | Phoenix-Definition                                     | The bNED, defined according to the <i>Phoenix definition</i> of PSA control, was the primary outcomes endpoint.  |
| Pinkawa 2010                                 | Phoenix-Definition                                     | PSA failure was defined by the <i>Phoenix definition</i> .   |
| Vassil 2010                                  | Phoenix-Definition                                     | Biochemical recurrence-free survival. For RP patients, biochemical failure was defined as a PSA $\geq 0.4$ ng/mL. For BT and EBRT patients, biochemical recurrence-free survival rates were calculated using the nadir+2 definition of biochemical failure according to the <i>Phoenix definition</i> .                                  |
| Wong 2009                                    | Phoenix-Definition                                     | bNED. Biochemical failure was defined as an increase in the PSA level of $\geq 2$ ng/mL above the nadir with no backdating ( <i>Phoenix definition</i> ).  |

## **Eingeschlossene Patienten**

3 Studien (Abdel-Wahab 2008; Nieder 2008; Ojha 2010) basierten ihre Analysen auf Daten des amerikanischen Krebsregisters SEER und 2 weitere Studien (Elliott 2006; Huang 2010) berichteten Daten der Datenbank CaPSURE. Beispielsweise Einschlusskriterien, Ziel und Rekrutierungszeitraum unterschieden sich jedoch zwischen den jeweiligen Untersuchungen. Sie können daher als 3 beziehungsweise 2 eigenständige Studien bezeichnet werden. Eine nennenswerte Überlappung der Patientendaten ist aber sicher anzunehmen. Daher kann die Anzahl dieser 5 Studien nicht einfach zu denen der anderen Studien addiert werden. Die mediane beziehungsweise mittlere Beobachtungszeit schwankte, soweit angegeben, zwischen 25 und 79 Monaten

Die Charakteristika der Patienten wurden in den Studien unterschiedlich gut beschrieben (Anhang D: Tabelle 34 und Tabelle 35): Das mediane beziehungsweise mittlere Alter lag zwischen 59 und 74 Jahren, soweit angegeben. Im Wesentlichen wurde in allen Studien das lokal begrenzte Prostatakarzinom untersucht. Zwar fand sich in einigen Studien ein Mischkollektiv sowohl von Patienten mit einem lokal begrenzten als auch einem lokal fortgeschrittenen, die Kapsel übergreifenden Karzinom ( $TNM \geq T3$ ), doch lag der Anteil Letzterer, entsprechend den Einschlusskriterien dieses Berichts, unter 20 Prozent der Studienpopulation.

## **Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen**

Angaben zur Schwere der Prostatakreberkrankung fanden sich in der Mehrzahl der 20 eingeschlossenen Studien (Anhang D: Tabelle 34). Inwieweit relevante Begleittherapien, wie zum Beispiel eine adjuvante oder aber auch neoadjuvante Hormontherapie zum Einsatz kamen, war in einigen Studien gar nicht oder nicht eindeutig nachvollziehbar dargestellt. Auch zu vorliegenden Begleiterkrankungen und zur Größe der Prostata waren nur spärliche Angaben zu finden, obwohl dies, wie im Methodenabschnitt ausführlich dargelegt, bei nicht randomisierten Studien für die Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich möglicher Störgrößen sehr wesentlich wäre.

### **5.2.2 Studien- und Publikationsqualität**

#### **Randomisierte Studien**

Die einzige randomisierte kontrollierte Studie wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet (Tabelle 15). Die Gruppenzuteilung war zwar adäquat, weil sie mithilfe eines Computers vorgenommen wurde. Allerdings wurde über die Verdeckung dieser Zuteilung nichts berichtet, sodass für die Studie allein aus diesem Grund ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist. Die Bewertung gilt für alle betrachteten Endpunkte.

In der Studie konnten nach der Randomisierung 11 von 100 Patienten der Prostatektomie-Gruppe und 15 von 100 Patienten der Brachytherapie-Gruppe nicht bis zum Ende des

geplanten Beobachtungszeitraums untersucht und befragt werden. Die Gründe für das Ausscheiden dieser Patienten wurden jedoch nicht genannt. Weiterhin wurden primäre und sekundäre Endpunkte im Artikel nicht genannt. Eine Fallzahlplanung wurde ebenfalls nicht beschrieben und eine Verblindung wurde offenbar nicht angestrebt. Die Beschreibung der Herkunft der finanziellen Unterstützung für die Studie und gegebenenfalls die Nennung von Sponsoren fehlten im Artikel. Wir versuchten mittels E-Mail und auf dem Postweg die Autoren zu kontaktieren, ohne jedoch eine Antwort zu erhalten.

### **Nicht randomisierte kontrollierte Studien**

Auf der Ebene der nicht randomisierten Studien wurden 8 von 19 Studien mit leichten und 11 von 19 Studien mit groben zusätzlichen Mängeln eingestuft (Tabelle 16). Die Bewertung gilt jeweils für alle betrachteten Endpunkte. Die zu vergleichenden Behandlungen hatten teilweise voneinander abweichende Indikationen, die beispielsweise auch das Alter betrafen. Daher war zu erwarten, dass die Basischarakteristika in den Behandlungsgruppen der meisten Studien nicht vergleichbar waren. Eine genaue Beschreibung der verwendeten Beurteilungskriterien findet sich im Methodenteil in Abschnitt 4.4 *Bewertung der Studien- und Publikationsqualität*.

### **Zeitliche Parallelität**

Alle 19 nicht randomisierten Studien wurden zeitlich parallel durchgeführt. In einer Studie (Eade 2008) gab es eine teilweise Nicht-Überlappung der Zeitintervalle beider Behandlungsgruppen. Die Überlappung betrug jedoch mehr als 50 % der Gesamtzeit und wurde daher akzeptiert.

### **Prospektives Studiendesign**

Lediglich 6 der 19 nicht randomisierten Studien waren aufgrund der Angaben im Artikel als prospektive Studien zu bewerten. Unter den 13 retrospektiven nicht randomisierten Studien waren 7 Registerstudien, 3 Studien (Abdel-Wahab 2008; Nieder 2008; Ojha 2010) auf der Basis von SEER, 2 Studien (Elliott 2007; Huang 2010) auf der Basis von CaPSURE und jeweils eine Studie auf Basis der NSWCCR (Smith 2009) beziehungsweise des Ohio Cancer Incidence Surveillance System (Zhou 2009) (siehe Tabelle 9).

### **Verblindung**

Nicht alle Fragestellungen eignen sich gleichermaßen für eine Verblindung der Studienbeteiligten. Wenn auch die Verblindung der Behandler bei operativen Verfahren unmöglich erscheint, wäre dies für eine Verblindung der Patienten zumindest teilweise vorstellbar und für die verdeckte Erhebung der Endpunkte durchaus möglich gewesen. In einer Studie (Ferrer 2008) wurde die Endpunkterhebung verblindet vorgenommen. In keiner weiteren Studie war ein Bemühen erkennbar, zumindest die Erhebung der dafür geeigneten

Endpunkte in diesem Sinne zu objektivieren beziehungsweise Endpunkte zu erheben, die einer Verblindung zugänglich sind.

### **Einflussgrößen**

In 17 der 19 nicht randomisierten Studien waren die als relevant definierten potenziellen Einflussgrößen umfassend (gemäß der im Methodenteil genannten Mindestbedingungen) berücksichtigt. Eine umfassende Berücksichtigung potenzieller Einflussgrößen bedeutet jedoch nicht, dass ein verzerrender Einfluss weiterer bekannter oder unbekannter Störgrößen (residuales Confounding) ausgeschlossen werden kann.

### **Umgang mit Datenverlust**

Die Beschreibung des Patientenflusses oder die Darstellung fehlender Werte war in 1 Studie (Kirschner-H 2008) nicht gegeben und in den anderen Studien unterschiedlich detailliert.

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer

| Studie                             | Wesentliche Einschlusskriterien   | Wesentliche Ausschlusskriterien   |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Randomisierte Studien</b>       |   |   |
| Giberti 2009                       | Alter: 51 bis 74 Jahre<br>Patienten mit niedrigem Risikoprofil: Tumorstadium T1c oder T2a, PSA-Wert $\leq 10$ ng/ml und Gleason-Score $< 7$       | Harnfluss-Maximum kleiner als 10 ml/s, großer medianer Prostata-lappen, Prostatavolumen größer als 60 ml, positive Biopsie der Vesicula seminalis<br>Anamnese: Bestrahlung der Beckenregion; wiederholte Operationen in der Beckenregion, transurethrale Prostataresektion      |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b> |   |   |
| Abdel-Wahab 2008                   | Im Register SEER wurden zwischen 1988 und 2002 Daten von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Ersttumor erfasst.                   | Daten vor dem Jahr 1988, weil genaue Angaben zum Status der Operation nicht verfügbar waren.<br>Diagnose aufgrund von Autopsie oder Todesbescheinigung.<br>Nachbeobachtung unter 1 Jahr. Zeitintervall von Diagnose des Prostatakarzinoms bis zur Zweiterkrankung unter 1 Jahr. |
| Burdick 2009                       | Gleason-Score 7, entweder Gleason-Score 3+4 oder 4+3, wobei der letztere als aggressiver gilt, weil Grade 4 einen größeren Anteil hat als Grade 3 | keine genannt   |
| Buron 2007                         | Lokal begrenztes Prostatakarzinom   | keine genannt   |
| Eade 2008                          | Niedriges Risikoprofil mit T1c bis T2b, PSA $< 10$ ng/ml und Gleason-Score unter 7  | Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie oder Kombination mit EBRT oder weniger als 15 Monate Beobachtungszeitraum  |
| Elliott 2007                       | Im Register CaPSURE unabhängig vom Stadium erfasste Daten von Patienten, deren Prostatakarzinom mit Biopsie bestätigt wurde.                      | Patienten mit Urethralstriktur  |
| Ferrer 2008                        | Lokal begrenztes Prostatakarzinom   | keine genannt   |
| Huang 2010                         | Lokal begrenztes Prostatakarzinom. Fragebogen musste vor und mindestens 4 Jahre nach der Behandlung verschickt sein.                              | keine genannt   |
| Kirschner-H 2008                   | Lokal begrenztes Prostatakarzinom   | keine genannt   |
| Kobuke 2009                        | Für RP: Alter bis 75 Jahre, T1 bis T2.<br>Für BT: T1c bis T2, Gleason-Score 6 oder 7 (primäres Grade 3), PSA unter 10 ng/ml                       | keine genannt   |

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer (Fortsetzung)

| Studie       | Wesentliche Einschlusskriterien   | Wesentliche Ausschlusskriterien   |
|--------------|---|---|
| Malcolm 2010 | Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms   | keine genannt   |
| Nieder 2008  | Im Register SEER wurden zwischen 1988 und 2003 Daten erfasst, die aus 17 Tumor-Registern stammten. Identifizierung der Patienten mit Prostatakarzinom mittels der Codes ICD-O-3 und C619. Patienten in einem Alter von mindestens 40 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die initial mit einer Prostatektomie oder mit einer Radiotherapie behandelt wurden. | Daten vor dem Jahr 1988, weil definitive Angaben zum TNM Status nicht verfügbar waren.  |
| Ojha 2010    | Register SEER mit Daten von 1988 bis 2003. Patienten mit neu diagnostiziertem lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die mit EBRT, Brachytherapie oder Operation behandelt wurden oder die keine Therapie erhalten haben. Patienten, die mindestens 1 Jahr nach der Diagnosestellung lebten.   | Daten vor dem Jahr 1988, weil die Kodierung der Diagnose nicht einheitlich war. Patienten mit Fernmetastasen.                         |
| Pe 2009      | Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil: PSA unter 10 ng/ml, Gleason-Score unter 7 und T-Stadium T1c bis T2a.  | keine genannt   |
| Pickles 2010 | Registerdaten über Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.   | keine genannt   |
| Pinkawa 2010 | Lokal begrenztes Prostatakarzinom.  | keine genannt   |
| Smith 2009   | Registerdaten. Prostatakarzinom mit TNM-Stadium T1a bis T2c plus N0 und M0. Registriert innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnosestellung. Alter unterhalb von 70 Jahren.  | keine genannt   |
| Vassil 2010  | Patienten mit intermediärem Risikoprofil: TNM-Stadium T2b bis T2c, Gleason-Score 7 oder PSA 10 bis 20 ng/ml. 2 Jahre Follow-up, 4 PSA-Tests.  | Patienten mit RP, die eine adjuvante Radiotherapie erhielten.   |
| Wong 2009    | Lokal begrenztes Prostatakarzinom. TNM-Stadium T1c bis T3, N0, M0.  | keine genannt   |
| Zhou 2009    | Im Register Ohio Cancer Incidence Surveillance System, Medicare, and death certificate files wurden Patienten in einem Alter von mindestens 65 Jahren analysiert, die in Ohio wohnen, deren Diagnose zwischen dem 01.01.1999 und dem 31.12.2001 gestellt wurde und die vor der Diagnosestellung mindestens 6 Monate durch Medicare versichert waren.                | Männer, die in den 6 Monaten vor und in dem 1 Monat nach der Diagnosestellung in einem Medicare-Managed-Care-Programm betreut wurden. |

Abkürzungen: ADT: androgen deprivation therapy; BT: Brachytherapie; CaPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor; Gy: Gray; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); LHRH: Luteinizing-hormone-releasing hormone; PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie; SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results = Krebsregister des National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA (URL: <http://www.cancer.gov>).

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten Intervention

| Studie                             | Brachytherapie  | Vergleichsinterventionen  |
|------------------------------------|---|---|
| <b>Randomisierte Studien</b>       |   |   |
| Giberti 2009                       | Brachytherapietechnik: transperineale Technik<br>Verwendete Isotope: mit Jod <sup>125</sup> ; mittlere Dosis für 90 % des berechneten Prostatavolumens war 186 Gy<br>Begleittherapie: wurde nicht eingesetzt  | <b>RP</b><br>Technik: bilaterale nervensparende radikale retropubische Prostatektomie nach Walsh-Prinzipien und standardmäßige Lymphknotenentfernung wurde bei allen Patienten durch einen Chirurgen durchgeführt. Begleittherapie: wurde nicht eingesetzt  |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b> |   |   |
| Abdel-Wahab 2008                   | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   | <b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>B/A</b><br>keine Radiotherapie und keine Operation  |
| Burdick 2009                       | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: 144 Gy mit Jod <sup>125</sup> gemäß American Brachytherapy Society guidelines [54].<br>Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten  | <b>RP</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten<br><b>EBRT</b><br>Technik: minimale Dosis von 70 Gy mit 2 Gy pro Fraktion; Lymphknoten wurden für die Planung des Zielvolumens nicht berücksichtigt. Von 268 Patienten wurden 20% mit 3D-CRT und 80% IMRT behandelt. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten |
| Buron 2007                         | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> in 6 Zentren; mittlere Dosis für 90 % des berechneten Prostatavolumens war 186 Gy; neoadjuvante hormonale Therapie bei 44 % der Patienten, Substanzen nicht spezifiziert<br>Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten | <b>RP</b><br>Technik: retropubisch für 86 % und laparoskopisch für 14 % der Patienten; Entnahme von Proben aus iliakalen Lymphknoten bei 75 % Patienten; zweite Operation bei 6 %, adjuvante PST bei 7 % und neoadjuvante hormonale Therapie bei 6 % der Patienten, Substanzen nicht spezifiziert. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten  |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten Intervention (Fortsetzung)

| <b>Studie</b> | <b>Brachytherapie</b>   | <b>Vergleichsinterventionen</b>   |
|---------------|---|---|
| Eade 2008     | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 145 Gy, bei 8 Patienten 160 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben                | <b>EBRT</b><br>Technik: IMRT, 74 bis 78 Gy in täglichen Fraktionen von 2 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   |
| Elliott 2007  | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   | <b>RP</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>B/A</b><br>Watchful Waiting (nicht weiter definiert)   |
| Ferrer 2008   | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 144 Gy<br>Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten | <b>RP</b><br>Technik: retropubische Technik und nervenschonende Technik nach Ermessen des Chirurgen. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten<br><b>EBRT</b><br>Technik: 3D-CRT mittlere Dosis für das Prostatazielvolumen 74 Gy in 2 Gy pro Tag und 5 Tage pro Woche. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten |
| Huang 2010    | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   | <b>RP</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben  |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten Intervention (Fortsetzung)

| Studie           | Brachytherapie   | Vergleichsinterventionen   |
|------------------|--|--|
| Kirschner-H 2008 | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 160 Gy, und Palladium <sup>103</sup> , 125 Gy<br>Begleittherapie: keine Therapie | <b>RP</b><br>Technik: perineal; extrasphinkterisch nach Young und extrafaszial erweitert nach Weldon. Begleittherapie: keine Therapie  |
| Kobuke 2009      | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 145 Gy<br>Begleittherapie: keine Therapie  | <b>RP</b><br>Technik: radikale retropubische Prostatektomie. Die Indikation für eine nervenschonende Technik war von präoperativen und intraoperativen Faktoren abhängig. RP wurde gemäß der Walsh-Technik von 2 Urologen oder unter deren Führung durchgeführt. Begleittherapie: keine Therapie |
| Malcolm 2010     | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Palladium <sup>103</sup> , 125 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben                           | <b>RP</b><br>Technik: offene radikale Prostatektomie, retropubisch bei 132 Patienten und perineal bei 3 Patienten. Begleittherapie: keine näheren Angaben  |
| Nieder 2008      | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben  | <b>RP</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben   |
| Ojha 2010        | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben  | <b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>B/A</b><br>Keine definitive Therapie   |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten Intervention (Fortsetzung)

| Studie       | Brachytherapie   | Vergleichsinterventionen  |
|--------------|--|---|
| Pe 2009      | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 145 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   | <b>EBRT</b><br>Technik: 3-dimensionale konformale Radiotherapie (3D-CRT), mediane Dosis 74 Gy. Begleittherapie: keine näheren Angaben   |
| Pickles 2010 | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 144 Gy. BT-Typ war abhängig vom Risikoprofil. BT alleine bei einem niedrigen Risikoprofil (PSA < 10 ng/ml, TNM < T3 und Gleason-Score < 7). BT plus 6 Monate ADT bei intermediärem Risikoprofil (PSA < 15 ng/ml und Gleason-Score < 7 oder PSA < 10 ng/ml und Gleason-Score 7).<br>Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten | <b>EBRT</b><br>Technik: 3D-CRT, Dosis 52 bis 70 Gy. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten   |
| Pinkawa 2010 | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 145 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   | <b>EBRT</b><br>Technik: 3D-CRT, mediane Dosis 70 Gy. Begleittherapie: ADT: bei 58 % der Patienten LHRH-Agonist alleine, bei 13 % eine Kombination eines LHRH-Agonisten mit einem Antiandrogen, bei 20 % ein Antiandrogen alleine und bei 9 % eine Orchidektomie   |
| Smith 2009   | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben  | <b>RP</b><br>Technik: nervenschonende Technik bei 494 von 981 Operationen. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>B/A</b><br>Active Surveillance (keine primäre Therapie innerhalb von 6 Monaten, sonst keine nähere Definition) |

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten Intervention (Fortsetzung)

| <b>Studie</b>   | <b>Brachytherapie</b>  | <b>Vergleichsinterventionen</b>  |
|---|--|--|
| Vassil 2010   | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 144 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben   | <b>RP</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>EBRT</b><br>Technik: 70 bis 80 Gy<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben  |
| Wong 2009   | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: Implantation von Jod <sup>125</sup> , 144 Gy, und Palladium <sup>103</sup> , 120 Gy<br>Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten | <b>EBRT</b><br>Technik: EBRT von 1993 bis 2000: 3D-CRT, mediane Dosis 68 Gy mit täglichen 2 Gy Fraktionen. EBRT seit November 2000: Hochdosis-IMRT, mediane Dosis 76 Gy. Begleittherapie: androgen deprivierende Therapie bei einem Teil der Patienten |
| Zhou 2009   | Brachytherapietechnik: keine näheren Angaben<br>Verwendete Isotope: keine näheren Angaben<br>Begleittherapie: keine näheren Angaben  | <b>RP</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>EBRT</b><br>Technik: keine näheren Angaben. Begleittherapie: keine näheren Angaben<br><b>B/A</b><br>keine Therapie   |
| Abkürzungen: 3D-CRT: 3-dimensionale konformale Radiotherapie; ADT: androgen deprivation therapy; B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; Gy: Gray; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); IMRT: Intensity-modulated radiotherapy; LHRH: Luteinizing-hormone-releasing hormone; PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie |  |  |

Tabelle 15: Studien- und Publikationsqualität randomisierter Studien

| <b>Studie</b>   | <b>Randomisierte<br/>Gruppenteilung<br/>adäquat</b> | <b>Verdeckung der<br/>Gruppenteilung<br/>adäquat</b> | <b>Verblindung<br/>Endpunkt-<br/>erhebung</b> | <b>Begründung<br/>von eventuellem<br/>Datenverlust</b> | <b>ITT-Analyse<br/>adäquat</b> | <b>Fehlen sonstiger<br/>verzerrender<br/>Einflüsse</b> | <b>Verzerrungs-<br/>potenzial</b> |
|---|---|--|---|--|--------------------------------|--|-----------------------------------|
| Giberti 2009  | •   | Unklar   | Unklar  | -  | -                              | -  | Hoch                              |
| <p>•: Ja; -: Nein.<br/>Abkürzungen: ITT: intention to treat</p> |   |  |   |  |                                |  |                                   |

Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität nicht randomisierter Studien

| Studie                     | Zeitliche Parallelität | Konsequenter Patientenein-schluss angeg. | Prospektives Design | Verblindete Endpunkt-erhebung | Umfassende Berücksicht. relev. Einflussgrößen <sup>(a)</sup> | Beschreibung Patientenfluss / fehlende Werte | Keine Anzei-chen für sons-tige Mängel | Mängel <sup>(b)</sup> |
|----------------------------|------------------------|--|---------------------|-------------------------------|--|--|---------------------------------------|-----------------------|
| Abdel-Wahab 2008           | •                      | -  | -                   | -                             | -  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Burdick 2009               | •                      | •  | Unklar              | -                             | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Buron 2007                 | •                      | -  | •                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Eade 2008                  | Partiell               | •  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Elliott 2007               | •                      | -  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Ferrer 2008 <sup>(c)</sup> | •                      | •  | •                   | (•)                           | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Huang 2010                 | •                      | •  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Kirschner-H 2008           | •                      | -  | -                   | -                             | •  | -  | •                                     | Grobe                 |
| Kobuke 2009                | •                      | •  | •                   | -                             | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Malcolm 2010               | •                      | •  | •                   | -                             | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Nieder 2008                | •                      | -  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Ojha 2010                  | •                      | -  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Pe 2009                    | •                      | -  | -                   | -                             | -  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Pickles 2010               | •                      | •  | •                   | -                             | •  | •  | -( <sup>d</sup> )                     | Leichte               |
| Pinkawa 2010               | •                      | •  | -                   | -                             | -( <sup>e</sup> )  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Smith 2009                 | •                      | •  | •                   | -                             | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Vassil 2010                | •                      | -  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |
| Wong 2009                  | •                      | •  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Leichte               |
| Zhou 2009                  | •                      | -  | -                   | -                             | •  | •  | •                                     | Grobe                 |

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität nicht randomisierter Studien (Fortsetzung)

•: Ja; -: Nein.

(a) Die Berücksichtigung von relevanten Einflussfaktoren wurde als *umfassend* eingestuft, wenn mindestens 3 der vorab als relevant eingestuften Einflussgrößen Alter, TNM, PSA, Gleason-Score, Prostatagröße und Begleiterkrankung berücksichtigt wurden. Bei Lebensqualitätsendpunkten war zudem eine Berücksichtigung des Ausgangswertes erforderlich. Bei unerwünschten Nebenwirkungen war die Berücksichtigung mindestens einer der potenziellen Störgrößen Alter, Prostatagröße, Begleiterkrankung ausreichend.

(b) Notwendige Kriterien für eine Einstufung der zusätzlichen Mängel als *leicht* (auf dem Niveau nicht randomisierter Studien) waren zeitliche Parallelität, Angabe eines konsekutiven Patienteneinschlusses, umfassende Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen, Beschreibung des Patientenflusses/fehlender Werte. Der Begriff Verzerrungspotenzial wurde für die Bewertung der Qualität randomisierter Studien reserviert, um eine mögliche Verwechslungsgefahr gering zu halten. Nicht randomisierte Studien haben aufgrund ihres Studiendesigns automatisch ein hohes Verzerrungspotenzial. Hier wurde evaluiert, ob zusätzlich geringe oder grobe Mängel identifiziert werden konnten.

(c) Ferrer 2008: Verblindete Auswertung

(d) Pickles 2010: Fehlen sonstiger verzerrender Einflüsse: Statistische Analyse berücksichtigt nicht Matched-Pairs-Struktur

(e) Pinkawa 2010: als keine *umfassende* Adjustierung gewertet, weil wegen der Verteilung der Hoch-Risiko Patienten (mit 0 % in der BT-Gruppe und 39 % in der EBRT-Gruppe) eine effektive Adjustierung kaum zu erwarten ist.

### **5.2.3 Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT**

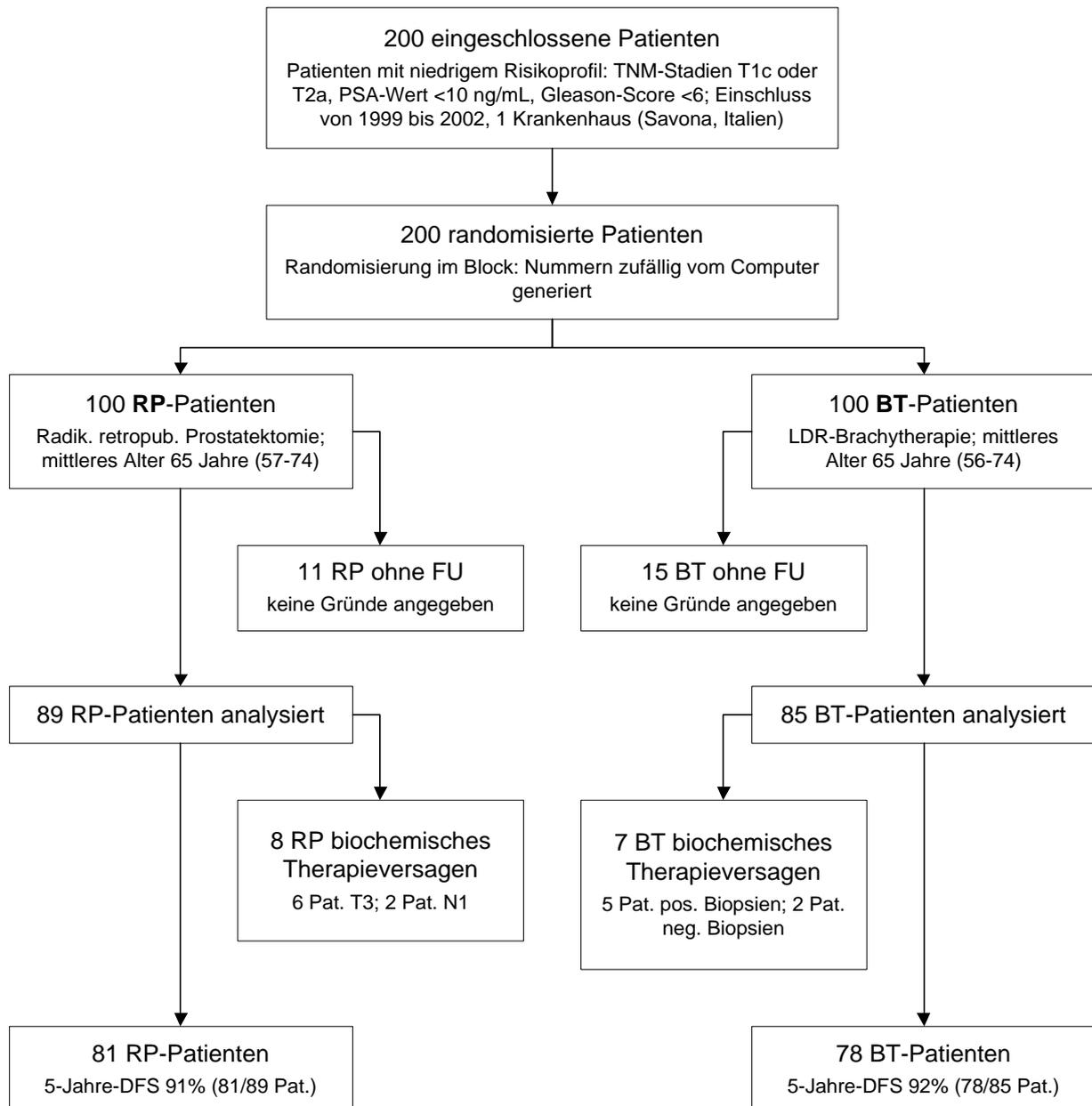
#### **Giberti 2009**

Der Patientenfluss zur randomisierten Studie Giberti 2009 ist in der Abbildung 2 dargestellt. In der Auswertung wurden 87 % (174 von 200 Teilnehmern) der randomisierten Patienten berücksichtigt. Für die restlichen 26 Patienten wurden keine Gründe angegeben, warum diese in der Nachbeobachtung nicht untersucht werden konnten. Somit kann nicht beurteilt werden, ob das Ausscheiden von Teilnehmern einen Einfluss auf das Ergebnis haben konnte. Auch dieser Punkt hat nennenswert dazu beigetragen, dass für die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen wird. Darüber hinaus gibt es weitere Auffälligkeiten, die ebenfalls kritisch zu bewerten sind: die fehlende Nennung der primären und sekundären Endpunkte, die fehlende Fallzahlplanung und der offensichtlich fehlende Versuch irgendeiner Verblindung, zumindest der Personen, die die Auswertung durchgeführt haben. Das PSA-basierte rezidivfreie Überleben wurde nicht mit Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stattdessen wurden lediglich Häufigkeiten berichtet.

Obschon nur Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom (bis Stadium T2a) eingeschlossen werden sollten, zeigte sich in der Prostatektomie-Gruppe anhand des Prostataresektats bei 16 Patienten ein über die Prostata kapsel hinausgehendes Karzinom (somit definitiv nicht lokal begrenzt). Insgesamt ergab sich ein *Upgrading* bei sogar 24 % der Patienten, ein *Downgrading* bei 5 % der Patienten.

### **5.2.4 Spezifische Aspekte der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen nicht randomisierten Studien**

Die nennenswerten Aspekte der Studien- und Patientencharakteristika der nicht randomisierten Studien sind in den Tabellen dargestellt und werden nicht für jede einzelne Studie im Text wiederholt.



Abkürzungen. BT: Brachytherapie; DFS: disease-free survival; FU: Follow-up; Pat.: Patienten PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie; TNM: Tumor Nodule Metastasis

Abbildung 2: Patientenfluss der randomisierten Studie von Giberti 2009

### 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Für die Darstellung der Behandlungsunterschiede werden nur Ergebnisse dargestellt, die eine adäquate Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren beinhalten.

#### 5.3.1 Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)

##### 5.3.1.1 Daten aus Update-Recherche

Lediglich eine nicht randomisierte Studie (Zhou 2009) berichtete eine adjustierte Analyse des Gesamtüberlebens (Tabelle 17) und des krankheitsspezifischen Überlebens (definiert als Komplement zur krankheitsspezifischen Sterblichkeit) nach 7 Jahren (Tabelle 18). Es zeigte sich ein statistisch signifikant günstigeres Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben bei Behandlung mit Brachytherapie im Vergleich zu keiner Behandlung. In der Publikation wurde nicht näher ausgeführt, was unter *keiner Behandlung* zu verstehen sei. Auch im Vergleich zur EBRT zeigte sich ein statistisch signifikant günstiger Effekt der Brachytherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens, jedoch nicht hinsichtlich des krankheitsspezifischen Überlebens. Im Vergleich zur RP zeigten sich bei beiden Endpunkten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt lässt sich jedoch kein Hinweis auf einen Vorteil der BT gegenüber den übrigen Therapieoptionen ableiten, weil das Ergebnis lediglich in einer singulären Studie berichtet wurde, die zudem grobe Mängel aufweist. Die Ergebnisse der Studie Zhou 2009 sind schon allein deshalb nicht eindeutig interpretierbar, da bezogen auf die 7-Jahresdaten 8,9 % in der RP-, 15,6 % in der BT-, 22,5 % in der EBRT- und 39,4 % der Patienten in der B/A-Gruppe an nicht Prostatakarzinom-bedingter Ursache verstarben. Hier müssen demnach Verwerfungen in der Struktur der Gruppen vorliegen, die durch eine wie auch immer geartete Adjustierung nicht mehr zu beseitigen sind. Während sich beispielsweise 62,7 % der Patienten der Gruppe mit *keiner Behandlung* in der höchsten Alterskategorie (75 Jahre und mehr) befanden (dies mag auch die hohe Gesamtsterblichkeit von nahezu 50 % in dieser Gruppe erklären), waren dies 36,5 % in der EBRT-, 22,2 % in der BT- und lediglich 6 % in der RP-Gruppe. Ein ähnlicher Gradient zeigte sich beim Komorbiditäts-Index, wobei in der diesbezüglichen vergleichenden Darstellung die Angaben sehr grob zusammengefasst wurden.

##### 5.3.1.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02

In 4 Studien (Beyer 2000; Borchers 2004; Kupelian 2004; Sharpey 2005) wird jeweils die Anzahl der Todesfälle berichtet. Es werden jedoch – bei deutlichen Ungleichgewichten in der Altersverteilung – keine adjustierten Analysen durchgeführt, sodass keine belastbaren Aussagen zu Effekten der Therapieoptionen möglich waren.

### **5.3.1.3 Zusammenfassende Bewertung**

Insgesamt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Die Ergebnisse der Studie Zhou 2009 sind nicht eindeutig interpretierbar.

Tabelle 17: Gesamtüberleben

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N    | Ereignisse (%) | Überlebensrate (%) (Kaplan-Meier): 7-Jahres-Rate (95 %-KI) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|--|------------------------------|------|----------------|--|---|
| <b>BT vs. B/A</b>  |                              |      |                |  |   |
| Zhou 2009  |                              |      |                |  |   |
| BT   | n. a.                        | 644  | n. a.          | 81,0 (n. a.)   | 0,40 (0,32-0,52);<br>< 0,001                |
| B/A  | n. a.                        | 2306 | n. a.          | 50,4 (n. a.)   |   |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                              |      |                |  |   |
| Zhou 2009  |                              |      |                |  |   |
| BT   | n. a.                        | 644  | n. a.          | 81,0 (n. a.)   | 0,63 (0,43-0,98); n. a.                     |
| EBRT   | n. a.                        | 876  | n. a.          | 71,7 (n. a.)   |   |
| <b>BT vs. RP</b>   |                              |      |                |  |   |
| Zhou 2009  |                              |      |                |  |   |
| BT   | n. a.                        | 644  | n. a.          | 81,0 (n. a.)   | 1,25 (0,78-2,08); n. a.                     |
| RP   | n. a.                        | 936  | n. a.          | 89,0 (n. a.)   |   |
| Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard Ratio; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie.<br><i>kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben |                              |      |                |  |   |

Tabelle 18: Krankheitsspezifisches Überleben

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N    | Ereignisse (%) | Überlebensrate (%) (Kaplan-Meier): 7-Jahres-Rate (95 %-KI) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|--|------------------------------|------|----------------|--|---|
| <b>BT vs. B/A</b>  |                              |      |                |  |   |
| Zhou 2009  |                              |      |                |  |   |
| BT   | n. a.                        | 644  | n. a.          | 96,6 (n. a.)   | 0,45 (0,23-0,87);<br>< 0,018                |
| B/A  | n. a.                        | 2306 | n. a.          | 89,8 (n. a.)   |   |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                              |      |                |  |   |
| Zhou 2009  |                              |      |                |  |   |
| BT   | n. a.                        | 644  | n. a.          | 96,6 (n. a.)   | 0,68 (0,22-2,12); n. a.                     |
| EBRT   | n. a.                        | 876  | n. a.          | 94,2 (n. a.)   |   |
| <b>BT vs. RP</b>   |                              |      |                |  |   |
| Zhou 2009  |                              |      |                |  |   |
| BT   | n. a.                        | 644  | n. a.          | 96,6 (n. a.)   | 1,80 (0,48-6,69); n. a.                     |
| RP   | n. a.                        | 936  | n. a.          | 97,9 (n. a.)   |   |
| Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard Ratio; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie.<br><i>kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben |                              |      |                |  |   |

### **5.3.2 Krankheitsfreies Überleben**

Das krankheitsfreie Überleben (definiert als Überleben ohne Krankheitssymptome) wurde in keiner Studie berichtet.

### **5.3.3 PSA-basiertes rezidivfreies Überleben**

Das PSA-basierte rezidivfreie Überleben ist ein (zumindest für das lokal begrenzte Prostatakarzinom) nicht validiertes und insbesondere ein nicht für einen Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat. Die in den Studien zu diesem Endpunkt erhobenen Daten werden zwar im Folgenden dargestellt. Aufgrund der mangelhaften Interpretierbarkeit der Ergebnisse für den Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander (s. Abschnitt 5.2.1) wird auf eine weiterführende meta-analytische Auswertung und weitergehende Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- beziehungsweise Nachteil der einzelnen (Therapie-) Optionen jedoch verzichtet.

#### **5.3.3.1 Daten aus Update-Recherche**

Ergebnisse zum Überleben ohne Wiederanstieg des PSA-Wertes wurden in 8 Studien zu 2 Vergleichen berichtet (Tabelle 19).

#### **BT vs. EBRT**

Es liegen ausnahmslos Daten aus 6 nicht randomisierten Studien vor.

In 2 Studien (Pickles 2010; Pinkawa 2010) ist das biochemische Überleben in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der EBRT-Gruppe (Tabelle 19). In 3 weiteren Studien (Burdick 2009; Pe 2009; Vassil 2010) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied und in 1 Studie (Eade 2008) bestand ein numerisch deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil für die EBRT-Gruppe. In 1 Studie (Wong 2009) wurde kein (adjustiertes) Effektmaß für paarweise Vergleiche angegeben, allerdings zeigen sich für das 5-Jahres-Überleben in der univariaten Betrachtung numerisch bessere Ergebnisse für die BT-Gruppe im Vergleich zur IMRT und noch deutlicher im Vergleich zur 3D-CRT. In einer nach Risikogruppen stratifizierten Analyse, in der nur Patienten ohne ADT berücksichtigt wurden, wurde für die BT-Gruppe ein numerisch besseres Ergebnis in der Gruppe mit intermediärem Risiko im Vergleich zur 3D-CRT berichtet. In der Gruppe mit hohem Risiko wurde für die BT-Gruppe ein numerisch schlechteres Ergebnis im Vergleich zur IMRT berichtet. Die weiteren Vergleiche innerhalb der 3 Risikokategorien waren ohne nennenswerte Unterschiede.

#### **BT vs. RP**

In der einzigen randomisierten Studie (Giberti 2009) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen. Allerdings war die Fallzahl gering, was sich in

einem breiten Konfidenzintervall widerspiegelt, und die Daten wurden inadäquat ohne Berücksichtigung von Zensierungen ausgewertet. In 2 Studien (Burdick 2009; Vassil 2010) war das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe (Tabelle 19). In der Studie Burdick 2009 lässt sich exemplarisch die Schwierigkeit beim Vergleich der Therapieoptionen anhand dieses Endpunkts aufzeigen: Während in der BT-Gruppe je nach Grading innerhalb der ersten 12 bis 24 Monate überhaupt kein PSA-basiertes Rezidiv beobachtet wurde, betrug das PSA-basierte rezidivfreie Überleben nach 24 Monaten bereits nur noch etwa 80 %. Ähnliches, wenngleich nicht ganz so drastisch, zeigt sich auch bei der Studie Vassil 2010.

### **5.3.3.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

Im Abschlussbericht N04-02 wurden 6 Studien zu 2 Vergleichen identifiziert.

#### **BT vs. EBRT**

In 4 Studien (Beyer 2000; D'Amico 1998; Kupelian 2004; Zelefsky 1999) zum Vergleich BT vs. EBRT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In zwei Studien (Beyer 2000; D'Amico 1998) wurden die Ergebnisse nach Risikogruppen gemäß PSA vor Therapiebeginn, Gleason-Score und TNM-Tumorstadium aufgeschlüsselt. Für 2 Strata der Studie Beyer 2000 und für ein Stratum der Studie D'Amico 1998 wurden statistisch signifikante Unterschiede berichtet, die in allen Fällen zu Ungunsten der Brachytherapie ausfielen.

In 1 Studie (Kupelian 2004) zum Vergleich BT vs. EBRT wurden die Daten in den 2 Subgruppen für niedrige Dosierung ( $< 72$  Gy) und für hohe Dosierung ( $\geq 72$  Gy) getrennt dargestellt. In der BT-Gruppe war das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der  $< 72$ -Gy EBRT-Gruppe. Zwischen der BT-Gruppe und der  $\geq 72$ -Gy EBRT-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

#### **BT vs. RP**

In 4 Studien (D'Amico 1998; D'Amico 2003; Kupelian 2004; Sharkey 2005) zum Vergleich BT vs. RP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In zwei Studien (D'Amico 1998; Sharkey 2005) wurden die Ergebnisse nach Risikogruppen gemäß PSA vor Therapiebeginn und Gleason-Score in der Studie Sharkey 2005 sowie zusätzlich gemäß TNM-Tumorstadium in der Studie D'Amico 1998 aufgeschlüsselt. Für ein Stratum der Studie D'Amico 1998 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet, der zu Ungunsten der Brachytherapie ausfiel.

Tabelle 19: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben

| Vergleich Studie                   | Medianes Follow-Up (Jahre) | N   | Ereignisse (%) | 5-Jahres-Überlebensrate in % (95 %-KI) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert <sup>(a)</sup> |
|------------------------------------|----------------------------|-----|----------------|--|--|
| <b>Randomisierte Studien</b>       |                            |     |                |  |  |
| <b>BT vs. RP</b>                   |                            |     |                |  |  |
| Giberti 2009                       |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 5,7                        | 85  | 7 (8,2)        | n. a.                                  | 0,961 (0,347-2,416);<br>0,875 <sup>(b)</sup>               |
| RP                                 |                            | 89  | 8 (9,0)        | n. a.                                  |  |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b> |                            |     |                |  |  |
| <b>BT vs. EBRT</b>                 |                            |     |                |  |  |
| Burdick 2009                       |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 4,5                        | 127 | n. a.          | n. a.                                  | 1,04 (0,56-1,94); 0,90                                     |
| EBRT                               |                            | 268 | n. a.          | n. a.                                  |  |
| Eade 2008                          |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 4,0                        | 258 | n. a.          | 93,5 (n. a.) <sup>(c)</sup>            | 4,0 (0,80-20,03); 0,09                                     |
| EBRT                               | 3,6                        | 216 | n. a.          | 99,5 (n. a.) <sup>(c)</sup>            |  |
| Pe 2009                            |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 3,1                        | 171 | n. a.          | 96 (89-100)                            | 0,85 (n. a.); 0,78   |
| EBRT                               | 4,3                        | 189 | n. a.          | 95 (90-100)                            |  |
| Pickles 2010                       |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 5,7                        | 139 | n. a.          | 95,2 (n. a.)                           | 0,32 (0,16-0,63); 0,001 <sup>(d)</sup>                     |
| EBRT                               | 5,6                        | 139 | n. a.          | 84,7 (n. a.)                           |  |
| Pinkawa 2010                       |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 6,3                        | 94  | n. a.          | n. a.                                  | 0,5 (0,3-0,8); < 0,01                                      |
| EBRT                               | 5,6                        | 135 | n. a.          | n. a.                                  |  |
| Vassil 2010                        |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 4,2                        | 256 |                | 89,5 (83,3-95,7)                       | 0,99 (0,62-1,58); 0,969                                    |
| EBRT                               | 5,4                        | 305 |                | 85,7 (80,7-90,7)                       |  |
| Wong 2009                          |                            |     |                |  |  |
| <i>alle Patienten</i>              |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | 4,1                        | 225 | n. a.          | 94 (n. a.)                             | n. a.; < 0,001 <sup>(e,f)</sup>                            |
| EBRT(3D-CRT)                       | 5,2                        | 270 | n. a.          | 74 (n. a.)                             |  |
| EBRT (IMRT)                        | 4,7                        | 314 | n. a.          | 87 (n. a.)                             |  |
| <i>niedriges Risiko</i>            |                            |     |                |  |  |
| BT                                 | n. a.                      | 116 | n. a.          | 97 (n. a.)                             | n. a.; 0,298 <sup>(e,g)</sup>                              |
| EBRT(3D-CRT)                       | n. a.                      | 109 | n. a.          | 92 (n. a.)                             |  |
| EBRT (IMRT)                        | n. a.                      | 94  | n. a.          | 93 (n. a.)                             |  |

(Fortsetzung)

Tabelle 19: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben (Fortsetzung)

|  |       |     |       |                  |   |
|--|-------|-----|-------|------------------|---|
| <i>intermediäres Risiko</i>  |       |     |       |                  |   |
| BT   | n. a. | 32  | n. a. | 83 (n. a.)       | n. a.; < 0,001 <sup>(e;g)</sup>         |
| EBRT(3D-CRT)   | n. a. | 93  | n. a. | 65 (n. a.)       |   |
| EBRT (IMRT)  | n. a. | 88  | n. a. | 85 (n. a.)       |   |
| <i>hohes Risiko</i>  |       |     |       |                  |   |
| BT   | n. a. | 3   | n. a. | 50 (n. a.)       | n. a.; 0,184 <sup>(e;g)</sup>           |
| EBRT(3D-CRT)   | n. a. | 21  | n. a. | 55 (n. a.)       |   |
| EBRT (IMRT)  | n. a. | 15  | n. a. | 76 (n. a.)       |   |
| <b>BT vs. RP</b>   |       |     |       |                  |   |
| Burdick 2009   |       |     |       |                  |   |
| BT   | 4,5   | 127 | n. a. | n. a.            | 0,44 (0,25-0,77) <sup>(h)</sup> ; 0,004 |
| RP   |       | 310 | n. a. | n. a.            |   |
| Vassil 2010  |       |     |       |                  |   |
| BT   | 4,2   | 256 | n. a. | 89,5 (83,3-95,7) | 0,52 (0,33-0,78) <sup>(h)</sup> ; 0,003 |
| RP   | 5,7   | 354 | n. a. | 79,9 (74,7-85,1) |   |
| (a) p-Wert aus Cox-Modell  |       |     |       |                  |   |
| (b) Giberti 2009: Eigene Berechnungen: Relatives Risiko (RR) und 95 %-KI aus Häufigkeiten (keine Berücksichtigung von Zensierungen möglich); p-Wert mit Hilfe des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55]).   |       |     |       |                  |   |
| (c) Eade 2008: 4-Jahres-Überlebensrate   |       |     |       |                  |   |
| (d) Pickles 2010: HR mittels Tierney 2007 [56] geschätzt aus Kaplan-Meier-Kurve; p-Wert aus Log-Rank-Test  |       |     |       |                  |   |
| (e) Wong 2009: p-Werte beziehen sich auf einen 4-Gruppen-Vergleich (mit einer zusätzlichen hier nicht interessierenden Gruppe). Die Fallzahl für diese 4. Gruppe ist vergleichsweise so gering, dass man nicht davon ausgehen kann, dass der statistisch signifikante Unterschied zwischen den verbleibenden 3 Gruppen verschwindet. |       |     |       |                  |   |
| (f) multifaktorielles Cox-Modell   |       |     |       |                  |   |
| (g) Log-rank-Test  |       |     |       |                  |   |
| (h) Burdick 2009 und Vassil 2010: Der angegebene HR-Wert für RP vs. BT wurde invertiert.   |       |     |       |                  |   |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; 3D-CRT: 3-dimensional conformal radiotherapy; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard Ratio; IMRT: intensity-modulated radiotherapy; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie; RR: relatives Risiko                            |       |     |       |                  |   |
| <i>kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben   |       |     |       |                  |   |

### 5.3.3.3 Zusammenfassende Bewertung

Das PSA-basierte rezidivfreie Überleben ist ein (zumindest für das lokal begrenzte Prostatakarzinom) nicht validiertes und insbesondere ein nicht für einen Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat. Aufgrund der mangelhaften Interpretierbarkeit der Ergebnisse für den Vergleich der Behandlungsgruppen (s. Abschnitt 5.2.1) lassen sich keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- beziehungsweise Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen ziehen.

#### **BT vs. EBRT**

Die Ergebnisse der 6 Studien aus der Update-Recherche (Burdick 2009; Eade 2008; Pe 2009; Pickles 2010; Pinkawa 2010; Vassil 2010) sowie der 4 Studien aus dem Abschlussbericht N04-02 (Beyer 2000; D'Amico 1998; Kupelian 2004; Zelefsky 1999), zeigen ein heterogenes Bild. 2 statistisch signifikanten Studien (Pickles 2010; Pinkawa 2010) zugunsten der Brachytherapie stehen 8 Studien (Beyer 2000; Burdick 2009; Eade 2008; D'Amico 1998; Kupelian 2004; Pe 2009; Vassil 2010; Zelefsky 1999) ohne statistisch signifikanten Effekt mit teilweise gegenläufigen numerischen Werten gegenüber. In 1 Studie (Kupelian 2004) zeigt sich im Vergleich der BT zur Subgruppe der Niedrigdosis-EBRT ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der BT. Der Unterschied im Vergleich der BT zur Subgruppe der Hochdosis-EBRT ist statistisch nicht signifikant. Die Daten legen nahe, dass diese Heterogenität zumindest zum Teil auch über die Dosis der EBRT erklärt werden kann, da sich in denjenigen Studien beziehungsweise Teilstudien, in denen eine höhere EBRT-Dosis verabreicht wurde, keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten der Brachytherapie zeigten. Eine solche potenzielle Effektmodifikation könnte zusätzlich oder alternativ auch über die Anwendung der EBRT als intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) erklärt werden, da in den Studien mit niedriger(er) Dosis ausnahmslos die 3D-konformale Radiotherapie eingesetzt wurde. Die Ergebnisse der Studie von Wong 2009 (aus der Update-Recherche) deuten in dieselbe Richtung. Insgesamt lässt sich kein Effekt hinsichtlich des PSA-basierten rezidivfreien Überlebens zugunsten oder zuungunsten der Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlenbehandlung ableiten.

#### **BT vs. RP**

Die RCT (Giberti 2009) zeigte keinen Unterschied der Behandlungsgruppen ( $p = 0,875$ ). Von den nicht-randomisierten Studien lieferten 2 Studien der Update-Recherche (Burdick 2009; Vassil 2010) sowie 4 Studien aus dem Abschlussbericht N04-02 (D'Amico 1998; D'Amico 2003; Kupelian 2004; Sharkey 2005) relevante Daten. 2 (Burdick 2009; Vassil 2010) der 6 nicht randomisierten Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Brachytherapie, bei 4 weiteren Studien (D'Amico 1998; D'Amico 2003; Kupelian 2004; Sharkey 2005) war praktisch kein Unterschied zu verzeichnen.

Insgesamt lässt sich aus den Daten kein Effekt hinsichtlich des PSA-basierten rezidivfreien Überlebens zugunsten oder zuungunsten der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie ableiten, nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Rezidiv-Definitionen zwischen Brachytherapie und radikaler Prostatektomie.

### 5.3.4 Krankheitsbedingte Beschwerden

Krankheitsbedingte Beschwerden (Symptome, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen) wurden in den Abschnitten 5.3.11 bis 5.3.14 dargestellt.

### 5.3.5 Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen

Die Art der identifizierten vorhandenen Angaben zu unerwünschten Ereignissen lassen sich in die Kategorien *Toxizität*, *Harntraktprobleme* und *maligne Neubildungen*, einteilen. Zu zahlreichen häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen und –komplikationen sind keine Daten vorhanden und Aussagen zum Vor- oder Nachteil der verglichenen Therapie nicht möglich.

Eine Übersicht der vorhandenen Angaben zu unerwünschten Ereignissen und eine Zuordnung zu den Studien, in denen sie berichtet wurden, finden sich in Tabelle 20. Studien und Kategorien (beispielsweise *sexuelle Probleme*), zu denen es keine relevanten Informationen gibt, wurden in die Tabelle nicht aufgenommen. Auffallend ist dabei, dass viele der in diesem Bericht berücksichtigten Studien keine vergleichenden Daten zu unerwünschten Ereignissen berichten.

Die Ergebnisse für jeden einzelnen Endpunkt werden im Anhang in den folgenden Tabellen separat dargestellt:

- Übersicht Toxizität, Tabelle 21
  - Gastrointestinale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3), Anhang Tabelle 36
  - Gastrointestinale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3), Anhang Tabelle 37
  - Urogenitale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3), Anhang Tabelle 38
  - Urogenitale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3), Anhang Tabelle 39
- Übersicht Harntraktprobleme, Tabelle 22
  - Harnröhrenstriktur, Anhang Tabelle 40
  - Harnblasenkatheterisierung, Anhang Tabelle 41
  - Harninkontinenz, Anhang Tabelle 42

- Harnwegsirritation, Anhang Tabelle 43
- Übersicht maligne Neubildungen, Tabelle 23
  - Zweite primäre Tumorerkrankung, Anhang Tabelle 44
  - Harnblasenkarzinom, Anhang Tabelle 45
  - Rektumkarzinom, Anhang Tabelle 46
  - Akute myeloische Leukämie, Anhang Tabelle 47

Tabelle 20: Zuordnung der unerwünschten Ereignisse zu Studien

| Studie   | Toxizität         |             | Harntraktsymptome    |                  |                       |                      | Maligne Neubildungen          |                     |                 |     |
|--|-------------------|-------------|----------------------|------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------|-----|
|  | Gastro-intestinal | Uro-genital | Harn-röhren-striktur | Harnin-kontinenz | Harn-traktir-ritation | Harn-blasen-katheter | Zweite primäre Tumorkrankheit | Harnblasen-karzinom | Rektum-karzinom | AML |
| <b>Update-Recherche</b>  |                   |             |                      |                  |                       |                      |                               |                     |                 |     |
| <b>Randomisierte Studien</b>   |                   |             |                      |                  |                       |                      |                               |                     |                 |     |
| Giberti 2009   | -                 | -           | •                    | •                | •                     | -                    | -                             | -                   | -               | -   |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b>   |                   |             |                      |                  |                       |                      |                               |                     |                 |     |
| Abdel-Wahab 2008   | -                 | -           | -                    | -                | -                     | -                    | •                             | -                   | -               | -   |
| Eade 2008  | •                 | •           | •                    | -                | -                     | -                    | -                             | -                   | -               | -   |
| Elliott 2007   | -                 | -           | •                    | -                | -                     | -                    | -                             | -                   | -               | -   |
| Nieder 2008  | -                 | -           | -                    | -                | -                     | -                    | -                             | •                   | •               | -   |
| Ojha 2010  | -                 | -           | -                    | -                | -                     | -                    | -                             | -                   | -               | •   |
| Pickles 2010   | •                 | •           | -                    | -                | -                     | •                    | -                             | -                   | -               | -   |
| <p>•: Ja; -: Nein.<br/> Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie<br/> Diese unerwünschten Ereignisse wurden von Ärzten erhoben und dokumentiert und sind nicht Teil der von den Patienten beantworteten Fragebogen.</p> |                   |             |                      |                  |                       |                      |                               |                     |                 |     |

### **5.3.5.1 Daten aus Update-Recherche**

#### **BT vs. B/A**

Es wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

#### **BT vs. EBRT**

Die Ergebnisse zur gastrointestinalen Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3) waren in 2 Studien (Eade 2008; Pickles 2010) widersprüchlich. Das Ergebnis bei Pickles 2010 war in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der EBRT-Gruppe, und das Ergebnis bei Eade 2010 war in der BT-Gruppe tendenziell schlechter als in der EBRT-Gruppe. Für die akute Toxizität zeigten sich in einer Studie (Pickles 2010) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In 2 Studien (Eade 2008; Pickles 2010) war das Ergebnis zur urogenitalen Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3) in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der EBRT-Gruppe. Für die akute Toxizität zeigten sich in einer Studie (Pickles 2010) keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In jeweils 1 Studie war das Ergebnis zur Harnröhrenstriktur (Eade 2008) und zur Häufigkeit der Harnblasenkatheterisierung (Pickles 2010) in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der EBRT-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In 1 Studie mit groben Mängeln war das Ergebnis zur zweiten primären Tumorerkrankung (Abdel-Wahab 2008) in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der EBRT-Gruppe.

#### **BT vs. RP**

In der einzigen randomisierten Studie (Giberti 2009) war das Ergebnis zur Harninkontinenz in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe und das Ergebnis zur Harnwegsirritation war in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der RP-Gruppe. In 1 Studie mit groben Mängeln war das Ergebnis zum Harnblasenkarzinom (Nieder 2008) in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der RP-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **5.3.5.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

#### **BT vs. B/A**

Es wurden keine Studien identifiziert, die entsprechende Ergebnisse zu diesem Vergleich berichtet haben.

**BT vs. EBRT**

In 1 Studie (Zelevsky 1999) war das Ergebnis zur urogenitalen Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3) in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der EBRT-Gruppe. Auch die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von fünf Jahren eine Harnröhrenstriktur zu entwickeln, lag für die BT-Gruppe statistisch signifikant höher als in der EBRT-Gruppe.

**BT vs. RP**

In 1 Studie (Borchers 2004) wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen, jedoch ohne statistischen Vergleich der Behandlungsgruppen berichtet.

**5.3.5.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Bewertung stützt sich auf 7 Studien der Update-Recherche und auf 2 Studien des Abschlussberichts N04-02. Eine meta-analytische Zusammenfassung war aufgrund unzureichender beziehungsweise heterogener Datenlage nicht sinnvoll.

Das Risiko einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2-3 war in 3 nicht-randomisierten Studien in der BT-Gruppe im Vergleich zur EBRT-Gruppe statistisch signifikant erhöht. Zwar hatten 2 dieser Studien grobe Mängel, allerdings war der Effekt in allen 3 Studien mit HR-Werten zwischen 7 und 9 auffällig hoch (Tabelle 39), sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Nachteil durch die Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie abgeleitet wird. In einer zusätzlichen Studie war das Risiko für eine Harnröhrenstriktur in der BT-Gruppe gegenüber der EBRT-Gruppe statistisch signifikant erhöht. Für alle weiteren untersuchten Endpunkte liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen vor.

Tabelle 21: Ergebnisübersicht zur Toxizität

| Vergleiche Studie   | Gastrointestinal (akute Toxizität, Grad 2-3) | Gastrointestinal (späte Toxizität, Grad 2-3) | Urogenitale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3) | Urogenitale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3) |
|---|--|--|---|---|
| <b>BT vs. EBRT</b>  |  |  |   |   |
| <b>Update-Recherche</b>   |  |  |   |   |
| Eade 2008   | -  | <  | -   | <<  |
| Pickles 2010  | <>   | >>   | <>  | <<  |
| -: keine oder unzureichende Daten   |  |  |   |   |
| Vergleichsoperatoren  |  |  |   |   |
| >>: BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie                                    |  |  |   |   |
| >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie                         |  |  |   |   |
| <<: BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie                                |  |  |   |   |
| <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie                     |  |  |   |   |
| <>: kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )                                 |  |  |   |   |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutaner Strahlentherapie) |  |  |   |   |

Tabelle 22: Ergebnisübersicht zu Harntraktsymptomen

| Vergleiche Studie   | Harnröhren-<br>struktur | Harnblasen-<br>katheterisierung | Harninkontinenz | Harntakt-<br>irritation |
|---|-------------------------|---------------------------------|-----------------|-------------------------|
| <b>BT vs. B/A</b>   |                         |                                 |                 |                         |
| Elliot 2007   | ◇                       | -                               | -               | -                       |
| <b>BT vs. EBRT</b>  |                         |                                 |                 |                         |
| Eade 2008   | <<                      | -                               | -               | -                       |
| Elliot 2007   | ◇                       | -                               | -               | -                       |
| Pickles 2010  | -                       | <<                              | -               | -                       |
| <b>BT vs. RP</b>  |                         |                                 |                 |                         |
| Elliot 2007   | ◇                       | -                               | -               | -                       |
| Giberti 2009  | ◇                       | -                               | >>              | <<                      |
| -: keine oder unzureichende Daten   |                         |                                 |                 |                         |
| Vergleichsoperatoren  |                         |                                 |                 |                         |
| >>:BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie   |                         |                                 |                 |                         |
| >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie   |                         |                                 |                 |                         |
| <<:BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie   |                         |                                 |                 |                         |
| <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie   |                         |                                 |                 |                         |
| <>:kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )  |                         |                                 |                 |                         |
| Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie |                         |                                 |                 |                         |

Tabelle 23: Ergebnisübersicht zu malignen Neubildungen

| Vergleiche Studie   | Zweite primäre Tumorkrankheit | Harnblasenkarzinom | Rektumkarzinom | Akute myeloische Leukämie |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|---------------------------|
| <b>BT vs. B/A</b>   |                               |                    |                |                           |
| Abdel-Wahab 2008  | <                             | -                  | -              | -                         |
| Ojha 2010   | -                             | -                  | -              | <                         |
| <b>BT vs. EBRT</b>  |                               |                    |                |                           |
| Abdel-Wahab 2008  | >>                            | -                  | -              | -                         |
| Nieder 2008   | -                             | <                  | <              | -                         |
| Ojha 2010   | -                             | -                  | -              | <                         |
| <b>BT vs. RP</b>  |                               |                    |                |                           |
| Nieder 2008   | -                             | <<                 | <              | -                         |
| Ojha 2010   | -                             | -                  | -              | <                         |
| -: keine oder unzureichende Daten   |                               |                    |                |                           |
| Vergleichsoperatoren  |                               |                    |                |                           |
| >>: BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie  |                               |                    |                |                           |
| >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie   |                               |                    |                |                           |
| <<: BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie  |                               |                    |                |                           |
| <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie   |                               |                    |                |                           |
| <=: kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )   |                               |                    |                |                           |
| Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie |                               |                    |                |                           |

### 5.3.6 Zuordnung der Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In den für diesen Rapid Report N10-01 einbezogenen Studien wurden 10 validierte Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität identifiziert. Struktur, Fragekategorien, Literaturstelle mit Angaben zur Validierung und Registrierung in der Datenbank PROQOLID werden in Tabelle 24 veranschaulicht. In 8 Studien werden (teilweise) adjustierte Behandlungsunterschiede zu Scores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet. In Tabelle 25 werden die Fragebogen den jeweiligen Studien zugeordnet. Dort finden sich auch weitere Informationen zu den Studien (Vergleich, vergleichbare Baseline-Daten, adjustierte Werte) und zu den Fragebogen (Wertebereich und Bedeutung, Aufteilung in die Domänen allgemeiner, Symptom- und Bother-Score).

Die allgemeine Lebensqualität setzt sich aus den beiden großen Domänen Physis und Psyche zusammen. Die allgemeine Lebensqualität wurde mithilfe der 3 Fragebogen QLQ-C30 (Burton 2007; Giberti 2009; Kirschner-Hermanns 2008), SF-36 (Ferrer 2008; Huang 2010; Kobuke 2009) und SF-12 (Smith 2009) in 6 Studien untersucht (Tabelle 25). Darüber hinaus enthält der QLQ-C30 auch Angaben zu allgemeinen Symptomen.

Tabelle 24: Skalen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen

| Kürzel   | Instrument   | Domänen   | Literatur           | PROQOLI<br>D |
|----------|--|---|---------------------|--------------|
| EPIC     | Expanded prostate cancer index composite   | Urinary (23 Fragen): Function (5 Fragen); Bother (7 Fragen); Incontinence (4 Fragen); Irritative/ Obstructive (7 Fragen)<br>Bowel (14 Fragen): Function (7 Fragen); Bother (7 Fragen)<br>Sexual (13 Fragen): Function (9 Fragen); Bother (4 Fragen)<br>Hormonal (11 Fragen): Function (5 Fragen); Bother (6 Fragen)   | Wei 2000 [57]       | •            |
| FACT     | Functional assessment of cancer therapy  | Physical Well-being (7 Fragen); Social / Family Well-being (7 Fragen); Emotional Well-being (6 Fragen); Functional Well-being (7 Fragen); G: General; P: Prostate-specific  | Cella 1993 [58]     | •            |
| ICSmale  | International continence society male  | Symptoms (22 Fragen, 19 sind auf die Probleme gerichtet, die durch die Symptome hervorgerufen werden); Quality of Life (8 Fragen); Sexual functioning (4 Fragen)  | Donovan 1996 [59]   | •            |
| IIEF     | International index of erectile function   | Erectile function (6 Fragen); Orgasmic function (2 Fragen); Sexual desire (2 Fragen); Intercourse satisfaction (3 Fragen); Overall satisfaction (2 Fragen)  | Rosen 1997 [60]     | •            |
| IPSS     | International prostate symptom score   | Symptoms (7 Fragen); Impact of urinary symptoms on QOL (1 Frage)<br>IPSS = AUASI: American Urological Association symptom index: higher score indicates a worse outcome.  | Barry 1992 [61]     | •            |
| QLQ-C30  | European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer 30 Fragen          | Global health status/quality of life (2 Fragen)<br>Functional scales: Physical functioning (5 Fragen); Role functioning (2 Fragen); Emotional functioning (4 Fragen); Cognitive functioning (2 Fragen); Social functioning (2 Fragen)<br>Symptom scales / Fragen: Fatigue (3 Fragen); Nausea and vomiting (2 Fragen); Pain (2 Fragen); Dyspnea; Insomnia; Appetite loss; Constipation; Diarrhea; Financial impact (jeweils 1 Frage) | Aaronson 1993 [62]  | •            |
| QLQ-PR25 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire prostate cancer 30 Fragen | Ist ein validiertes Modul in Ergänzung zum QLQ-C30, das spezifisch Fragen zu Problemen beim Prostatakarzinom enthält (URL: <a href="http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_modules.htm">http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_modules.htm</a> ).   | Van Andel 2008 [63] | -            |

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Skalen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen (Fortsetzung)

| Kürzel  | Instrument   | Domänen  | Literatur        | PROQOLID |
|---|--|--|------------------|----------|
| SF-36   | Medical outcomes study 36-item-short-form health survey    | Physical functioning (PF) (10 Fragen); Role-Physical (RP) (4 Fragen); Bodily pain (BP) (2 Fragen); General health (GH) (5 Fragen); Vitality (VT) (4 Fragen); Social functioning (SF) (2 Fragen); Role-Emotional (RE) (3 Fragen); Mental health (MH) (5 Fragen); Reported health transition (1 Frage) | Ware 1992 [64]   | •        |
| SF-12   | Medical outcomes study 12-item-short-form health survey    | Physical functioning (PF) (2 Fragen); Role physical (RP) (2 Fragen); Bodily pain (BP) (1 Frage); General health (GH) (1 Frage); Vitality (VT) (1 Frage); Social functioning (SF) (1 Frage); Role emotional (RE) (2 Fragen); Mental health (MH) (2 Fragen)  | Ware 1996 [65]   | •        |
| UCLA-PCI  | University of California Los Angeles prostate cancer index | Urinary function (5 Fragen); Urinary bother (1 Frage); Sexual function (8 Fragen); Sexual bother (1 Frage); Bowel function (4 Fragen); Bowel bother (1 Frage)  | Litwin 1998 [66] | •        |
| <p>•: Ja; -: Nein<br/>           Abkürzungen: PROQOLID: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database, Lyon, Frankreich (URL: <a href="http://www.proqolid.org">http://www.proqolid.org</a>); Emery 2005 [67]</p> |  |  |                  |          |

Tabelle 25: Verwendung der Skalen in den Studien

| Studienkürzel  | Vergleich              | Baseline<br>gleich | EPIC  | FACT  | ICSmale  | IIEF | IPSS | QLQ-<br>C30 | QLQ-<br>PR25 | SF-36 | SF-12 | UCL<br>A-<br>PCI |
|--|------------------------|--------------------|-------|-------|----------|------|------|-------------|--------------|-------|-------|------------------|
| <i>Update-Recherche</i>                                |                        |                    |       |       |          |      |      |             |              |       |       |                  |
| Buron 2007   | BT vs. RP              | -                  | -     | -     | -        | -    | -    | ●           | ○            | -     | -     | -                |
| Ferrer 2008  | BT vs. EBRT / RP       | -                  | ●     | ○     | -        | -    | ○    | -           | -            | ○     | -     | -                |
| Giberti 2009   | BT vs. RP              | ●                  | -     | -     | -        | ○    | ○    | ○           | ○            | -     | -     | -                |
| Huang 2010   | BT vs. EBRT / RP       | -                  | -     | -     | -        | -    | -    | -           | -            | ●     | -     | ●                |
| Kirschner-H 2008                                       | BT vs. RP              | ●                  | -     | -     | ○        | -    | -    | ○           | -            | -     | -     | -                |
| Kobuke 2009  | BT vs. RP              | ●                  | -     | -     | -        | -    | ○    | -           | -            | ○     | -     | ○                |
| Malcolm 2010   | BT vs. RP              | ●                  | -     | -     | -        | -    | -    | -           | -            | -     | -     | ○                |
| Smith 2009   | BT vs. B/A / EBRT / RP | -                  | -     | -     | -        | -    | -    | -           | -            | -     | ●     | ●                |
| <i>Info zu Skalen</i>                                  |                        |                    |       |       |          |      |      |             |              |       |       |                  |
| Wertebereich   |                        |                    | 0-100 | 0-108 | variabel | 5-25 | 0-35 | 0-100       | 0-100        | 0-100 | 0-100 | 0-100            |
| Wert ↑ HRQOL ↑   |                        |                    | ●     | ●     | -        | ●    | -    | ●           | ●            | ●     | ●     | ●                |
| Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität          |                        |                    | -     | ●     | -        | -    | -    | ●           | -            | ●     | ●     | -                |
| Symptome, Funktionsstörungen                           |                        |                    | ●     | ●     | ●        | ●    | ●    | -           | ●            | -     | -     | ●                |
| Krankheitsspezifische Lebensqualität ( <i>Bother</i> ) |                        |                    | -     | -     | ●        | -    | -    | -           | -            | -     | -     | ●                |

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Verwendung der Skalen in den Studien (Fortsetzung)

•: Ja; -: Nein

●: Adjustierte Werte, bedeutsamen Unterschiede der Basischarakteristika erkennbar, in Nutzenbewertung einbezogen

◐: Nicht adjustierte Werte, keine bedeutsamen Unterschiede der Basischarakteristika erkennbar, in Nutzenbewertung einbezogen

○: Nicht adjustierte Werte, bedeutsame Unterschiede der Basischarakteristika erkennbar, nicht in Nutzenbewertung einbezogen

Abkürzungen: B/A: Active Surveillance oder Watchful Waiting (einschließlich keine Interventionen wie BT, EBRT oder RP; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy; EPIC: Expanded prostate cancer index composite; FACT: Functional assessment of cancer therapy; HRQOL: Health-related quality of life (Lebensqualität); ICS-male: International Continence Society male; IIEF: International index of erectile function; IPSS: International prostate symptom score; PSA: prostataspezifisches Antigen; QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer 30 items; QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire prostate cancer 25 items; RP: radical prostatectomy; SF-12: Medical outcomes study 12-item-short-form health survey; SF-36: Medical outcomes study 36-item-short-form health survey; UCLA-PCI: University of California Los Angeles prostate cancer index

### **5.3.7 Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### **5.3.7.1 Daten aus Update-Recherche**

Ergebnisse zur körperlichen Dimension werden in Tabelle 26, zur psychischen Dimension in Tabelle 27 und zu allgemeinen Symptomen in Tabelle 28 jeweils sortiert nach den Behandlungsvergleichen dargestellt. Die Scores und Werte zu den Behandlungsunterschieden werden in separaten Tabellen entsprechend den jeweiligen Fragebogen QLQ-C30 (Tabelle 48; Tabelle 49), SF-36 (Tabelle 50; Tabelle 51) und SF-12 (Tabelle 52) im Anhang dargestellt.

#### **BT vs. B/A**

Es zeigen sich keine tendenziellen und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### **BT vs. EBRT**

Es zeigen sich keine tendenziellen und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **BT vs. RP**

In einer Studie (Buron 2007) wurde die soziale Rollenfunktion untersucht, die in den ersten 6 Monaten nach der Behandlung in der BT-Gruppe einen statistisch signifikant besseren Score-Wert als in der RP-Gruppe aufwies. Dieser Unterschied war im weiteren Zeitverlauf nicht mehr vorhanden.

Die Gesundheit im Allgemeinen wurde in 2 Studien (Buron 2007; Kobuke 2009) untersucht. In einer Studie (Buron 2007) war diese innerhalb der Zeitperiode von 6 bis 24 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. In der Studie Kobuke 2009 war demgegenüber dieser Punkt in der BT-Gruppe tendenziell schlechter als in der RP-Gruppe.

Körperliche Funktionsfähigkeit wurde in 2 Studien (Buron 2007; Kobuke 2009) untersucht. In einer Studie (Buron 2007) war dieser Punkt in den ersten 6 Monaten in der BT-Gruppe tendenziell besser als in der RP-Gruppe. Dieser Unterschied war im weiteren Zeitverlauf und in der zweiten Studie (Kobuke 2009) nicht mehr vorhanden.

Schmerzen waren in einer Studie (Buron 2007) in den ersten 6 Monaten in der BT-Gruppe tendenziell besser als in der RP-Gruppe. In der Studie Kobuke 2009 war kein nennenswerter Unterschied angegeben.

### **5.3.7.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

#### **BT vs. EBRT**

In einer Studie (Davis 2001) wurde die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie untersucht. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zur Domäne körperliche Funktionsfähigkeit zum Vorteil der BT. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **BT vs. RP**

In 3 Studien (Borchers 2004, Bradley 2004, Davis 2001), welche Daten zur allgemeinen Lebensqualität lieferten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Domänen für körperliches, emotionales, soziales oder mentales Wohlbefinden sowie für Gesundheit im Allgemeinen. Bei Davis 2001 war der Gesamtscore in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe.

### **5.3.7.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Bewertung stützt sich auf 3 Studien der Update-Recherche und auf 3 Studien des Abschlussberichts N04-02. Eine meta-analytische Zusammenfassung war aufgrund unzureichender beziehungsweise heterogener Datenlage nicht angezeigt. Auch eine Bewertung der einzelnen Studienergebnisse gab keinen Hinweis auf einen Effekt.

Insgesamt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (Tabelle 26; Tabelle 33).

Tabelle 26: Körperliche Dimension

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum (Monate) <sup>(a)</sup> | Studie                    | Körperlicher<br>Gesamt-Score                | Körperliche<br>Funktions-<br>fähigkeit | Soziale<br>Rollenfunktion   | Körperliche<br>Rollenfunktion | Körperliche<br>Schmerzen | Allgemeine<br>Gesundheit        |
|--|---------------------------|---|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| QLQ-C30  | Buron 2007                | -   | <i>Physical<br/>functioning</i>        | <i>Role<br/>functioning</i> | -                             | -                        | <i>Global health<br/>status</i> |
| SF-36 / SF-12  | Kobuke 2009<br>Smith 2009 | <i>Physical component<br/>summary (PCS)</i> | <i>Physical<br/>function</i>           | -                           | <i>Role physical</i>          | <i>Bodily pain</i>       | <i>General<br/>health</i>       |
| <b>BT vs. B/A</b>  |                           |   |  |                             |                               |                          |                                 |
| < 6  | -                         | -   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| ≥ 6 - < 24   | Smith 2009                | ◇   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| ≥ 24   | Smith 2009                | ◇   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                           |   |  |                             |                               |                          |                                 |
| < 6  | -                         | -   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| ≥ 6 - < 24   | Smith 2009                | ◇   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| ≥ 24   | Smith 2009                | ◇   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| <b>BT vs. RP</b>   |                           |   |  |                             |                               |                          |                                 |
| < 6  | Buron 2007                | -   | >                                      | >>                          | -                             | -                        | ◇                               |
|  | Kobuke 2009               | -   | ◇                                      | -                           | ◇                             | ◇                        | ◇                               |
| ≥ 6 - < 24   | Buron 2007                | -   | ◇                                      | ◇                           | -                             | -                        | >>                              |
|  | Kobuke 2009               | -   | ◇                                      | -                           | ◇                             | ◇                        | < <sup>(b)</sup>                |
|  | Smith 2009                | ◇   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |
| ≥ 24   | Smith 2009                | ◇   | -                                      | -                           | -                             | -                        | -                               |

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Körperliche Dimension (Fortsetzung)

-: keine oder unzureichende Daten

(a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen

(b) Signifikanter Gruppenunterschied ( $p=0,031$ ) zugunsten von RP, aber auch schon auffällig höherer Baselinewert. Da keine Adjustierung, lediglich als Tendenz eingestuft.

Vergleichsoperatoren

>>:BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie

>: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie

<<:BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie

<: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie

<>:kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )

Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie

Tabelle 27: Psychische Dimension

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum (Monate) <sup>(a)</sup> | Studie                    | Psychischer<br>Gesamt-Score               | Vitalität       | Soziale<br>Funktions-<br>fähigkeit | Emotionale<br>Funktions-<br>fähigkeit | Emotionale<br>Rollenfunktion | Psychische<br>Gesundheit     |
|--|---------------------------|---|-----------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| QLQ-C30  | Buron 2007                | -   | -               | <i>Social<br/>functioning</i>      | <i>Emotional<br/>functioning</i>      | -                            | <i>Cognitive functioning</i> |
| SF-36 / SF-12  | Kobuke 2009<br>Smith 2009 | <i>Mental component<br/>summary (MCS)</i> | <i>Vitality</i> | <i>Social function</i>             | -                                     | <i>Role emotional</i>        | <i>Mental health</i>         |
| <b>BT vs. B/A</b>  |                           |   |                 |                                    |                                       |                              |                              |
| < 6  | -                         | -   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| ≥ 6 - < 24   | Smith 2009                | ◇   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| ≥ 24   | Smith 2009                | ◇   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                           |   |                 |                                    |                                       |                              |                              |
| < 6  | -                         | -   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| ≥ 6 - < 24   | Smith 2009                | ◇   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| ≥ 24   | Smith 2009                | ◇   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| <b>BT vs. RP</b>   |                           |   |                 |                                    |                                       |                              |                              |
| < 6  | Buron 2007                | -   | -               | ◇                                  | ◇                                     | -                            | ◇                            |
|  | Kobuke 2009               | -   | ◇               | ◇                                  | -                                     | ◇                            | ◇                            |
| ≥ 6 - < 24   | Buron 2007                | -   | -               | ◇                                  | ◇                                     | -                            | ◇                            |
|  | Kobuke 2009               | -   | ◇               | ◇                                  | -                                     | ◇                            | ◇                            |
|  | Smith 2009                | ◇   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |
| ≥ 24   | Smith 2009                | ◇   | -               | -                                  | -                                     | -                            | -                            |

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Psychische Dimension (Fortsetzung)

-: keine oder unzureichende Daten

(a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen

Vergleichsoperatoren

>>:BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie

>: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie

<<:BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie

<: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie

<>:kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )

Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie

Tabelle 28: Allgemeine Symptome

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum (Monate) <sup>(a)</sup>   | Studie     | Müdigkeit | Übelkeit,<br>Erbrechen | Schmerzen | Luftnot | Schlaf-<br>losigkeit | Appetit-<br>störungen | Verstopfung  | Durchfall |
|--|------------|-----------|------------------------|-----------|---------|----------------------|-----------------------|--------------|-----------|
| QLQ-C30  | Buron 2007 | Fatigue   | Nausea,<br>vomiting    | Pain      | Dyspnea | Insomnia             | Appetite<br>loss      | Constipation | Diarrhea  |
| <b>BT vs. RP</b>   |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| < 6  | Buron 2007 | <         | <                      | >         | <       | <                    | <                     | <            | <         |
| ≥ 6 - < 24   | Buron 2007 | <         | <                      | <         | <       | <                    | <                     | <            | <         |
| -: keine oder unzureichende Daten  |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| (a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| Vergleichsoperatoren   |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| >>:BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie  |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie  |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| <<:BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie  |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie  |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| <>:kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )   |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie  |            |           |                        |           |         |                      |                       |              |           |

### **5.3.8 Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten**

Daten zu Krankenhausaufenthalten beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

### **5.3.9 Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung**

Daten zur Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung wurden im Abschnitt 5.3.4 *Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen* berichtet.

### **5.3.10 Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion**

Daten zur Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Harnblasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

### **5.3.11 Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen**

Die beiden großen Domänen Symptome und Funktionsstörungen (Symptome-Score) sowie die krankheitsspezifische Lebensqualität (Bother-Score: Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch diese Symptome und Funktionsstörungen) werden in diesem Abschnitt gemeinsam dargestellt. Dies soll den Vergleich der Funktionsstörung eines Organs mit der entsprechenden Beeinträchtigung erleichtern. Die Skalen wurden mithilfe der 5 Fragebogen EPIC (Ferrer 2008), ICSmale (Kirschner-Hermanns 2008), IPSS (Giberti 2009; Kobuke 2009), QLQ-PR25 (Giberti 2009) und UCLA-PCI (Huang 2010; Kobuke 2009; Malcolm 2010; Smith 2009) in 7 Studien untersucht (Tabelle 30).

Die entsprechenden Angaben werden 5 Unterdomänen zugeordnet: sexuelle Probleme (Tabelle 29), Harntraktprobleme (Tabelle 30), Harninkontinenzprobleme (Tabelle 31) und Darmprobleme (Tabelle 32).

Dargestellt werden ausschließlich Ergebnisse mit einer adäquaten Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren (siehe Abschnitt 4.4). Entsprechende Ergebnisse zu Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der in den Studien verwendeten Scores finden sich im Anhang. Im Einzelnen handelt es sich um:

- EPIC-Score, Tabelle 53
- ICSmale-Score, Tabelle 54
- IIEF-Score, Tabelle 55
- IPSS-Score, Tabelle 56

- QLQ-PR25-Score, Tabelle 57
- UCLA-PCI-Score, Tabelle 58

Zum Fragebogen FACT lagen keine relevanten Auswertungen vor.

### **5.3.12 Sexuelle Probleme**

Dies ist eine Unterdomäne zu Abschnitt 5.3.11 *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*.

#### **5.3.12.1 Daten aus Update-Recherche**

##### **BT vs. B/A**

In einer Studie (Smith 2009) war das Ergebnis zur sexuellen Funktionsstörung und zur Beeinträchtigung durch sexuelle Funktionsstörung in der BT-Gruppe nach 12 Monaten statistisch signifikant schlechter als in der Gruppe ohne Therapie (Abbildung 4 im Artikel von Smith 2009). Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Gruppen.

##### **BT vs. EBRT**

In 1 Studie (Ferrer 2008) war das Ergebnis zur sexuellen Funktionsstörung nach 24 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der EBRT-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinweis: Die Domäne hormonelle Symptome wurde als Einzelpunkt in der Tabelle zu sexuellen Problemen aufgenommen. Die Daten werden in diesem Kapitel der Einfachheit halber subsumiert, auch wenn das Thema nicht optimal passend ist. In der Studie Ferrer 2008 war das Ergebnis zu hormonalen Symptomen in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der EBRT-Gruppe.

##### **BT vs. RP**

In 3 Studien mit leichten Mängeln (Ferrer 2008; Kobuke 2009; Smith 2009) war das Ergebnis zur sexuellen Funktionsstörung zu allen untersuchten Zeitpunkten in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. In der RCT von Giberti 2009 wurde die erektile Dysfunktion untersucht, bei der sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

### **5.3.12.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

#### **BT vs. EBRT**

In einer Studie (Davis 2001) wurden sexuelle Probleme untersucht. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder zur sexuellen Funktionsstörung noch zur Beeinträchtigung durch sexuelle Funktionsstörung.

#### **BT vs. RP**

Sexuelle Probleme wurden in 4 Studien untersucht. In der Studie Borchers 2004 war das Ergebnis in der Domäne Beeinträchtigung durch sexuelle Funktionsstörung nach 12 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. In der Studie Bradley 2004 zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse nach 12 Monaten (nicht mehr signifikant nach 36 Monaten) zur Domäne Qualität der erektilen Funktion und eine Tendenz der Ergebnisse zur Domäne Häufigkeit der erektilen Funktion nach 24 Monaten zum Vorteil der BT. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie Davis 2001 zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zur Domäne sexuelle Funktionsstörung und zur Domäne Beeinträchtigung durch sexuelle Funktionsstörung zum Vorteil der BT. In der Studie Talcott 2003 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Beeinträchtigung durch sexuelle Funktionsstörung zugunsten der Brachytherapie. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **5.3.12.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Bewertung stützt sich auf 4 Studien der Update-Recherche und auf 4 Studien des Abschlussberichts N04-02. Eine meta-analytische Zusammenfassung war aufgrund unzureichender beziehungsweise heterogener Datenlage nicht angezeigt.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich sexueller Funktionsstörung im Vergleich zur radikalen Prostatektomie (Tabelle 29; Tabelle 33). Im Vergleich zu den anderen Behandlungen ergab sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie.

Tabelle 29: Sexuelle Probleme

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum (Monate) <sup>a</sup> | Studie                                    | Gesamtscore       | Sexuelle<br>Funktions-<br>störung | Beeinträchtigung<br>durch sexuelle<br>Funktionsstörung | Sexuelle<br>Aktivität | Erektile<br>Dysfunktion | Hormonale<br>Symptome |
|--|---|-------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>Zuordnung der Fragebogen zu den Studien</b>             |   |                   |                                   |  |                       |                         |                       |
| EPIC   | Ferrer 2008                               | -                 | <i>Sexual</i>                     | -  | -                     | -                       | <i>Hormonal</i>       |
| IIEF   | Giberti 2009                              | <i>Mean score</i> | -                                 | -  | -                     | <i>IIEF &gt; 22</i>     | -                     |
| UCLA-PCI   | Kobuke 2009<br>Smith 2009                 | -                 | <i>Sexual function</i>            | <i>Sexual bother</i>                                   | -                     | -                       | -                     |
| <b>BT vs. B/A</b>  |   |                   |                                   |  |                       |                         |                       |
| < 6  | -   | -                 | -                                 | -  | -                     | -                       | -                     |
| ≥ 6 - < 24   | Smith 2009                                | -                 | <<                                | <<   | -                     | -                       | -                     |
| ≥ 24   | Smith 2009                                | -                 | <                                 | <  | -                     | -                       | -                     |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |   |                   |                                   |  |                       |                         |                       |
| < 6  | -   | -                 | -                                 | -  | -                     | -                       | -                     |
| ≥ 6 - < 24   | Smith 2009                                | -                 | <                                 | <  | -                     | -                       | -                     |
| ≥ 24   | Ferrer 2008<br>Smith 2009                 | -<br>-            | >><br><                           | -<br><   | -<br>-                | -<br>-                  | >><br>-               |
| <b>BT vs. RP</b>   |   |                   |                                   |  |                       |                         |                       |
| < 6  | Kobuke 2009                               | -                 | >>                                | <  | -                     | -                       | -                     |
| ≥ 6 - < 24   | Giberti 2009<br>Kobuke 2009<br>Smith 2009 | -<br>-<br>-       | -<br>>><br>>>                     | -<br><<br><  | -<br>-<br>-           | <<br>-<br>-             | -<br>-<br>-           |
| ≥ 24   | Ferrer 2008<br>Giberti 2009<br>Smith 2009 | -<br>-<br>-       | >><br>-<br>>>                     | -<br>-<br><  | -<br>-<br>-           | -<br><<br>-             | <<br>-<br>-           |

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Sexuelle Probleme (Fortsetzung)

-: keine oder unzureichende Daten

(a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen

Vergleichsoperatoren

- >>: BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie
- >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie
- <<: BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie
- <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie
- <>: kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )

Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie

### **5.3.13 Harntraktprobleme**

Dies ist eine Unterdomäne zu Abschnitt 5.3.11 *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*.

#### **5.3.13.1 Daten aus Update-Recherche**

##### **BT vs. B/A**

In einer Studie (Smith 2009) war das Ergebnis zur Beeinträchtigung durch Harntrakt-funktionsstörung in der BT-Gruppe nach 12 Monaten statistisch signifikant schlechter als in der Gruppe ohne Therapie (Abbildung 4 im Artikel von Smith 2009). Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede.

##### **BT vs. EBRT**

In einer Studie (Smith 2009) war das Ergebnis zur Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung in der BT-Gruppe nach 12 Monaten statistisch signifikant schlechter als in der EBRT-Gruppe (Abbildung 4 im Artikel von Smith 2009). Die Harntraktreizung war in einer Studie (Ferrer 2008) in der BT-Gruppe nach 2 Jahren tendenziell schlechter als in der RP-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede, auch nicht in der Domäne der Harntraktfunktionsstörung.

##### **BT vs. RP**

Für diesen Vergleich gab es eine Reihe von statistisch signifikanten Unterschieden. In 2 Studien (Kirschner-H 2008; Smith 2009) waren die Ergebnisse zur Domäne der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung im Zeitraum zwischen 6 und 24 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der RP-Gruppe, 1 Studie (Kobuke 2009) zeigte keinen Unterschied. Die BT-Gruppe war in einer Studie (Smith 2009) besser als die RP-Gruppe, wenn allgemein nach Harntraktfunktionsstörung gefragt wurde. Die BT-Gruppe war in jeweils einer Studie schlechter als die RP-Gruppe, wenn nach der Harntraktreizung (Ferrer 2008), nach Harndrang (Ferrer 2008) und nach Beeinträchtigung durch Harndrang (Ferrer 2008) gefragt wurde.

Die Ergebnisse erscheinen auf den ersten Blick nicht ganz konsistent, sie sind es jedoch, wenn man die Details der Fragebogen beachtet. Im ersten Teil (Harntraktstörung) beziehen sich 3 der 5 Fragen auf die Harninkontinenz (bekanntes Problem der Prostatektomie), im zweiten Teil (Beeinträchtigung durch Harntraktstörung) bezieht sich der überwiegende Teil auf obstruktive/irritative Beschwerden (bekanntes Problem der LDR-Brachytherapie) und nur noch eine Frage auf Harninkontinenz.

### **5.3.13.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

#### **BT vs. EBRT**

In einer Studie (Davis 2001) mit Ergebnissen zu Harntraktfunktionsstörung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **BT vs. RP**

Harntraktprobleme wurden in 2 Studien untersucht. In der Studie Bradley 2004 zeigte sich für den IPSS (im Artikel als AUA-SS bezeichnet: American Urological Association Symptom Score) nach 2 Jahren eine Tendenz (oberer Wert für das 95 %-Konfidenzintervall knapp oberhalb von 0) für einen Nachteil in der BT-Gruppe. Zwei zusätzlich verwendete Subskalen waren nicht validiert und wurden im Abschlussbericht N04-02 nicht berücksichtigt. In der Studie Davis 2001 zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zur Domäne Harntraktstörung (gemäß SF-36- und UCLA PCI-Erhebungsinstrumente) zum Vorteil der BT. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **5.3.13.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Bewertung stützt sich auf 4 Studien der Update-Recherche und auf 2 Studien des Abschlussberichts N04-02. Eine meta-analytische Zusammenfassung war aufgrund unzureichender beziehungsweise heterogener Datenlage nicht angezeigt.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Nachteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung im Vergleich zur radikalen Prostatektomie (Tabelle 30; Tabelle 33). Im Vergleich zu den anderen Behandlungen ergab sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Effekt der Brachytherapie.

Tabelle 30: Harntraktprobleme

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum<br>(Monate) <sup>(a)</sup> | Studie  | Gesamt-Score      | Harntrakt-<br>funktionsstörung          | Harntraktreizung          | Beeinträchtigung<br>durch Harntrakt-<br>funktionsstörung | Harndrang      | Beeinträchti-<br>gung durch<br>Harndrang |
|---|---|-------------------|---|---------------------------|--|----------------|--|
| EPIC  | Ferrer 2008                                   | -                 | <i>Urinary summary</i>                  | <i>Urinary irritative</i> | -  | -              | -  |
| ICSmale   | Kirschner-H 2008                              | -                 | <i>Lower urinary<br/>tract symptoms</i> | -                         | <i>Bothersome lower<br/>urinary tract symptoms</i>       | <i>Urgency</i> | <i>Bothersome<br/>urgency</i>            |
| IPSS  | Kobuke 2009                                   | <i>Mean score</i> | -                                       | -                         | -  | -              | -  |
| UCLA-PCI  | Kobuke 2009<br>Smith 2009                     | -                 | <i>Urinary function</i>                 | -                         | <i>Urinary bother</i>                                    | -              | -  |
| <b>BT vs. B/A</b>   |   |                   |   |                           |  |                |  |
| < 6   | -   | -                 | -                                       | -                         | -  | -              | -  |
| ≥ 6 - < 24  | Smith 2009                                    | -                 | ◊                                       | -                         | <<   | -              | -  |
| ≥ 24  | Smith 2009                                    | -                 | ◊                                       | -                         | ◊  | -              | -  |
| <b>BT vs. EBRT</b>  |   |                   |   |                           |  |                |  |
| < 6   | -   | -                 | -                                       | -                         | -  | -              | -  |
| ≥ 6 - < 24  | Smith 2009                                    | -                 | ◊                                       | -                         | <<   | -              | -  |
| ≥ 24  | Ferrer 2008<br>Smith 2009                     | -<br>-            | -<br>◊                                  | <<br>-                    | -<br>◊   | -<br>-         | -<br>-                                   |
| <b>BT vs. RP</b>  |   |                   |   |                           |  |                |  |
| < 6   | Kobuke 2009                                   | <<                | ◊                                       | -                         | ◊  | -              | -  |
| ≥ 6 - < 24  | Kirschner-H 2008<br>Kobuke 2009<br>Smith 2009 | -<br>◊<br>-       | ◊<br>◊<br>>>                            | -<br>-<br>-               | <<<br>◊<br><<  | <<<br>-<br>-   | <<<br>-<br>-                             |
| ≥ 24  | Ferrer 2008<br>Smith 2009                     | -<br>-            | -<br>>>                                 | <<<br>-                   | -<br>◊   | -<br>-         | -<br>-                                   |

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Harntraktprobleme (Fortsetzung)

-: keine oder unzureichende Daten

(a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen

Vergleichsoperatoren

- >>: BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie
- >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie
- <<: BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie
- <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie
- <>: kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )

Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie

### **5.3.14 Harninkontinenzprobleme**

Dies ist eine Unterdomäne zu Abschnitt 5.3.11 *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*.

#### **5.3.14.1 Daten aus Update-Recherche**

##### **BT vs. B/A**

Es liegen keine Daten zu diesem Vergleich vor.

##### **BT vs. EBRT**

In 1 Studie (Ferrer 2008) war das Ergebnis zur Harninkontinenz in der BT-Gruppe tendenziell schlechter als in der EBRT-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

##### **BT vs. RP**

In 1 Studie (Ferrer 2008) war das Ergebnis zur Harninkontinenz in der BT-Gruppe statistisch signifikant und in einer weiteren Studie (Kirschner-Hermanns 2008) tendenziell besser als in der RP-Gruppe. In der Studie Kirschner-Hermanns 2008 war demgegenüber das Ergebnis zur Beeinträchtigung durch Harninkontinenz tendenziell schlechter als in der RP-Gruppe. Auch die Ergebnisse zur Belastungsinkontinenz des Harntraktes waren in der BT-Gruppe in einer Studie (Kirschner-Hermanns 2008) statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **5.3.14.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

##### **BT vs. EBRT**

In der Studie Davis 2001 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

##### **BT vs. RP**

In der Studie Bradley 2004 zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zur Domäne Inkontinenz zum Vorteil der BT und zur Domäne Benutzung von Windeln auch zum Vorteil der BT. In der Studie Davis 2001 wird hinsichtlich der Domäne Inkontinenz ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der BT berichtet. In der Studie Talcott 2003 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harninkontinenz zum Zeitpunkt 2 Jahre zugunsten der Brachytherapie. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### **5.3.14.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Bewertung stützt sich auf 2 Studien der Update-Recherche und auf 3 Studien des Abschlussberichts N04-02. Eine meta-analytische Zusammenfassung war aufgrund unzureichender beziehungsweise heterogener Datenlage nicht angezeigt.

Insgesamt liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie hinsichtlich Harninkontinenz vor (Tabelle 31; Tabelle 33).

Tabelle 31: Harninkontinenzprobleme

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum (Monate) <sup>a</sup>   | Studie           | Harninkontinenz             | Beeinträchtigung<br>durch<br>Harninkontinenz | Belastungs-<br>Inkontinenz<br>Harntrakt | Beeinträchtigung durch<br>Belastungs-Inkontinenz<br>Harntrakt |
|--|------------------|-----------------------------|--|---|---|
| <b>Zuordnung der Fragebogen zu den Studien</b>   |                  |                             |  |   |   |
| EPIC   | Ferrer 2008      | <i>Urinary incontinence</i> | -  | -                                       | -   |
| ICSmale  | Kirschner-H 2008 | <i>Incontinence</i>         | <i>Bothersome incontinence</i>               | <i>Stress incontinence</i>              | <i>Bothersome stress incontinence</i>                         |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                  |                             |  |   |   |
| < 6  | -                | -                           | -  | -                                       | -   |
| ≥ 6 - < 24   | -                | -                           | -  | -                                       | -   |
| ≥ 24   | Ferrer 2008      | <                           | -  | -                                       | -   |
| <b>BT vs. RP</b>   |                  |                             |  |   |   |
| < 6  | -                | -                           | -  | -                                       | -   |
| ≥ 6 - < 24   | Kirschner-H 2008 | >                           | <  | >>                                      | -   |
| ≥ 24   | Ferrer 2008      | >>                          | -  | -                                       | -   |
| -: keine oder unzureichende Daten  |                  |                             |  |   |   |
| (a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen |                  |                             |  |   |   |
| Vergleichsoperatoren   |                  |                             |  |   |   |
| >>: BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie   |                  |                             |  |   |   |
| >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie  |                  |                             |  |   |   |
| <<: BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie   |                  |                             |  |   |   |
| <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie  |                  |                             |  |   |   |
| <>: kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )  |                  |                             |  |   |   |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie  |                  |                             |  |   |   |

### **5.3.15 Darmprobleme**

Dies ist eine Unterdomäne zu Abschnitt 5.3.11 *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*.

#### **5.3.15.1 Daten aus Update-Recherche**

##### **BT vs. B/A**

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Darmfunktionsstörung und der Beeinträchtigung durch Darmfunktionsstörung.

##### **BT vs. EBRT**

In 1 Studie (Ferrer 2008) war das Ergebnis zur Darmfunktionsstörung in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der EBRT-Gruppe. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Darmfunktionsstörung und der Beeinträchtigung durch Darmfunktionsstörung.

##### **BT vs. RP**

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Darmfunktionsstörung und der Beeinträchtigung durch Darmfunktionsstörung.

#### **5.3.15.2 Daten aus Abschlussbericht N04-02**

##### **BT vs. EBRT**

In einer Studie (Davis 2001) mit Ergebnissen zu Darmproblemen zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zur Domäne Darmfunktionsstörung. Hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Darmfunktionsstörung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

##### **BT vs. RP**

Darmprobleme wurden in 2 Studien untersucht. Die Analyse der Darmfunktionsstörung (Häufigkeit der Diarrhoe) zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie Bradley 2004 ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der Studie Davis 2001 zeigte sich hinsichtlich Darmfunktionsstörung und Beeinträchtigung durch Darmfunktionsstörung kein statistisch signifikanter Unterschied.

### **5.3.15.3 Zusammenfassende Bewertung**

Die Bewertung stützt sich auf 3 Studien der Update-Recherche und auf 2 Studien des Abschlussberichts N04-02. Eine meta-analytische Zusammenfassung war aufgrund unzureichender beziehungsweise heterogener Datenlage nicht angezeigt.

Insgesamt liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der Brachytherapie im Vergleich zur EBRT hinsichtlich der Darmfunktionsstörung vor (Tabelle 32; Tabelle 33).

Tabelle 32: Darmprobleme

| Fragebogen<br>Vergleiche<br>Zeitraum<br>(Monate) <sup>(a)</sup>   | Studie                    | Darmfunktions-<br>störung | Beeinträchtigung<br>durch Darm-<br>funktionsstörung | Enddarm-<br>Inkontinenz | Rektale<br>Blutung |
|---|---------------------------|---------------------------|---|-------------------------|--------------------|
| <b>Zuordnung der Fragebogen zu den Studien</b>  |                           |                           |   |                         |                    |
| EPIC  | Ferrer 2008               | <i>Bowel</i>              | -   | -                       | -                  |
| UCLA-PCI  | Kobuke 2009<br>Smith 2009 | <i>Bowel function</i>     | <i>Bowel bother</i>                                 | -                       | -                  |
| <b>BT vs. B/A</b>   |                           |                           |   |                         |                    |
| < 6   | -                         | -                         | -   | -                       | -                  |
| ≥6 - < 24   | Smith 2009                | ◇                         | ◇   | -                       | -                  |
| ≥24   | Smith 2009                | ◇                         | ◇   | -                       | -                  |
| <b>BT vs. EBRT</b>  |                           |                           |   |                         |                    |
| < 6   | -                         | -                         | -   | -                       | -                  |
| ≥ 6 - < 24  | Smith 2009                | ◇                         | ◇   | -                       | -                  |
| ≥ 24  | Ferrer 2008<br>Smith 2009 | >><br>◇                   | -<br>◇  | -<br>-                  | -<br>-             |
| <b>BT vs. RP</b>  |                           |                           |   |                         |                    |
| < 6   | Kobuke 2009               | ◇                         | ◇   | -                       | -                  |
| ≥ 6 - < 24  | Kobuke 2009<br>Smith 2009 | ◇<br>◇                    | ◇<br>◇  | -<br>-                  | -<br>-             |
| ≥ 24  | Ferrer 2008<br>Smith 2009 | ◇<br>◇                    | -<br>◇  | -<br>-                  | -<br>-             |
| -: keine oder unzureichende Daten   |                           |                           |   |                         |                    |
| (a) Bei mehr als einer Messung in einer Studie innerhalb des Zeitraums wurde die späteste Messung zur Bewertung herangezogen                            |                           |                           |   |                         |                    |
| Vergleichsoperatoren  |                           |                           |   |                         |                    |
| >>:BT statistisch signifikant besser als Vergleichstherapie   |                           |                           |   |                         |                    |
| >: BT tendenziell besser ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie   |                           |                           |   |                         |                    |
| <<:BT statistisch signifikant schlechter als Vergleichstherapie   |                           |                           |   |                         |                    |
| <: BT tendenziell schlechter ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) als Vergleichstherapie   |                           |                           |   |                         |                    |
| ◇:kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p \geq 0,2$ )   |                           |                           |   |                         |                    |
| Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie |                           |                           |   |                         |                    |

## 5.4 Zusammenfassung

### Informationsbeschaffung

Unter den 1252 Treffern aus elektronischen Literaturlatenbanken wurden 10,1 % (126 von 1252 Artikeln) potenziell relevante Artikel für die Volltextsuche identifiziert. In die Nutzenbewertung wurden 15,9 % (20 von 126 Volltexten) eingeschlossen. Aus den Literaturverzeichnissen systematischer Übersichten, aus elektronischen Studienregistern und aus 183 Artikeln, die in Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zitiert sind, ergaben sich keine weiteren relevanten Primärstudien. Die Gesamtzahl der in beiden Berichten berücksichtigten Studien wurde von 11 auf 31 Studien erhöht und im Unterschied zum Abschlussbericht N04-02 konnte erstmals eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen werden. Studien zu substanziiell unterschiedlichen Varianten der interstitiellen Brachytherapieverfahrens wurden nicht identifiziert.

### Studien- und Publikationsqualität

Die Aussagekraft der Ergebnisse der einbezogenen Studien ist generell als eingeschränkt einzustufen. Dies ist bedingt durch die Tatsache, dass neben nur 1 randomisierten Studie (mit hohem Verzerrungspotenzial) lediglich nicht-randomisierte Studien (davon 11 (58 %) mit zusätzlichen groben Mängeln) vorlagen, sodass der Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen Behandlung und Ergebnis als Voraussetzung für einen Nutzenbeleg nicht gegeben war.

### Ergebnisse zu den Therapiezielen

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage hinsichtlich der untersuchten Endpunkte gibt Tabelle 33.

#### *Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)*

Bereits im Abschlussbericht N04-02 wurden zu dieser Zielgröße keine interpretierbaren Daten gefunden. Auch die einzige zu dieser Zielgröße in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossene Studie ist aufgrund völlig unklarer Gruppenzusammensetzungen und daraus folgend ebenfalls nicht eindeutig interpretierbarer Daten nicht geeignet, belastbare Aussagen zu treffen. Insgesamt liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie (BT) im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des krankheitsspezifischen Überlebens vor. Dies kann allerdings auch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen gleichgesetzt werden.

#### *Krankheitsfreies Überleben*

Studien mit Daten zum krankheitsfreien Überleben wurden nicht identifiziert.

*PSA-basiertes rezidivfreies Überleben*

Die Ergebnisse zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben werden wie folgt zusammengefasst. Die Daten aus 10 nicht randomisierten Studien (6 aus Update-Recherche, 4 aus Abschlussbericht N04-02) zum Vergleich der BT mit der perkutanen Strahlentherapie (EBRT) wiesen eine hohe Heterogenität auf. 2 statistisch signifikanten Studien zugunsten der Brachytherapie stehen 8 Studien ohne statistisch signifikanten Effekt mit teilweise gegenläufigen numerischen Werten gegenüber. In 1 zusätzlichen Studie aus der Update-Recherche wurde kein paarweiser Vergleich für 4 Behandlungsgruppen durchgeführt, sondern lediglich ein Globaltest für den Vergleich aller betrachteten Behandlungsgruppen angegeben. Dieser zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Weitere stratifizierte Analysen dieser Studie brachten kein eindeutiges Bild. Die Heterogenität dieser Ergebnisse kann vermutlich (zumindest zum Teil) durch Dosis-Unterschiede und/oder die Verwendung unterschiedlicher Bestrahlungstechniken (3-D-konformal vs. intensitätsmoduliert) der EBRT erklärt werden.

Für den Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie (RP) lagen relevante Daten aus 7 Studien (3 Studien aus der Update-Recherche, davon 1 RCT; 4 Studien aus dem Abschlussbericht N04-02) vor. Die RCT zeigte keinen Unterschied der Behandlungsgruppen. 2 der 6 nicht randomisierten Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Brachytherapie, bei 4 weiteren Studien war praktisch kein Unterschied zu verzeichnen.

Das PSA-basierte rezidivfreie Überleben ist ein (zumindest für das lokal begrenzte Prostatakarzinom) nicht validiertes und insbesondere ein nicht für einen Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat. Aufgrund der mangelhaften Interpretierbarkeit der Ergebnisse für den Vergleich der Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt 5.2.1) lassen sich keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- beziehungsweise Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen ziehen. Dies kann allerdings auch nicht mit Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen gleichgesetzt werden.

*Unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen*

Die Bewertung stützt sich auf 7 Studien der Update-Recherche und auf 2 Studien des Abschlussberichts N04-02. Für den Vergleich BT vs. B/A wurden (in einer Studie) keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Das Ergebnis der einzigen randomisierten Studie zum Vergleich der BT mit der RP zeigt kein eindeutiges Bild. Das Risiko einer späten urogenitalen Toxizität Grad 2-3 war in 3 nicht-randomisierten Studien in der BT-Gruppe im Vergleich zur EBRT-Gruppe deutlich erhöht. Zwar hatten 2 dieser Studien grobe Mängel, allerdings war der Effekt in allen 3 Studien extrem hoch, sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie abgeleitet wird. In 1 zusätzlichen Studie war das Risiko, eine Harnröhrenstriktur zu entwickeln, in der BT-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant höher als in der EBRT-Gruppe.

Für alle weiteren untersuchten Vergleiche und Endpunkte liegt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der Brachytherapie im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen vor.

#### *Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Allgemeine Lebensqualität wurde in insgesamt 6 Studien (3 aus Update-Recherche, 3 aus Abschlussbericht N04-02) untersucht. Die berichteten Daten waren jedoch unzureichend, so dass insgesamt weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der BT im Vergleich zu den übrigen untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet werden konnte.

#### *Symptome und Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen*

Die sexuelle Funktionsstörung ist in 3 von 4 Studien aus der Update-Recherche sowie in 1 Studie aus dem Abschlussbericht N04-02 mit jeweils leichten Mängeln nach mindestens 6 Monaten Follow-up in der BT-Gruppe statistisch signifikant besser als in der RP-Gruppe. Im Vergleich zur RP liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT hinsichtlich der sexuellen Funktionsstörung vor.

Die Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung ist in 2 von 3 Studien mit einem Follow-up von mindestens 6 Monaten in der BT-Gruppe statistisch signifikant schlechter als in der RP-Gruppe. Im Vergleich zur RP liegt ein Hinweis auf einen Nachteil der BT hinsichtlich der Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung vor. Hinsichtlich der Harninkontinenz liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT im Vergleich zur RP vor.

Hinsichtlich der Darmfunktionsstörung liegt ein Hinweis auf einen Vorteil der BT im Vergleich zur EBRT vor.

Hinsichtlich aller übrigen Vergleiche und Endpunkte ergibt sich weder ein Hinweis auf noch ein Beleg für einen Vorteil oder Nachteil der BT im Vergleich zu den untersuchten Behandlungsoptionen.

Tabelle 33: Übersicht der Beleglage

| Endpunkt  | Therapievergleich |             |           |
|---|-------------------|-------------|-----------|
|   | BT vs. B/A        | BT vs. EBRT | BT vs. RP |
| <b>Überleben</b>  |                   |             |           |
| Gesamtüberleben oder krankheitsspezifisches Überleben           | n.i.              | n.i.        | n.i.      |
| Krankheitsfreies Überleben                                      | -                 | -           | -         |
| PSA-basiertes rezidivfreies Überleben <sup>(a)</sup>            | -                 | n.i.        | n.i.      |
| <b>Unerwünschte Therapieebenenwirkungen und -komplikationen</b> |                   |             |           |
| <b>Toxizität</b>  |                   |             |           |
| Gastrointestinal (akute Toxizität, Grad 2-3)                    | -                 | ↔           | -         |
| Gastrointestinal (späte Toxizität, Grad 2-3)                    | -                 | ↔           | -         |
| Urogenitale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3)               | -                 | ↔           | -         |
| Urogenitale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3)               | -                 | ↓           | -         |
| <b>Harntraktsymptome</b>  |                   |             |           |
| Harnröhrenstriktur  | ↔                 | ↔           | ↔         |
| Harnblasenkatheterisierung                                      | -                 | ↔           | -         |
| Harninkontinenz   | -                 | -           | ↔         |
| Harnwegsirritation  | -                 | -           | ↔         |
| <b>Maligne Neubildungen</b>                                     |                   |             |           |
| Zweite primäre Tumorkrankheit                                   | ↔                 | ↔           | -         |
| Harnblasenkarzinom  | -                 | ↔           | ↔         |
| Rektumkarzinom  | -                 | ↔           | ↔         |
| Akute myeloische Leukämie                                       | ↔                 | ↔           | ↔         |
| <b>Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>            |                   |             |           |
| <b>Körperlicher Score</b>                                       |                   |             |           |
| Körperlicher Gesamtscore  | ↔                 | ↔           | ↔         |
| Körperliche Funktionsfähigkeit                                  | -                 | -           | ↔         |
| Soziale Rollenfunktion  | -                 | -           | ↔         |
| Körperliche Rollenfunktion                                      | -                 | -           | ↔         |
| Körperliche Schmerzen   | -                 | -           | ↔         |
| Allgemeine Gesundheit   | -                 | -           | ↔         |
| <b>Psychischer Score</b>  |                   |             |           |
| Psychischer Gesamtscore   | ↔                 | ↔           | ↔         |
| Vitalität   | -                 | -           | ↔         |
| Soziale Funktionsfähigkeit                                      | -                 | -           | ↔         |
| Emotionale Funktionsfähigkeit                                   | -                 | -           | ↔         |

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Übersicht der Beleglage (Fortsetzung)

| Endpunkt  | Therapievergleich |             |           |
|---|-------------------|-------------|-----------|
|   | BT vs. B/A        | BT vs. EBRT | BT vs. RP |
| <b>Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fortsetzung)</b>  |                   |             |           |
| Emotionale Rollenfunktion   | -                 | -           | ↔         |
| Psychisches Wohlbefinden  | -                 | -           | ↔         |
| Allgemeine Symptome   | -                 | -           | ↔         |
| <b>Krankheitsbedingte Beschwerden</b>   |                   |             |           |
| Siehe: Symptome, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen  |                   |             |           |
| <b>Krankenhausaufenthalte</b>   |                   |             |           |
| Keine Daten   |                   |             |           |
| <b>Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung</b>   |                   |             |           |
| Siehe: Unterwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen   |                   |             |           |
| <b>Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion</b> |                   |             |           |
| Keine Daten   |                   |             |           |
| <b>Symptome, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen</b>  |                   |             |           |
| <b>Sexuelle Probleme</b>  |                   |             |           |
| Gesamtscore   | -                 | -           | -         |
| Sexuelle Funktionsstörung   | ↔                 | ↔           | ↑         |
| Beeinträchtigung durch sexuelle Funktionsstörung  | ↔                 | ↔           | ↔         |
| Sexuelle Aktivität  | -                 | -           | -         |
| Erektile Dysfunktion  | -                 | -           | ↔         |
| Hormonelle Symptome   | -                 | ↔           | ↔         |
| <b>Harntraktprobleme</b>  |                   |             |           |
| Gesamtscore   | -                 | -           | ↔         |
| Harntraktfunktionsstörung   | ↔                 | ↔           | ↔         |
| Beeinträchtigung durch Harntraktfunktionsstörung  | ↔                 | ↔           | ↓         |
| Harntraktreizung  | -                 | ↔           | ↔         |
| Harndrang   | -                 | -           | ↔         |
| Beeinträchtigung durch Harndrang  | -                 | -           | ↔         |
| <b>Harninkontinenzprobleme</b>  |                   |             |           |
| Harninkontinenz   | -                 | ↔           | ↑         |
| Beeinträchtigung durch Harninkontinenz  | -                 | -           | ↔         |
| Belastungsinkontinenz Harntrakt   | -                 | -           | ↔         |
| Beeinträchtigung durch Belastungsinkontinenz Harntrakt  | -                 | -           | -         |

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Übersicht der Beleglage (Fortsetzung)

| Endpunkt  | Therapievergleich |             |           |
|---|-------------------|-------------|-----------|
|   | BT vs. B/A        | BT vs. EBRT | BT vs. RP |
| <b>Symptome, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen (Fortsetzung)</b>  |                   |             |           |
| <b>Darmprobleme</b>   |                   |             |           |
| Darmfunktionsstörung  | ↔                 | ↑           | ↔         |
| Beeinträchtigung durch Darmfunktionsstörung   | ↔                 | ↔           | ↔         |
| Enddarminkontinenz  | -                 | -           | -         |
| Rektale Blutung   | -                 | -           | -         |
| <p>-: keine oder unzureichende Daten<br/> n.i.: Ergebnisse sind nicht interpretierbar<br/> ↔: Kein Hinweis auf einen Vorteil oder Nachteil der BT gegenüber der Vergleichstherapie<br/> ↑ / ↓: Hinweis auf Vorteil / Nachteil der BT gegenüber der Vergleichstherapie<br/> (a) Wie an mehreren Stellen im Bericht ausgeführt, muss dieser Endpunkt als nicht validiertes Surrogat angesehen werden, sodass sich hieraus im Bericht keine fazitrelevanten Schlussfolgerungen ableiten lassen.<br/> Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); RP: radikale Prostatektomie</p> |                   |             |           |

## 6 Diskussion

In den vorliegenden Rapid Report konnten 20 zusätzliche Studien zum Vergleich der LDR-Brachytherapie mit anderen Optionen zur Therapie beziehungsweise zum Management von Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom eingeschlossen werden, darunter die ersten Ergebnisse einer randomisierten Studie: Giberti 2009 [17]. Diese Studie ist allerdings klein und weist ein hohes Verzerrungspotenzial auf, so dass ihre Ergebnisse nicht geeignet sind, den Stellenwert der LDR-Brachytherapie im dort betrachteten Vergleich zur radikalen Prostatektomie adäquat zu beschreiben. Der gewählte Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben entzieht sich aufgrund inhärent unterschiedlicher Definitionen einer belastbaren Interpretierbarkeit (siehe unten). Trotz dieses nun deutlich umfangreicher gewordenen Informationskörpers bleibt die Datenlage insgesamt unbefriedigend und ungenügend, um den Nutzen beziehungsweise Zusatznutzen (oder auch ein Schadenspotenzial) der LDR-Brachytherapie bewerten zu können. Warum ist das so?

### Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität

Bei einer kurativ behandelbaren Krebserkrankung steht gemäß allgemeiner Übereinkunft die Verminderung der krankheitsspezifischen Mortalität und damit einhergehend die Verbesserung des Gesamtüberlebens als Therapieziel eindeutig an erster Stelle. Da es sich aber beim lokal begrenzten Prostatakarzinom um eine bösartige Erkrankung mit einem bei vielen Patienten vergleichsweise günstigen Verlauf handelt, werden Studien benötigt, die sowohl eine hohe Fallzahl als auch eine lange Nachbeobachtungszeit haben, um statistisch signifikante Effekte beziehungsweise Gleichwertigkeit nachweisen zu können. Dies trifft umso mehr für solche Patienten zu, deren Tumor vornehmlich über eine Erhöhung des PSA-Wertes entdeckt wird [68]. Neben der oben erwähnten Giberti-Studie liegen – soweit bekannt – bisher erst die Ergebnisse dreier weiterer randomisierter Studien zum Vergleich von Optionen zur Therapie beziehungsweise zum Management von Patienten mit einem lokal begrenzten beziehungsweise lokalisierten Prostatakarzinom vor. Zwei dieser drei Studien sind alt (ihre Ergebnisse wurden 1982 beziehungsweise 1995 publiziert), klein (um die 100 beziehungsweise 142 Patienten) und nicht geeignet, ergebnissichere Aussagen zu erlauben [69,70]. Einzig die schwedische *Scandinavian prostate cancer group* (SPCG)-4-Studie mit etwa 700 Patienten konnte bisher nach einem medianen Follow-up von ca. 11 Jahren eine Überlegenheit der radikalen Prostatektomie gegenüber einem Watchful-Waiting-Ansatz in Bezug auf die prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit nachweisen [71]. Komplettiert werden die Erkenntnisse auf diesem Gebiet durch die Publikationen mehrerer randomisierter Screening-Studien, die unlängst im Rahmen einer systematischen Übersicht aufgearbeitet wurden [72]. Das Ergebnis dieser systematischen Übersicht ist ernüchternd, da weder ein Effekt auf die Gesamtmortalität noch auf die prostatakarzinomspezifische Sterblichkeit nachzuweisen war. Diese Ergebnisse sind für die vorliegende Fragestellung von Belang, weil es ja (zumindest heutzutage) gerade diejenigen Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom sind, die durch ein (zumeist opportunistisches) Screening identifiziert

werden. Während sich aus der SPCG-4-Studie für die Vermeidung eines Todesfalls aufgrund eines Prostatakarzinoms nach 12 Jahren noch eine Number-needed-to-treat (NNT) von etwa 20 berechnen lässt, errechneten die Autoren der europäischen Screening-Studie, die im Gegensatz zu der oben zitierten systematischen Übersicht einen Vorteil für die Screening-Gruppe berichtete, dass 48 Männer mit einem Prostatakarzinom behandelt werden müssten, damit ein Todesfall aufgrund eines Prostatakarzinoms innerhalb von 9 Jahren verhindert wird [68].

Wenn also die Effekte auf die Sterblichkeit, die durch eine kurativ intendierte Therapie bei der betroffenen Patientenpopulation erzielt werden können klein sind beziehungsweise nur klein sein können, können nicht randomisierte Studien im Grunde genommen nichts zu einer diesbezüglichen Nutzenbewertung beitragen [73,74].

### **PSA-basiertes rezidivfreies Überleben**

Da also für den Nachweis von Effekten bezogen auf das Gesamtüberleben und die krankheitsspezifische Mortalität sehr große Studien mit langen Nachbeobachtungszeiten erforderlich sind und auch die Ereignisraten bei der betroffenen Patientenpopulation für einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt, nämlich das Auftreten von Metastasen, gering sind, wurde und wird überwiegend der Versuch unternommen, die (aktiven) Behandlungsoptionen anhand des PSA-basierten rezidivfreien Überlebens zu vergleichen. Doch handelt es sich hierbei um ein Surrogat (bestenfalls) unklarer Validität (jedenfalls zumindest für die betrachtete Indikation). Allein die Korrelation zwischen einem sogenannten biochemischen (PSA) Versagen und einem *klinischen Versagen* (unter anderem wegen des Nachweises von Metastasen) ist für die aktuelle Phoenix-Definition so schwach (Sensitivität 64 %, Spezifität 78 %), dass kaum vorstellbar ist, dass das eigentliche Erfordernis für ein Surrogat – Nachweis eines Effektes auf das Surrogat sagt mit ausreichender Sicherheit den Nachweis eines (gleichgerichteten) Effektes auf den interessierenden Endpunkt vorher – damit erfüllbar ist.

Darüber hinaus gibt es für die strahlentherapeutischen Verfahren und die radikale Prostatektomie keine gemeinsame Definition für ein PSA-basiertes Rezidiv, was einen Vergleich eigentlich ausschließt [51,53]. Während ein PSA-basiertes Rezidiv binnen kurzer Zeit nach einer radikalen Prostatektomie entdeckt werden kann, ist dies nach einer Strahlentherapie erst nach einigen Monaten bis sogar Jahren möglich, da erst der Abfall auf den tiefsten PSA-Wert (Nadir) abgewartet werden muss. So muss es anhand der Phoenix-Definition zu einer verzögerten Entdeckbarkeit von Rezidiven bei der EBRT beziehungsweise Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie kommen, was gängige biometrische Betrachtungsweisen (Zeit bis Eintreten eines Ereignisses) erschwert bis unmöglich macht. Ob und gegebenenfalls wann dieses Artefakt verschwindet, ist bislang nicht geklärt. Die in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossenen nicht randomisierten Studien Burdick 2009 und Vassil 2010 deuten diese Problematik an, indem in der Brachytherapie-Gruppe je nach Studie und betrachteter Subgruppe innerhalb der ersten 12 bis 24 Monate überhaupt kein PSA-

basiertes Rezidiv beobachtet wurde, während zum Beispiel bei Burdick 2009 in der Gruppe mit radikaler Prostatektomie das PSA-basierte rezidivfreie Überleben nach 24 Monaten bereits nur noch etwa 80 % betrug.

Doch auch für die beiden strahlentherapeutischen Verfahren bleibt unklar, ob die (alte) ASTRO-Definition oder die (neue) Phoenix-Definition einen Vergleich untereinander erlaubt, da auch hier die PSA-Kinetik im Verlauf während und nach der Therapie unterschiedlich ist und sowohl die ASTRO- als auch die Phoenix-Definition im Wesentlichen anhand von Daten nach EBRT entwickelt wurden.

Wenn also bereits der Surrogat-Status unklar ist und es keine gemeinsame Endpunkt-Definition gibt beziehungsweise geben kann, dann können nicht randomisierte Studien mit ihren (weiteren) inhärenten Problemen erst recht nichts mehr zu einem belastbaren Erkenntnisgewinn bezüglich des Nutzens oder Schadens beitragen.

### **Lebensqualität und von Patienten berichtete Symptome**

Bereits im Abschlussbericht N04-02 waren die möglichen Vorteile der LDR-Brachytherapie hinsichtlich der Lebensqualität und Organfunktion nur angedeutet und ausgesprochen zurückhaltend interpretiert worden, insbesondere angesichts der unklaren beziehungsweise nicht ausreichend interpretierbaren Datenlage zu den zuvor diskutierten Endpunkten. Hier haben sich auch durch die Update-Recherche keine belastbaren neuen Erkenntnisse ergeben. Für die Bewertung von sogenannten patientenberichteten Endpunkten (PRO, Patient Reported Outcome) im Zusammenhang mit Arzneimittel- und Medizinproduktebewertungen gelten inzwischen unverblindete Studien als im Grundsatz nicht oder kaum verwertbar. So schreibt die FDA in ihrer aktuellen Guideline zur Verwendung von PRO-Instrumenten bei der Entwicklung von Medizinprodukten aus dem Jahr 2009 explizit: *Open-label clinical trials, where patients and investigators are aware of assigned therapy, are rarely adequate to support labeling claims based on PRO instruments.* [75]. Und auch die EMA formulierte im Jahre 2005 eindeutig: *Therefore, open-label studies are not recommended.* [76].

Eine Verblindung von Patienten und Therapeuten ist bei den hier zu betrachtenden Behandlungsalternativen nicht zu gewährleisten, allenfalls eine verblindete Endpunkterhebung mag vorstellbar sein, dann kann es sich allerdings naturgemäß nicht mehr um PROs handeln. Insofern ist klar, dass die hier und im Abschlussbericht N04-02 berichteten Daten aus nicht randomisierten Studien hinsichtlich der Lebensqualität und Organfunktion nicht für einen Nutznachweis oder auch nur für einen Hinweis auf einen Nutzen herangezogen werden können, wenn neben der fehlenden Verblindung noch ein zusätzliches Verzerrungspotenzial dazu kommt.

## **Andere systematische Übersichtsarbeiten beziehungsweise HTA-Berichte**

Es wurden drei weitere systematische Übersichtsarbeiten beziehungsweise HTA-Berichte nach Fertigstellung des Abschlussberichts N04-02 zur vorliegenden Fragestellung identifiziert [77-79]. Der Bericht des Institute for Clinical and Economic Review (ICER) fokussierte ähnlich wie der vorliegende Rapid Report und der Abschlussbericht N04-02 auf die Anwendung der LDR-Brachytherapie (darüber hinaus auch der Protonentherapie) im Vergleich zur intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und der Active Surveillance (allerdings nicht der radikalen Prostatektomie) beim *klinisch lokalisierten, niedrig-Risiko-Prostatakarzinom*; der Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) bewertete in umfassenderer Weise alle Behandlungsoptionen beim *klinisch lokalisierten Prostatakarzinom* vergleichend untereinander. Der Bericht der katalanischen Agentur für HTA (vormals CAHTA) beschränkte sich im Wesentlichen auf die 3-Jahres-Ergebnisse von radikaler Prostatektomie, 3-D-konformaler EBRT und Brachytherapie bezüglich Lebensqualität beziehungsweise unerwünschten Behandlungsfolgen.

Während alle Berichte ebenfalls den Mangel an ausreichend ergebnissicheren Daten aus den vorliegenden Studien beklagen, kommt der ICER-Bericht zu einer vorsichtig positiven Bewertung des Stellenwerts der Brachytherapie im Vergleich zur IMRT. Die Bewertung der AHRQ (für alle aktiven Behandlungsoptionen) entspricht dagegen der des vorliegenden Rapid Reports: Die Daten aus nicht randomisierten Studien seien inadäquat, um eine vergleichende Bewertung der Effektivität und der unerwünschten Behandlungsfolgen vornehmen zu können. Auch die katalanische Agentur schlussfolgert, dass methodisch gute RCTs mit ausreichenden Fallzahlen erforderlich seien.

## **Ausblick**

Der Abbruch der multizentrisch und multinational angelegten SPIRIT-Studie zum Vergleich der Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie [80] wurde vielfach als Begründung für die Undurchführbarkeit einer randomisierten Studie auf diesem Gebiet herangezogen (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht N04-02 [1]). Dabei mag aber übersehen worden sein, dass ein in einem kanadischen Zentrum entwickeltes und durchgeführtes modifiziertes Patientenaufklärungsprogramm zu einer deutlichen Verbesserung der Rekrutierungsrate auf etwa 17 % geführt hatte [81].

Kürzlich wurden zwei weitere randomisierte Studien aufgelegt, in denen die Brachytherapie mit unterschiedlichen Behandlungsoptionen verglichen werden soll:

START (Standard treatment against restricted treatment) ist eine internationale multizentrische randomisierte Studie, in der Patienten mit Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risikoprofil untersucht werden sollen [82]. Sie wird federführend vom National Cancer Institute of Canada durchgeführt und soll von 2007 bis 2023 über 2000 Patienten aus Canada, den USA und Großbritannien in die Studie aufnehmen. Prüfinerventionen sind frühzeitige

radikale Prostatektomie, perkutane Strahlenbehandlung und/oder Brachytherapie. Die einzige Vergleichsbehandlung, die in diesem zweiarmigen Design der Standardbehandlung (RP, EBRT, BT) gegenübergestellt wird, ist die Active Surveillance. Patienten, die mit Active Surveillance betreut werden sollen, werden engmaschig mittels PSA-Bestimmungen und gegebenenfalls Gewebebiopsien kontrolliert beobachtet. Sie erhalten eine der oben genannten Behandlungen, sofern die Tumorkrankheit fortschreitet.

SABRE 1 (Surgery against brachytherapy – a randomised evaluation) ist eine internationale multizentrische randomisierte Studie, in der Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht werden sollen [83]. Sie wird federführend von der Universität Southampton, UK, durchgeführt und soll von 2008 bis 2012 eine Anzahl von 400 Patienten aus Großbritannien und Kanada in die Studie aufnehmen. Die Prüfintervention ist die Brachytherapie. Die Vergleichsbehandlung ist die radikale Prostatektomie.

Daneben ist in nächster Zeit mit den ersten Ergebnissen zweier weiterer randomisierter Studien bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom zu rechnen, in die allerdings nicht die Brachytherapie einbezogen ist:

Die PIVOT-Studie (The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial) randomisierte zwischen 1994 und 2002 in den USA 731 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom entweder zu einer radikalen Prostatektomie oder zu einer Watchful-Waiting-Strategie. Design, Rationale und Baseline-Daten zu den Patienten dieser Studie wurden kürzlich publiziert, weiterführende Ergebnisse werden demnächst erwartet [84].

In Großbritannien startete 2001 die ProtecT-Studie (Prostate Testing for Cancer and Treatment), bei der die radikale Prostatektomie, die 3-D-konformale Strahlentherapie und eine Active-Surveillance-Strategie miteinander verglichen werden sollen. Laut einem Editorial aus dem Jahr 2008 sollte damals die Rekrutierung der geplanten 1500 Patienten *bald abgeschlossen* sein [79]. Bemerkenswert ist eine außergewöhnlich hohe Rekrutierungsrate von etwa 65 % während der Pilot-Phase der Studie [85].

Diese 4 kurz dargestellten Studien verdeutlichen, dass ein randomisierter Vergleich zwischen dermaßen unterschiedlichen Strategien wie einer radikalen Organentfernung, einer Strahlentherapie und einer aktiv kontrollierenden Vorgehensweise durchaus möglich und realistisch ist. Insofern ist der Realisierung der infolge des G-BA-Beschlusses vom 18.06.2009 skizzierten präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [86] durchaus optimistisch entgegenzusehen.

## **7 Fazit**

Die Update-Recherche zur LDR-Brachytherapie lieferte eine randomisierte Studie mit unzureichender Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien. Die im Abschlussbericht N04-02 beschriebenen Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörter Organfunktionen werden durch die neuen Studien im Wesentlichen bestätigt und weiter ergänzt. Allerdings fanden sich zusätzlich auch Hinweise auf Nachteile der LDR-Brachytherapie.

Die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit sind nach wie vor nicht ausreichend, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer: a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 58-68.
2. Burdick MJ, Reddy CA, Ulchaker J, Angermeier K, Altman A, Chehade N et al. Comparison of biochemical relapse-free survival between primary Gleason score 3 and primary Gleason score 4 for biopsy Gleason score 7 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1439-1445.
3. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 812-822.
4. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or 125I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 338-345.
5. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol* 2007; 178(2): 529-534.
6. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 421-432.
7. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27(5): 607-612.
8. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. *J Urol* 2010; 183(6): 2206-2212.
9. Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Borchers H, Kahle C, Eble MJ, Reineke T et al. Do patients with urodynamically proven infravesical obstruction and detrusor overactivity have a higher risk for long-term bothersome symptoms after brachytherapy in comparison to patients treated with radical prostatectomy for localized prostate cancer? *Curr Urol* 2008; 2(3): 135-141.
10. Kobuke M, Saika T, Nakanishi Y, Ebara S, Manabe D, Uesugi T et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients treated with radical

prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2009; 63(3): 129-135.

11. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 2010; 183(5): 1822-1828.

12. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008; 180(5): 2005-2009.

13. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010; 34(3): 274-278.

14. Pe ML, Trabulsi EJ, Kedika R, Pequignot E, Dicker AP, Gomella LG et al. Effect of percentage of positive prostate biopsy cores on biochemical outcome in low-risk PCa treated with brachytherapy or 3D-CRT. *Urology* 2009; 73(6): 1328-1334.

15. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 43-49.

16. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96(1): 25-29.

17. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4817.

18. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology* 2010; 76(5): 1251-1257.

19. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009; 115(23): 5596-5606.

20. Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, Colussi V, Xu F, Chen WD et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1): 15-23.

## 9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag N04-02 [online]. 17.01.2007 [Zugriff: 25.05.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 15). URL: [http://www.iqwig.de/download/N04-02\\_Abschlussbericht\\_Brachytherapie.pdf](http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom auf Basis eines Antrags gemäß § 137c SGB V [online]. 12.11.2009 [Zugriff: 08.11.2010]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1087/2009-11-12-Brachytherapie-SN-137c\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1087/2009-11-12-Brachytherapie-SN-137c_TrG.pdf).
3. Ebele JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs 2004 [online]. World Health Organization classification of tumours. [Zugriff: 08.12.2010]. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb7/bb7-cover.pdf>.
4. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Heidelberg: Springer; 2002.
5. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Version 1.01 [online]. 25.05.2010 [Zugriff: 05.11.2010]. URL: <http://www.aezq.de/edocs/pdf/info/s3-leitlinie-prostatakarzinom>.
6. Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 [online]. 2010. [Zugriff: 25.05.2010]. URL: [http://www.rki.de/ckn\\_178/nn\\_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz.pdf](http://www.rki.de/ckn_178/nn_205770/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Krebspraevalenz.pdf).
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11): 969-974.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 25.05.2010]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

10. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
11. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer: a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(1): 58-68.
12. Burdick MJ, Reddy CA, Ulchaker J, Angermeier K, Altman A, Chehade N et al. Comparison of biochemical relapse-free survival between primary Gleason score 3 and primary Gleason score 4 for biopsy Gleason score 7 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1439-1445.
13. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(3): 812-822.
14. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or <sup>125</sup>I permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(2): 338-345.
15. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR et al. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data from CaPSURE. *J Urol* 2007; 178(2): 529-534.
16. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 421-432.
17. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27(5): 607-612.
18. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. *J Urol* 2010; 183(6): 2206-2212.
19. Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Borchers H, Kahle C, Eble MJ, Reineke T et al. Do patients with urodynamically proven infravesical obstruction and detrusor overactivity have a higher risk for long-term bothersome symptoms after brachytherapy in comparison to patients treated with radical prostatectomy for localized prostate cancer? *Curr Urol* 2008; 2(3): 135-141.

20. Kobuke M, Saika T, Nakanishi Y, Ebara S, Manabe D, Uesugi T et al. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2009; 63(3): 129-135.
21. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 2010; 183(5): 1822-1828.
22. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008; 180(5): 2005-2009.
23. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, Felini MJ, Singh KP, Thertulien R. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010; 34(3): 274-278.
24. Pe ML, Trabulsi EJ, Kedika R, Pequignot E, Dicker AP, Gomella LG et al. Effect of percentage of positive prostate biopsy cores on biochemical outcome in low-risk PCa treated with brachytherapy or 3D-CRT. *Urology* 2009; 73(6): 1328-1334.
25. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 43-49.
26. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2010; 96(1): 25-29.
27. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4817.
28. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology* 2010; 76(5): 1251-1257.
29. Wong WW, Vora SA, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. *Cancer* 2009; 115(23): 5596-5606.

30. Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E, Colussi V, Xu F, Chen WD et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(1): 15-23.
31. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://clinicaltrials.gov>.
32. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>.
33. ISRCTN. International Standard Randomised Controlled Trial Number Register [online]. URL: <http://www.controlled-trials.com/isrctn>.
34. UK Clinical Research Network. UKCRN Study Portfolio [online]. URL: <http://public.ukcrn.org.uk/search>.
35. National Cancer Institute. Clinical Trials (PDQ) [online]. URL: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search>.
36. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263-267.
37. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 111-117.
38. Borchers H, Kirschner-Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reineke T, Pinkawa M et al. Permanent <sup>125</sup>I-seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *BJU Int* 2004; 94(6): 805-811.
39. Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94(7): 1003-1009.
40. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000; 55(5): 736-742.
41. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063-1067.

42. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol* 2001; 166(3): 947-952.
43. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy  $\geq$  72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25-33.
44. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71(1): 29-33.
45. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 614-623.
46. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al.  $^{103}\text{Pd}$  brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34-44.
47. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3(3): 250-257.
48. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 3979-3986.
49. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517-522.
50. Amling CL. Biochemical recurrence after localized treatment. *Urol Clin North Am* 2006; 33(2): 147-159, v.
51. Nielsen ME, Makarov DV, Humphreys E, Mangold L, Partin AW, Walsh PC. Is it possible to compare PSA recurrence-free survival after surgery and radiotherapy using revised ASTRO criterion--"nadir + 2"? *Urology* 2008; 72(2): 389-393; discussion 394-385.

52. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(5): 1035-1041.
53. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(4): 965-974.
54. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(4): 789-799.
55. Andres AM, Mato AS. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
56. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007; 8: 16.
57. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000; 56(6): 899-905.
58. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 570-579.
59. Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C et al. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol* 1996; 77(4): 554-562.
60. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822-830.
61. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148(5): 1549-1557; discussion 1564.
62. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.

63. Van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, Efficace F, Coens C, Guerif S et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(16): 2418-2424.
64. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); I: conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473-483.
65. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; 34(3): 220-233.
66. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care* 1998; 36(7): 1002-1012.
67. Emery MP, Perrier LL, Acquadro C. Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3: 12.
68. Schroder FH, Roobol MJ. Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009; 19(3): 227-231.
69. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 128(3): 502-504.
70. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172: 65-72.
71. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16): 1144-1154.
72. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4543.
73. Lange S, Thomas S. Anforderungen an die Evidenz für Systementscheidungen zur Aufnahme medizinischer Massnahmen in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2010; 104(8-9): 642-647.
74. Lange S. Die Rolle randomisierter kontrollierter Studien bei der medizinischen Bewertung von Routineverfahren. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; 49(3): 272-277.

75. Food and Drug Administration. General Issues Panel meeting: clinical studies of devices intended for the treatment of localized prostate cancer [online]. 11.12.2009 [Zugriff: 08.11.2010]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/Gastroenterology-UrologyDevicesPanel/UCM193425.pdf>.
76. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products [online]. 2005. [Zugriff: 08.12.2010]. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf>.
77. Ferrer M, Rueda JR, Latorre K, Gutierrez I, Localizado GMEdCdP. Long term effectiveness of radical prostatectomy, brachytherapy and external 3D conformational radiotherapy in organ-confined prostate cancer. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA); 2008. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32008100273#>.
78. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Kuba M, Tramontano A, Pearson SD. Brachytherapy/proton beam therapy for clinically localized, low-risk prostate cancer: final appraisal document 22.12.2008 [online]. 2008. [Zugriff: 02.12.2010]. URL: [http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=42&Itemid](http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=42&Itemid) ≡.
79. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(6): 435-448.
80. Langley S, Henderson A, Laing R. The SPIRIT of research: a new well-funded randomized study comparing brachytherapy with radical prostatectomy is about to open in the UK. *BJU Int* 2004; 93(1): 6-7.
81. Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a multi-disciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4158-4162.
82. Parulekar W. A phase III study of active surveillance therapy against radical treatment in patients diagnosed with favourable risk prostate cancer (START) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 04.05.2010 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>.
83. Bottomley D. SABRE 1: Surgery Against Brachytherapy; a Randomised Evaluation; randomised controlled trial of brachytherapy versus radical prostatectomy in good risk

prostate cancer: a feasibility study [online]. In: ISRCTN Register. 14.08.2008 [Zugriff: 14.10.2010]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN88144169>.

84. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial:VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009; 30(1): 81-87.

85. Donovan JL, Lane JA, Peters TJ, Brindle L, Salter E, Gillatt D et al. Development of a complex intervention improved randomization and informed consent in a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(1): 29-36.

86. Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, Kompetenz Centrum Onkologie, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, GKV-Spitzenverband. Präferenzbasierte Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko; Studienkonzeption [online]. In: Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung in Anlage III: interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 24.09.2010 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1103/2009-12-17-RMvV-Brachy\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1103/2009-12-17-RMvV-Brachy_TrG.pdf).

87. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

88. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(4): 1023-1032.

## Anhang A: Suchstrategien

### 1. The Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Zeitraum der Recherche: ab 2006

Datum der Recherche: 14. Juni 2010

| Nr | Suchformulierung  | Treffer |
|----|---|---------|
| 1  | MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees   | 2583    |
| 2  | (prostat* AND (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)):ab,ti | 3460    |
| 3  | (#1 OR #2)  | 3772    |
| 4  | MeSH descriptor BRACHYTHERAPY explode all trees   | 558     |
| 5  | brachytherap*:ab,ti   | 579     |
| 6  | ((interstit* or implant*) NEAR/6 (radiation* or radiotherapy*)):ab,ti                           | 58      |
| 7  | ((seed* or permanent*) NEAR/6 implant*):ab,ti   | 128     |
| 8  | (#4 OR #5 OR #6 OR #7)  | 882     |
| 9  | (#3 AND #8)   | 137     |
| 10 | (#9), from 2006 to 2010   | 46      |
| 11 | (#10)<br>Cochrane Reviews: 2<br>Clinical Trials: 31   | 33      |

## 2. The Cochrane Library (Centre for Reviews and Dissemination)

- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)

Zeitraum der Recherche: ab 2006

Datum der Recherche: 14. Juni 2010

| Nr | Suchformulierung   | Treffer |
|----|--|---------|
| 1  | MeSH Prostatic Neoplasms EXPLODE 1 2 3 4   | 431     |
| 2  | (prostat* AND ( cancer* OR carcinom* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom* ) ) | 509     |
| 3  | #1 OR #2   | 580     |
| 4  | MeSH BRACHYTHERAPY explode 1   | 117     |
| 5  | brachytherap*  | 128     |
| 6  | ( interstit* OR implant* ) AND ( radiation* OR radiotherapy* )                               | 48      |
| 7  | ( seed* OR permanent* ) AND implant*   | 59      |
| 8  | #4 OR #5 OR #6 OR #7   | 232     |
| 9  | #3 AND #8  | 56      |
| 10 | #9 RESTRICT YR 2006 2010<br>Technology Assessments: 6<br>Other Reviews: 4                    | 10      |

**3. MEDLINE (Ovid)**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily
- Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

Die Suchstrategie nach systematischen Übersichten basiert vollständig/auszugsweise auf: Wong 2006 [87].

Recherchezeitraum: ab 2006

Datum der Recherche: 14. Juni 2010

| Nr | Suchformulierung  | Treffer |
|----|---|---------|
| 1  | PROSTATIC NEOPLASMS/  | 71482   |
| 2  | (prostat* adj6 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ab,ti. | 72245   |
| 3  | or/1-2  | 86019   |
| 4  | BRACHYTHERAPY/  | 12907   |
| 5  | brachytherap*.ab,ti.  | 8997    |
| 6  | ((interstit* or implant*) adj6 (radiation* or radiotherapy*)).ab,ti.                              | 1776    |
| 7  | ((seed* or permanent*) adj6 implant*).ab,ti.  | 4674    |
| 8  | or/4-7  | 19250   |
| 9  | 3 and 8   | 3098    |
| 10 | RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.   | 293389  |
| 11 | CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.   | 81780   |
| 12 | RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/  | 67621   |
| 13 | RANDOM ALLOCATION/  | 68750   |
| 14 | DOUBLE BLIND METHOD/  | 107066  |
| 15 | SINGLE BLIND METHOD/  | 14090   |
| 16 | or/10-15  | 494534  |
| 17 | ANIMAL/ not HUMAN/  | 3405709 |
| 18 | 16 not 17   | 459512  |
| 19 | CLINICAL TRIAL.pt.  | 462877  |
| 20 | exp CLINICAL TRIALS AS TOPIC/   | 229609  |
| 21 | (clinic* adj25 trial*).tw.  | 183353  |

| <b>Nr</b> | <b>Suchformulierung</b>   | <b>Treffer</b> |
|-----------|---|----------------|
| 22        | ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj (blind* or mask*)).tw.  | 106486         |
| 23        | PLACEBOS/   | 28965          |
| 24        | placebo*.tw.  | 127170         |
| 25        | random*.tw.   | 512931         |
| 26        | RESEARCH DESIGN/  | 59555          |
| 27        | (latin adj square).tw.  | 2838           |
| 28        | or/19-27  | 1072690        |
| 29        | 28 not 17   | 994149         |
| 30        | 29 not 18   | 567476         |
| 31        | COMPARATIVE STUDY.pt.   | 1487624        |
| 32        | exp EVALUATION STUDIES/   | 135803         |
| 33        | FOLLOW UP STUDIES/  | 406081         |
| 34        | PROSPECTIVE STUDIES/  | 281478         |
| 35        | (control* or prospectiv* or volunteer*).tw.   | 2302581        |
| 36        | CROSS-OVER STUDIES/   | 26125          |
| 37        | or/31-36  | 3868501        |
| 38        | 37 not 17   | 2995225        |
| 39        | 38 not (18 or 30)   | 2445994        |
| 40        | 18 or 30 or 39  | 3472982        |
| 41        | exp CASE-CONTROL STUDIES/   | 468904         |
| 42        | exp COHORT STUDIES/   | 767544         |
| 43        | ((compare* or comparison* or versus or evaluation or follow up or case-control*) adj8 (stud* or trial* or analy*)).ab,ti. | 495657         |
| 44        | ((cohort* or observation* or intervention*) adj3 (stud* or trial* or analy*)).ab,ti.                                      | 133414         |
| 45        | exp CONTROL GROUPS/   | 1220           |
| 46        | exp MULTICENTER STUDIES/  | 121533         |
| 47        | (multi center adj3 stud*).ab,ti.  | 1405           |
| 48        | or/41-47  | 1589936        |
| 49        | 40 or 48  | 3953663        |
| 50        | search*.tw. or META ANALYSIS.mp,pt. or REVIEW.pt.   | 1662061        |
| 51        | 9 and (49 or 50)  | 2081           |

| Nr | Suchformulierung  | Treffer |
|----|---|---------|
| 52 | (200606* or 200607* or 200608* or 200609* or 200610* or 200611* or 200612* or 2007* or 2008* or 2009* or 2010*).ed. | 3171953 |
| 53 | ("2006" or "2007" or "2008" or "2009" or "2010").yr.  | 3275754 |
| 54 | (2006 jan* or 2006 feb* or 2006 mar* or 2006 apr* or 2006 mai*).dp.   | 202477  |
| 55 | (52 or 53) not 54   | 3341921 |
| 56 | 51 and 55   | 723     |
| 57 | <i>[Abgleich PubMed]</i>  | 57      |
| 58 | 56 not 57   | 708     |

#### 4. PubMed (NLM National Library of Medicine)

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der Recherche: 14. Juni 2010

| Nr | Suchformulierung  | Treffer |
|----|---|---------|
| 1  | Search prostat* [TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR tumor*[TIAB] OR tumour*[TIAB] OR neoplasm*[TIAB] OR adenocarcinom*[TIAB]) | 76607   |
| 2  | Search brachytherap*  | 14820   |
| 3  | Search (interstit*[TIAB] OR implant* [TIAB]) AND (radiation*[TIAB] OR radiotherapy*[TIAB])  | 6974    |
| 4  | Search (seed*[TIAB] OR permanent* [TIAB]) AND implant*[TIAB]  | 9743    |
| 5  | Search #1 AND (#2 OR #3 OR #4)  | 2651    |
| 6  | Search in process[sb] OR publisher[sb]  | 889389  |
| 7  | Search #5 AND #6  | 123     |

**5. EMBASE (Ovid)**

- EMBASE (1988–2010)

Die Suchstrategie nach systematischen Übersichten basiert vollständig/auszugsweise auf: Wong 2006 [87].

Recherchezeitraum: ab 2006

Datum der Recherche: 14. Juni 2010

| <b>Nr</b> | <b>Suchformulierung</b>   | <b>Treffer</b> |
|-----------|---|----------------|
| 1         | exp PROSTATE TUMOR/   | 75243          |
| 2         | (prostat* adj6 (cancer* or carcinom* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ab,ti.                         | 62572          |
| 3         | or/1-2  | 82088          |
| 4         | exp BRACHYTHERAPY/  | 14840          |
| 5         | brachytherap*.ab,ti.  | 8784           |
| 6         | ((interstit* or implant*) and (radiation* or radiotherapy*)).ab,ti.   | 6057           |
| 7         | ((seed* or permanent*) adj6 implant*).ab,ti.  | 4045           |
| 8         | or/4-7  | 22789          |
| 9         | Random*.tw. or clinical trial*.mp. or exp HEALTH CARE QUALITY/  | 1624125        |
| 10        | exp COMPARATIVE STUDY/  | 372184         |
| 11        | exp EVALUATION STUDIES/   | 60264          |
| 12        | exp FOLLOW UP/  | 321233         |
| 13        | exp PROSPECTIVE STUDY/  | 96135          |
| 14        | (control* or prospectiv* or volunteer*).ab,ti.  | 1937306        |
| 15        | exp CASE-CONTROL STUDIES/   | 27488          |
| 16        | COHORT ANALYSIS/  | 63923          |
| 17        | ((compare* or comparison* or versus or evaluation or follow up or case-control*) adj8 (stud* or trial* or analy*)).ab,ti. | 425028         |
| 18        | ((cohort* or observation* or intervention*) adj3 (stud* or trial* or analy*)).ab,ti.                                      | 118399         |
| 19        | CONTROL GROUPS/   | 5985           |
| 20        | MULTICENTER STUDIES/  | 52961          |
| 21        | (multi center adj3 stud*).ab,ti.  | 1318           |
| 22        | or/9-21   | 3687110        |

| <b>Nr</b> | <b>Suchformulierung</b>                         | <b>Treffer</b> |
|-----------|---|----------------|
| 23        | meta analysis*.mp. or search*.tw. or REVIEW.pt. | 1148795        |
| 24        | 3 and 8 and (22 or 23)                          | 2468           |
| 25        | limit 24 to em="200622-201024"                  | 839            |

## **Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**

### **Ausschlussgrund E1**

Keine.

### **Ausschlussgrund E2**

1. Aaronson D, Cowan J, Carroll P, Konety B. Association of age and response to androgen-deprivation therapy with or without radiotherapy for prostate cancer: data from CaPSURE. *BJU Int* 2010; 105(7): 951-955.
2. Brown MW, Brooks JP, Albert PS, Poggi MM. An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10(2): 189-193.
3. Gondi V, Deutsch I, Mansukhani M, O'Toole KM, Shah JN, Schiff PB et al. Intermediate-risk localized prostate cancer in the PSA era: radiotherapeutic alternatives. *Urology* 2007; 69(3): 541-546.
4. Lev EL, Eller LS, Gejerman G, Kolassa J, Colella J, Pezzino J et al. Quality of life of men treated for localized prostate cancer: outcomes at 6 and 12 months. *Support Care Cancer* 2009; 17(5): 509-517.
5. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, Brandeis JM, Lee SP, Withers HR et al. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer* 2007; 109(11): 2239-2247.
6. Miller DC, Wei JT, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM et al. Use of medications or devices for erectile dysfunction among long-term prostate cancer treatment survivors: potential influence of sexual motivation and/or indifference. *Urology* 2006; 68(1): 166-171.

### **Ausschlussgrund E3**

1. Dosoretz AM, Chen MH, Salenius SA, Ross RH, Dosoretz DE, Katin MJ et al. Mortality in men with localized prostate cancer treated with brachytherapy with or without neoadjuvant hormone therapy. *Cancer* 2010; 116(4): 837-842.
2. Ellis RJ, Zhou H, Kaminsky DA, Fu P, Kim EY, Sodee DB et al. Rectal morbidity after permanent prostate brachytherapy with dose escalation to biologic target volumes identified by SPECT/CT fusion. *Brachytherapy* 2007; 6(2): 149-156.

3. Gaudet M, Vigneault E, Aubin S, Varfalvy N, Harel F, Beaulieu L et al. Dose escalation to the dominant intraprostatic lesion defined by sextant biopsy in a permanent prostate I-125 implant: a prospective comparative toxicity analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1): 153-159.
4. Goldner G, Özdemiroglu N, Wachter S, Knocke TH, Pötter R. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seeds) bei Patienten mit primär lokal begrenztem Prostatakarzinom: Analyse von 100 Patienten. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(21-22): 647-653.
5. Merrick GS, Wallner KE, Galbreath RW, Butler WM, Brammer SG, Allen ZA et al. Biochemical and functional outcomes following brachytherapy with or without supplemental therapies in men < or = 50 years of age with clinically organ-confined prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(6): 539-544.
6. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA* 2009; 302(8): 866-873.
7. Solan AN, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(5): 1468-1474.
8. Stock RG, Cesaretti JA, Hall SJ, Stone NN. Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy. *BJU Int* 2009; 104(11): 1631-1636.
9. Zagar TM, Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Assessment of postbrachytherapy sexual function: a comparison of the IIEF-5 and the MSEFS. *Brachytherapy* 2007; 6(1): 26-33.

#### **Ausschlussgrund E4**

1. Bergman J, Gore JL, Saigal CS, Kwan L, Litwin MS. Partnership and outcomes in men with prostate cancer. *Cancer* 2009; 115(20): 4688-4694.
2. Bergman J, Saigal CS, Kwan L, Litwin MS. Responsiveness of the University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index. *Urology* 2010; 75(6): 1418-1423.
3. Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA et al. Primary causes of death after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(2): 433-440.

4. Bittner N, Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath R, Adamovich E. Whole-pelvis radiotherapy in combination with interstitial brachytherapy: does coverage of the pelvic lymph nodes improve treatment outcome in high-risk prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(4): 1078-1084.
5. Bostancic C, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath R et al. Isotope and patient age predict for PSA spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1431-1437.
6. Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 77(5): 1315-1321.
7. Chen RC, Clark JA, Manola J, Talcott JA. Treatment 'mismatch' in early prostate cancer: do treatment choices take patient quality of life into account? *Cancer* 2008; 112(1): 61-68.
8. Cheung AK, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz DE, Salenius S et al. The use of supplemental external beam radiotherapy in men with low-risk prostate cancer undergoing brachytherapy before and after the 1999 American Brachytherapy Society Guideline statement. *Brachytherapy* 2010; 9(2): 145-150.
9. Choe KS, Correa D, Jani AB, Liauw SL. The use of anticoagulants improves biochemical control of localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Cancer* 2010; 116(7): 1820-1826.
10. Ciezki JP, Reddy CA, Stephenson AJ, Angermeier K, Ulchaker J, Altman A et al. The importance of serum prostate-specific antigen testing frequency in assessing biochemical and clinical failure after prostate cancer treatment. *Urology* 2010; 75(2): 467-471.
11. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1117-1123.
12. Efstathiou JA, Skowronski RY, Coen JJ, Grocela JA, Hirsch AE, Zietman AL. Body mass index and prostate-specific antigen failure following brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(5): 1302-1308.
13. Eggener SE, Roehl KA, Yossepowitch O, Catalona WJ. Prediagnosis prostate specific antigen velocity is associated with risk of prostate cancer progression following brachytherapy and external beam radiation therapy. *J Urol* 2006; 176(4 Pt 1): 1399-1403.
14. Ellis RJ, Zhou H, Kim EY, Fu P, Kaminsky DA, Sodee B et al. Biochemical disease-free survival rates following definitive low-dose-rate prostate brachytherapy with dose escalation to biologic target volumes identified with SPECT/CT capromab pendetide. *Brachytherapy* 2007; 6(1): 16-25.

15. Fitch DL, McGrath S, Martinez AA, Vicini FA, Kestin LL. Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(5): 1430-1439.
16. Hersant AM, Galinat H, Breton-Callu C, Mortazavi N, Floiras JL, Pichon MF. Monitoring of total and free prostate-specific antigen, neuroendocrine markers and testosterone in patients with localised-prostate cancer treated by brachytherapy or conformal radiotherapy [Französisch]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 2008; 23(6): 379-385.
17. Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, Tsumura H, Kotani S, Okusa H et al. Four-year experience of interstitial permanent brachytherapy for Japanese men with localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(7): 469-473.
18. Izard MA, Haddad RL, Fogarty GB, Rinks A, Dobbins T, Katelaris P. Six year experience of external beam radiotherapy, brachytherapy boost with a 1Ci 192Ir source, and neoadjuvant hormonal manipulation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(1): 38-47.
19. Kakehi Y, Takegami M, Suzukamo Y, Namiki S, Arai Y, Kamoto T et al. Health related quality of life in Japanese men with localized prostate cancer treated with current multiple modalities assessed by a newly developed Japanese version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite. *J Urol* 2007; 177(5): 1856-1861.
20. Kalakota K, Rakhno E, Pelizzari CA, Jani AB, Liauw SL. Late rectal toxicity after prostate brachytherapy: influence of supplemental external beam radiation on dose-volume histogram analysis. *Brachytherapy* 2010; 9(2): 131-136.
21. Khaksar SJ, Laing RW, Henderson A, Sooriakumaran P, Lovell D, Langley SEM. Biochemical (prostate-specific antigen) relapse-free survival and toxicity after 125I low-dose-rate prostate brachytherapy. *BJU Int* 2006; 98(6): 1210-1215.
22. Khaksar SJ, Langley SEM, Lovell D, Laing RW. Interstitial low dose rate brachytherapy for prostate cancer: a focus on intermediate- and high-risk disease. *Clin Oncol* 2006; 18(7): 513-518.
23. Konety BR, Cowan JE, Carroll PR, Ca PI. Patterns of primary and secondary therapy for prostate cancer in elderly men: analysis of data from CaPSURE. *J Urol* 2008; 179(5): 1797-1803.
24. Koontz BF, Chino J, Lee WR, Hahn CA, Buckley N, Huang S et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009; 8(2): 191-196.

25. Lee HK, Adams MT, Shi Q, Basillote J, Lamonica J, Miranda L et al. Seed implant retention score predicts the risk of prolonged urinary retention after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1445-1449.
26. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E et al. Androgen deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival in high-risk prostate cancer managed with brachytherapy and supplemental external beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(1): 34-40.
27. Shah JN, Wu CS, Katz AE, Laguna JL, Benson MC, Ennis RD. Improved biochemical control and clinical disease-free survival with intraoperative versus preoperative preplanning for transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Cancer J* 2006; 12(4): 289-297.
28. Shakespeare D, Mitchell DM, Carey BM, Finan P, Henry AM, Ash D et al. Recto-urethral fistula following brachytherapy for localized prostate cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9(4): 328-331.
29. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. *J Urol* 2009; 181(4): 1665-1671.
30. Song Y, Chan MF, Burman C, Cann D. Comparison of two treatment approaches for prostate cancer: intensity-modulated radiation therapy combined with 125I seed-implant brachytherapy or 125I seed-implant brachytherapy alone. *J Appl Clin Med Phys* 2008; 9(2): 2283.
31. Stephenson AJ, Jones JS, Hernandez AV, Ciezki JP, Gong MC, Klein EA. Analysis of T1c prostate cancers treated at very low prostate-specific antigen levels. *Eur Urol* 2009; 55(3): 610-616.
32. Stock RG, Ho A, Cesaretti JA, Stone NN. Changing the patterns of failure for high-risk prostate cancer patients by optimizing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2): 389-394.
33. Stock RG, Klein TJ, Cesaretti JA, Stone NN. Prognostic significance of 5-year PSA value for predicting prostate cancer recurrence after brachytherapy alone and combined with hormonal therapy and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3): 753-758.
34. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 341-346.

35. Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA, Unger P. Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(2): 355-360.
36. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S et al. 15-year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1): 57-64.
37. Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Asakawa I, Hasegawa M, Konishi N. Variations in international prostate symptom scores, uroflowmetric parameters, and prostate volume after 125I permanent brachytherapy for localized prostate cancer. *Urology* 2009; 74(2): 407-411.
38. Teloken PE, Parker M, Mohideen N, Mulhall JP. Predictors of response to sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer. *J Sex Med* 2009; 6(4): 1135-1140.
39. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(20): 1516-1524.
40. Van de Poll-Franse LV, Sadetsky N, Kwan L, Litwin MS. Severity of cardiovascular disease and health-related quality of life in men with prostate cancer: a longitudinal analysis from CaPSURE. *Qual Life Res* 2008; 17(6): 845-855.
41. Zeliadt SB, Potosky AL, Penson DF, Etzioni R. Survival benefit associated with adjuvant androgen deprivation therapy combined with radiotherapy for high- and low-risk patients with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2): 395-402.

### **Ausschlussgrund E5**

1. Aoki M, Miki K, Sasaki H, Kido M, Shirahama J, Takagi S et al. Evaluation of rectal bleeding factors associated with prostate brachytherapy. *Jpn J Radiol* 2009; 27(10): 444-449.
2. Ball AJ, Gambill B, Fabrizio MD, Davis JW, Given RW, Lynch DF et al. Prospective longitudinal comparative study of early health-related quality-of-life outcomes in patients undergoing surgical treatment for localized prostate cancer: a short-term evaluation of five approaches from a single institution. *J Endourol* 2006; 20(10): 723-731.
3. Bergman J, Gore JL, Penson DF, Kwan L, Litwin MS. Erectile aid use by men treated for localized prostate cancer. *J Urol* 2009; 182(2): 649-654.

4. Bergman J, Kwan L, Litwin MS. Improving decisions for men with prostate cancer: translational outcomes research. *J Urol* 2010; 183(6): 2186-2192.
5. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3(4): 240-249.
6. Block CA, Erickson B, Carney-Doebbling C, Gordon S, Fallon B, Konety BR. Personality, treatment choice and satisfaction in patients with localized prostate cancer. *Int J Urol* 2007; 14(11): 1013-1018.
7. Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? *Eur Urol* 2007; 52(4): 973-982.
8. Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR et al. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol* 2007; 178(2): 597-601.
9. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 3916-3922.
10. Choo R, Long J, Gray R, Morton G, Gardner S, Danjoux C. Prospective survey of sexual function among patients with clinically localized prostate cancer referred for definitive radiotherapy and the impact of radiotherapy on sexual function. *Support Care Cancer* 2010; 18(6): 715-722.
11. Colberg JW, Decker RH, Khan AM, McKeon A, Wilson LD, Peschel RE. Surgery versus implant for early prostate cancer: results from a single institution, 1992-2005. *Cancer J* 2007; 13(4): 229-232.
12. Ferrer Fores M, Rueda Martinez de Santos JR, Latorre Garcia K, Gutierrez Ibarluzea I. Long term effectiveness of radical prostatectomy, brachytherapy and external 3D conformational radiotherapy in organ-confined prostate cancer [Spanisch]. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 2008. URL: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/efectividad\\_cancer\\_prostata\\_aatrm-pcsns-08.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/efectividad_cancer_prostata_aatrm-pcsns-08.pdf).
13. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, Lee AK, Bassett R, Kuban DA. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol* 2007; 177(6): 2151-2156.
14. Gianino MM, Galzerano M, Minniti D, Di Novi C, Martin B, Davini O et al. A comparative costs analysis of brachytherapy and radical retropubic prostatectomy therapies

for clinically localized prostate cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25(3): 411-414.

15. Gore JL, Kwan L, Lee SP, Reiter RE, Litwin MS. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(12): 888-892.

16. Guedea F, Ferrer M, Pera J, Aguilo F, Boladeras A, Suarez JF et al. Quality of life two years after radical prostatectomy, prostate brachytherapy or external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer: the Catalan Institute of Oncology/Bellvitge Hospital experience. *Clin Transl Oncol* 2009; 11(7): 470-478.

17. Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M. A prospective longitudinal study comparing a radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy regarding the health-related quality of life for localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(7): 480-485.

18. Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M. Health-related quality of life using SF-8 and EPIC questionnaires after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(8): 502-508.

19. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(1): 50-56.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag N04-02 [online]. 17.01.2007 [Zugriff: 25.05.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 15). URL: [http://www.iqwig.de/download/N04-02\\_Abschlussbericht\\_Brachytherapie.pdf](http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf).

21. Jani AB, Shoushtari A, Feinstein JM. Role of androgen ablation with low-dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Clin Drug Investig* 2006; 26(12): 723-731.

22. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theodorescu D. Quality of life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2(S3): S32.

23. Lesperance RN, Kjorstadt RJ, Halligan JB, Steele SR. Colorectal complications of external beam radiation versus brachytherapy for prostate cancer. *Am J Surg* 2008; 195(5): 616-620.

24. Medical Services Advisory Committee. Brachytherapy for the treatment of prostate cancer: assessment report; MSAC application 1089. Canberra: MSAC; 2006. URL: <http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2CDBC3816FDE8D20CA257>

[5AD0082FD8E/\\$File/1089%20-%20Brachytherapy%20for%20the%20treatment%20of%20prostate%20cancer%20Report.pdf](#)

25. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(3): 669-677.
26. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Gutman S et al. Long-term rectal function after permanent prostate brachytherapy. *Cancer J* 2007; 13(2): 95-104.
27. Monahan PO, Champion V, Rawl S, Giesler RB, Given B, Given CW et al. What contributes more strongly to predicting QOL during 1-year recovery from treatment for clinically localized prostate cancer: 4-weeks-post-treatment depressive symptoms or type of treatment? *Qual Life Res* 2007; 16(3): 399-411.
28. Namiki S, Kwan L, Kagawa-Singer M, Terai A, Satoh T, Baba S et al. Distress and social dysfunction following prostate cancer treatment: a longitudinal cross-cultural comparison of Japanese and American men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12(1): 67-71.
29. Namiki S, Satoh T, Baba S, Ishiyama H, Hayakawa K, Saito S et al. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer: a prospective longitudinal study. *Urology* 2006; 68(6): 1230-1236.
30. Nobes JP, Wells IG, Khaksar SJ, Money-Kyrle JF, Laing RW, Langley SEM. Biochemical relapse-free survival in 400 patients treated with I-125 prostate brachytherapy: the Guildford experience. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12(1): 61-66.
31. Ohashi T, Yoroazu A, Toya K, Saito S, Momma T. Serial changes of international prostate symptom score following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Clin Oncol* 2006; 11(4): 320-325.
32. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Kuba M, Tramontano A, Pearson SD. Brachytherapy/proton beam therapy for clinically localized, low-risk prostate cancer: final appraisal document 22.12.2008 [online]. 2008. [Zugriff: 02.12.2010]. URL: [http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=42&Itemid=](http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=42&Itemid=)
33. Penson DF. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, Brandeis JM, Lee SP, Withers HR, Reiter RE (*Cancer* 2007; 109(11): 2239-47). *Urol Oncol* 2007; 25(5): 442-443.
34. Penson DF. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D,

Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT (N Engl J Med 2008; 358: 1250-61). Urol Oncol 2008; 26(5): 565-566.

35. Pinkawa M, Asadpour B, Piroth MD, Gagel B, Nussen S, Kehl M et al. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer: a matched-pair comparison. Radiother Oncol 2009; 91(2): 225-231.

36. Pinkawa M, Fishedick K, Gagel B, Piroth MD, Borchers H, Jakse G et al. Association of neoadjuvant hormonal therapy with adverse health-related quality of life after permanent iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer. Urology 2006; 68(1): 104-109.

37. Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Jimenez I, Amon J et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. BJU Int 2010.

38. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. N Engl J Med 2008; 358(12): 1250-1261.

39. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. BMJ 2010; 340(7739): 195.

40. Smith JA. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield K, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT (N Engl J Med 2008; 358(12): 1250-61). Urol Oncol 2008; 26(6): 685.

41. Stock RG, Yamalachi S, Hall SJ, Stone NN. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. J Urol 2010; 183(2): 546-550.

42. Stone NN, Marshall DT, Stone JJ, Cesaretti JA, Stock RG. Does neoadjuvant hormonal therapy improve urinary function when given to men with large prostates undergoing prostate brachytherapy? J Urol 2010; 183(2): 634-639.

43. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE. Factors impacting all-cause mortality in prostate cancer brachytherapy patients with or without androgen deprivation therapy. Brachytherapy 2010; 9(1): 42-49.

44. Trojan L, Harrer K, Schafer J, Voss M, Welzel G, Bolenz C et al. Komplikationen und Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom: 13-Jahresdaten aus Mannheim. Urologe 2007; 46(11): 1542-1547.

45. Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer* 2006; 107(10): 2392-2400.
46. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(6): 435-448.
47. Wilt TJ, Shamliyan T, Taylor B, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I et al. Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer: AHRQ publication no. 08-EHC010-EF [online]. 02.2008 [Zugriff: 27.10.2010]. (Comparative Effectiveness Review; Band 13). URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/9/80/2008\\_0204ProstateCancerFinal.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/9/80/2008_0204ProstateCancerFinal.pdf).
48. Wyler SF, Engeler DS, Seelentag W, Ries G, Schmid HP. Health-related quality of life after radical prostatectomy and low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Urol Int* 2009; 82(1): 17-23.
49. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(2): 327-333.
50. Zhang LL, Ma L, Tian JH, Ren YY, Yang KH. 125I versus 103Pd brachytherapy for low risk prostate cancer: a systematic review [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2009; 28(8): 872-878.

**Ausschlussgrund A1**

Keine.

**Ausschlussgrund A2**

Keine.

**Ausschlussgrund A3**

Keine.

**Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten**

1. Ferrer Fores M, Rueda Martinez de Santos JR, Latorre Garcia K, Gutierrez Ibarluzea I. Long term effectiveness of radical prostatectomy, brachytherapy and external 3D conformational radiotherapy in organ-confined prostate cancer [Spanisch]. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research; 2008. URL: [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/efectividad\\_cancer\\_prostata\\_aatrm-pcsns-08.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/efectividad_cancer_prostata_aatrm-pcsns-08.pdf).
2. Medical Services Advisory Committee. Brachytherapy for the treatment of prostate cancer: assessment report; MSAC application 1089. Canberra: MSAC; 2006. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2CDBC3816FDE8D20CA2575AD0082FD8E/\\$File/1089%20-%20Brachytherapy%20for%20the%20treatment%20of%20prostate%20cancer%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/2CDBC3816FDE8D20CA2575AD0082FD8E/$File/1089%20-%20Brachytherapy%20for%20the%20treatment%20of%20prostate%20cancer%20Report.pdf).
3. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Kuba M, Tramontano A, Pearson SD. Brachytherapy/proton beam therapy for clinically localized, low-risk prostate cancer: final appraisal document [online]. 22.12.2008 [Zugriff: 08.11.2010]. URL: **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**[index.php/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=42&Itemid=](http://index.php/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=42&Itemid=).
4. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148(6): 435-448.
5. Wilt TJ, Shamliyan T, Taylor B, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I et al. Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer: AHRQ publication no. 08-EHC010-EF [online]. 02.2008 [Zugriff: 27.10.2010]. (Comparative Effectiveness Review; Band 13). URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/9/80/2008\\_0204ProstateCancerFinal.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/9/80/2008_0204ProstateCancerFinal.pdf).

**Anhang D: Daten zu Patientencharakteristika**

Tabelle 34: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Alter, TNM, Gleason, PSA

| Studie                             | Therapie | Patienten-<br>zahl pro<br>Gruppe | Alter;<br>Median in<br>Jahren (Bereich<br>oder SD) | TNM-Klassifikation |             |            | Gleason-Score<br>Median (Bereich) |       | PSA-Wert; Median<br>in ng/ml (Bereich<br>oder SD) |       |
|------------------------------------|----------|----------------------------------|--|--------------------|-------------|------------|-----------------------------------|-------|---|-------|
|                                    |          |                                  |  | T1                 | T2          | T3-T4      | 2-6                               | 7-10  | < 10  | ≥ 10  |
|                                    |          |                                  |  | N (%)              | N (%)       | N (%)      | N (%)                             | N (%) | N (%)   | N (%) |
| <b>Randomisierte Studien</b>       |          |                                  |  |                    |             |            |                                   |       |   |       |
| Giberti 2009                       | BT       | 100                              | MW 66 (57-74)                                      | 59 (59)            | 41 (41)     | n. a.      | MW 5,7                            |       | MW 7,5 (2,9-9,3)                                  |       |
|                                    | RP       | 100                              | MW 65 (56-74)                                      | 64 (64)            | 36 (36)     |            | MW 5,9                            |       | MW 7,8 (3,5-10,0)                                 |       |
| <b>Nicht randomisierte Studien</b> |          |                                  |  |                    |             |            |                                   |       |   |       |
| Abdel-<br>Wahab 2008               | BT       | 10 223                           | 67 (35-94)   | 733 (7)            | 8 924 (87)  | 566 (6)    | n. a.                             | n. a. | n. a.   | n. a. |
|                                    | B/A      | 40 733                           | 74 (36-115)  | 5 187 (13)         | 26 620 (65) | 8.926 (22) |                                   |       |   |       |
|                                    | EBRT     | 48 400                           | 71 (34-99)   | 5 057 (10)         | 33 661 (70) | 9.682 (20) |                                   |       |   |       |
| Burdick 2009                       | BT       | 127                              | 70 (51-80)   | 125 (98)           | 2 (2)       | 0 (0)      | n. a.                             | n. a. | 6,2 (1,5-33,9)                                    |       |
|                                    | EBRT     | 268                              | 70 (46-85)   | 202 (75)           | 43 (16)     | 23 (9)     |                                   |       | 8,7 (2,2-250,0)                                   |       |
|                                    |          |                                  |  | (T1-T2a)           | (T2b-T2c)   |            |                                   |       |   |       |
| Buron 2007                         | RP       | 310                              | 62 (42-76)   | 267 (86)           | 40 (13)     | 3 (1)      |                                   |       | 6,3 (0,6-55,0)                                    |       |
|                                    | BT       | 308                              | MW 65,2 (6,3)                                      | n. a. (65)         | n. a. (35)  | 0 (0)      | MW 5,5 (1,1)                      |       | MW 7,5 (2,7)                                      |       |
|                                    | RP       | 127                              | MW 62,7 (6,0)                                      | n. a. (53)         | n. a. (47)  | 0 (0)      | MW 5,9 (1,1)                      |       | MW 8,9 (4,0)                                      |       |
| Eade 2008                          | BT       | 158                              | 65 (42-78)   | 132 (81)           | 26 (17)     | 0 (0)      | 158 (100) 0 (0)                   |       | 5,2 (0,5-9,8)                                     |       |
|                                    | EBRT     | 216                              | 68 (27-81)   | 169 (78)           | 47 (22)     | 0 (0)      | 216 (100) 0 (0)                   |       | 5,2 (0,4-9,6)                                     |       |

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Alter, TNM, Gleason, PSA (Fortsetzung)

| Studie                                     | Therapie | Patienten-<br>zahl pro<br>Gruppe<br><br>N | Alter;<br>Median in<br>Jahren (Bereich<br>oder SD) | TNM-Klassifikation |             |                | Gleason-Score<br>Median (Bereich) |               | PSA-Wert; Median<br>in ng/ml (Bereich<br>oder SD) |              |
|--|----------|---|--|--------------------|-------------|----------------|-----------------------------------|---------------|---|--------------|
|  |          |   |  | T1<br>N (%)        | T2<br>N (%) | T3-T4<br>N (%) | 2-6<br>N (%)                      | 7-10<br>N (%) | < 10<br>N (%)                                     | ≥ 0<br>N (%) |
| <b>Nicht randomisierte Studien (Fort.)</b> |          |   |  |                    |             |                |                                   |               |   |              |
| Elliott 2007                               | BT       | 799                                       | n. a.  | n. a.              | n. a.       | n. a.          | n. a.                             | n. a.         | n. a.   | n. a.        |
|  | B/A      | 378                                       |  |                    |             |                |                                   |               |   |              |
|  | EBRT     | 645                                       |  |                    |             |                |                                   |               |   |              |
|  | RP       | 3.310                                     |  |                    |             |                |                                   |               |   |              |
| Ferrer 2008                                | BT       | 275                                       | MW 67 (7)  | 224 (82)           | 51 (19)     | n. a.          | MW 5,7 (SD 4,4)                   |               | MW 6,9 (2,3)                                      |              |
|  | EBRT     | 205                                       | MW 69 (6)  | 106 (52)           | 95 (46)     |                | MW 6,0 (SD 1,1)                   |               | MW 10,1 (7,9)                                     |              |
|  | RP       | 134                                       | MW 64 (6)  | 88 (66)            | 46 (34)     |                | MW 6,8 (SD 6,2)                   |               | MW 7,9 (SD 3,3)                                   |              |
| Huang 2010                                 | BT       | 757                                       | n. a.  | n. a.              | n. a.       | n. a.          | n. a.                             | n. a.         | n. a.   |              |
|  | EBRT     | 219                                       |  |                    |             |                |                                   |               |   |              |
|  | RP       | 154                                       |  |                    |             |                |                                   |               |   |              |
| Kirschner-H<br>2008                        | BT       | 61  | MW 67  | (36)               | (64)        | (0)            | MW 5 (2-7)                        |               | MW 7,7 (3,2-17,0)                                 |              |
|  | RP       | 33  | MW 64  | (35)               | (60)        | (5)            | MW 5 (3-8)                        |               | MW 9,2 (1,6-55,6)                                 |              |
| Kobuke 2009                                | BT       | 36  | 67 (53-76)   | 17 (47)            | 19 (53)     | n. a.          | 21 (58)                           | 15 (42)       | 7,7 (1,1-74)                                      |              |
|  | RP       | 37  | 67 (54-75)   | 19 (51)            | 18 (49)     |                | 14 (38)                           | 23 (62)       | 8,3 (1,8-27,4)                                    |              |
| Malcolm 2010                               | BT       | 122                                       | MW 66 (7)  | 98 (80)            | 19 (15)     | n. a.          | 88 (72)                           | 34 (28)       | 6,0 (4,5-8,2)                                     |              |
|  | RP       | 135                                       | MW 59 (7)  | 112 (83)           | 23 (17)     |                | 93 (69)                           | 42 (31)       | 5,7 (4,7-7,3)                                     |              |

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Alter, TNM, Gleason, PSA (Fortsetzung)

| Studie                                     | Therapie | Patienten-<br>zahl pro<br>Gruppe | Alter;<br>Median in<br>Jahren (Bereich<br>oder SD) | TNM-Klassifikation |                 |                 | Gleason-Score<br>Median (Bereich) |              | PSA-Wert; Median<br>in ng/ml (Bereich<br>oder SD) |       |
|--|----------|----------------------------------|--|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--------------|---|-------|
|  |          |                                  |  | T1                 | T2              | T3-T4           | 2-6                               | 7-10         | < 10  | ≥ 10  |
|  |          |                                  | N  | N (%)              | N (%)           | N (%)           | N (%)                             | N (%)        | N (%)   | N (%) |
| <b>Nicht randomisierte Studien (Fort.)</b> |          |                                  |  |                    |                 |                 |                                   |              |   |       |
| Nieder 2008                                | BT       | 22.889                           | n. a.  | n. a. (63)         | <i>siehe T1</i> | n. a. (2)       | n. a. (89)                        | n. a. (7)    | n. a.   | n. a. |
|  | EBRT     | 93.059                           |  | n. a. (51)         |                 | n. a. (13)      | n. a. (73)                        | n. a. (22)   |   |       |
|  | RP       | 109.178                          |  | n. a. (31)         |                 | n. a. (32)      | n. a. (81)                        | n. a. (18)   |   |       |
| Ojha 2010                                  | BT       | 10.259                           | MW 67 (8)  | n. a.              | n. a.           | n. a.           | n. a.                             | n. a.        | n. a.   | n. a. |
|  | B/A      | 32.336                           | MW 73 (9)  |                    |                 |                 |                                   |              |   |       |
|  | EBRT     | 41.986                           | MW 71 (7)  |                    |                 |                 |                                   |              |   |       |
|  | RP       | 84.031                           | MW 66 (9)  |                    |                 |                 |                                   |              |   |       |
| Pe 2009                                    | BT       | 171                              | 65 (42-78)   | 156 (81)           | 37 (19)         | 0               | n. a.                             | n. a.        | 5,7 (0,8-9,8)                                     |       |
|  | EBRT     | 189                              | 70 (49-83)   | 153 (78)           | 44 (22)         | 0               |                                   |              | 6,5 (0,6-9,9)                                     |       |
| Pickles 2010                               | BT       | 139                              | 64 (48-79)   | n. a. (39)         | n. a. (61)      | 0 (0)           | n. a. (88)                        | n. a. (12)   | 5,6 (n. a.)                                       |       |
|  | EBRT     | 139                              | 71 (54-84)   | n. a. (42)         | n. a. (58)      | 0 (0)           | n. a. (88)                        | n. a. (12)   | 6,4 (n. a.)                                       |       |
|  |          |                                  |  |                    | <i>T2a-T2b</i>  |                 | <i>nur 6</i>                      | <i>nur 7</i> |   |       |
| Pinkawa 2010                               | BT       | 94                               | 69 (49-81)   | 0 (0)              | n. a. (5)       | <i>siehe T2</i> | n. a.                             | n. a. (3)    | 7 (1-15)  |       |
|  | EBRT     | 135                              | 71 (52-83)   | 0 (0)              | n. a. (25)      | <i>T2b-T3</i>   | n. a.                             | n. a. (17)   | 10 (1-150)  |       |

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Alter, TNM, Gleason, PSA (Fortsetzung)

| Studie                                     | Therapie       | Patienten-<br>zahl pro<br>Gruppe | Alter;<br>Median in<br>Jahren (Bereich<br>oder SD) | TNM-Klassifikation |          |         | Gleason-Score<br>Median (Bereich) |          | PSA-Wert; Median<br>in ng/ml (Bereich<br>oder SD) |         |
|--|----------------|----------------------------------|--|--------------------|----------|---------|-----------------------------------|----------|---|---------|
|  |                |                                  |  | T1                 | T2       | T3-T4   | 2-6                               | 7-10     | < 10  | ≥ 10    |
|  |                |                                  |  | N (%)              | N (%)    | N (%)   | N (%)                             | N (%)    | N (%)   | N (%)   |
| <b>Nicht randomisierte Studien (Fort.)</b> |                |                                  |  |                    |          |         |                                   |          |   |         |
| Smith 2009                                 | BT             | 58                               | MW 60 (5)  | 43 (74)            | 15 (26)  | 0 (0)   | 53 (91)                           | 5 (9)    | 7,2 (2,1-23,3)                                    |         |
|  | B/A            | 200                              | MW 66 (23)   | 160 (80)           | 40 (20)  | 0 (0)   | 172 (89)                          | 21 (11)  | 5,7 (0,3-41,5)                                    |         |
|  | EBRT           | 123                              | MW 64 (5)  | 61 (50)            | 62 (50)  | 0 (0)   | 57 (47)                           | 64 (53)  | 8,2 (0,2-45,0)                                    |         |
|  | RP             | 981                              | MW 60 (6)  | 535 (55)           | 446 (46) | 0 (0)   | 539 (55)                          | 439 (45) | 7,2 (0,3-602,0)                                   |         |
| Vassil 2010                                | BT             | 256                              | 69 (49-81)   | 250 (98)           | 6 (2)    | 0 (0)   | 102 (40)                          | 154 (60) | 7,3 (1,5-19,8)                                    |         |
|  | EBRT           | 305                              | 68 (44-87)   | 290 (95)           | 15 (5)   | 0 (0)   | 135 (44)                          | 170 (56) | 8,6 (2,0-19,6)                                    |         |
|  | RP             | 354                              | 62 (42-75)   | 323 (91)           | 31 (9)   | 0 (0)   | 125 (35)                          | 229 (65) | 6,7 (0,6-20,0)                                    |         |
| Wong 2009                                  | BT             | 225                              | n. a.  | 114 (51)           | 111 (50) | 27 (10) | 173 (77)                          | 52 (23)  | 193 (86)  | 32 (14) |
|  | EBRTa (3D-CRT) | 270                              |  | 42 (16)            | 201 (74) | 14 (4)  | 175 (65)                          | 95 (35)  | 192 (71)  | 78 (29) |
|  | EBRTb (IMRT)   | 314                              |  | 109 (35)           | 191 (61) | 0 (0)   | 138 (44)                          | 176 (56) | 238 (76)  | 76 (24) |
| Zhou 2009                                  | BT             | 644                              | n. a.  | n. a.              | n. a.    | n. a.   | 531 (82)                          | 53 (8)   | n. a.   |         |
|  | B/A            | 2306                             |  |                    |          |         | 1617 (70)                         | 336 (15) |   |         |
|  | EBRT           | 876                              |  |                    |          |         | 674 (77)                          | 135 (15) |   |         |
|  | RP             | 936                              |  |                    |          |         | 714 (76)                          | 177 (19) |   |         |

Abkürzungen: ADT: androgen deprivation therapy; B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; 3D-CRT: three-dimensional conformal radiotherapy; Gy: Gray; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); IMRT: intensity-modulated radiotherapy; MW: Mittelwert; n. a.: nicht angegeben; PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie; SD: Standardabweichung

*Kursiv*: selbst berechnet

Tabelle 35: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Prostatagröße, Begleitbehandlung ADT, Komorbidität

| Studie               | Therapie | Patientenzahl<br>pro Gruppe | Mediane<br>Prostatagröße | ADT      | Komorbidität                 |
|----------------------|----------|-----------------------------|--------------------------|----------|------------------------------|
|                      |          | N                           | ml (Bereich)             | N (%)    | N (%)                        |
| Abdel-<br>Wahab 2008 | BT       | 10 223                      | n. a.                    | n. a.    | n. a.                        |
|                      | B/A      | 40 733                      |                          |          |                              |
|                      | EBRT     | 48 400                      |                          |          |                              |
| Burdick 2009         | BT       | 127                         | n. a.                    | 35 (28)  | n. a.                        |
|                      | EBRT     | 268                         |                          | 195 (73) |                              |
|                      | RP       | 310                         |                          | 33 (11)  |                              |
| Buron 2007           | BT       | 308                         | MW 37,3 (SD 13,0)        | n. a.    | (33,3)                       |
|                      | RP       | 127                         | MW 38,8 (SD 16,9)        |          | (29,7)<br>Hypertension       |
| Eade 2008            | BT       | 158                         | 38,1 (22-66,8)           | n. a.    | 18 (11)                      |
|                      | EBRT     | 216                         | 47,8 (12,9-160)          |          | 36 (17)<br>Diabetes mellitus |
| Elliott 2007         | BT       | 799                         | n. a.                    | n. a.    | n. a.                        |
|                      | B/A      | 378                         |                          |          |                              |
|                      | EBRT     | 645                         |                          |          |                              |
|                      | RP       | 3.310                       |                          |          |                              |
| Ferrer 2008          | BT       | 275                         | n. a.                    | 87 (32)  | n. a.                        |
|                      | EBRT     | 205                         |                          | 69 (34)  |                              |
|                      | RP       | 134                         |                          | 11 (8)   |                              |
| Giberti 2009         | BT       | 100                         | MW 41,7 (21-60)          | n. a.    | n. a.                        |
|                      | RP       | 100                         | MW 43,9 (19-56)          |          |                              |
| Huang 2010           | BT       | 757                         | n. a.                    | n. a.    | n. a.                        |
|                      | EBRT     | 219                         |                          |          |                              |
|                      | RP       | 154                         |                          |          |                              |
| Kirschner-H<br>2008  | BT       | 61                          | n. a.                    | n. a.    | n. a.                        |
|                      | RP       | 33                          |                          |          |                              |
| Kobuke 2009          | BT       | 36                          | n. a.                    | 13 (36)  | n. a.                        |
|                      | RP       | 37                          |                          | 3 (8)    |                              |
| Malcolm 2010         | BT       | 122                         | n. a.                    | n. a.    | n. a.                        |
|                      | RP       | 135                         |                          |          |                              |
| Nieder 2008          | BT       | 22 889                      | n. a.                    | n. a.    | n. a.                        |
|                      | EBRT     | 93 059                      |                          |          |                              |
|                      | RP       | 109 178                     |                          |          |                              |

(Fortsetzung)

Tabelle 35: Patientencharakteristika zu Studienbeginn: Prostatagröße, Begleitbehandlung ADT, Komorbidität (Fortsetzung)

| Studie       | Therapie       | Patientenzahl | Mediane       | ADT        | Komorbidität              |
|--------------|----------------|---------------|---------------|------------|---------------------------|
|              |                | pro Gruppe    | Prostatagröße |            |                           |
|              |                | N             | ml (Bereich)  | N (%)      | N (%)                     |
| Ojha 2010    | BT             | 10 259        | n. a.         | n. a.      | 87 (0,8)                  |
|              | B/A            | 32 336        |               |            | 647 (2,0)                 |
|              | EBRT           | 41 986        |               |            | 1248 (3,0)                |
|              | RP             | 84 031        |               |            | 0 (0,0)                   |
|              |                |               |               |            | Definition <sup>(a)</sup> |
| Pe 2009      | BT             | 171           | n. a.         | n. a.      | n. a.                     |
|              | EBRT           | 189           |               |            |                           |
| Pickles 2010 | BT             | 139           | n. a.         | (31,7)     | n. a.                     |
|              | EBRT           | 139           |               | (30,2)     |                           |
| Pinkawa 2010 | BT             | 94            | n. a.         | (35)       | n. a.                     |
|              | EBRT           | 135           |               | (47)       |                           |
| Smith 2009   | BT             | 58            | n. a.         | n. a.      | 34 (58,6)                 |
|              | B/A            | 200           |               |            | 138 (69,0)                |
|              | EBRT           | 123           |               |            | 90 (73,2)                 |
|              | RP             | 981           |               |            | 554 (56,5)                |
|              |                |               |               |            | Definition <sup>(b)</sup> |
| Vassil 2010  | BT             | 256           | n. a.         | 79 (30,9)  | n. a.                     |
|              | EBRT           | 305           |               | 162 (53,1) |                           |
|              | RP             | 354           |               | 30 (8,5)   |                           |
| Wong 2009    | BT             | 225           | n. a.         | 72 (32)    | n. a.                     |
|              | EBRTa (3D-CRT) | 270           |               | 47 (17)    |                           |
|              | EBRTb (IMRT)   | 314           |               | 114 (36)   |                           |
| Zhou 2009    | BT             | 644           | n. a.         | n. a.      | 142 (22,0)                |
|              | B/A            | 2306          |               |            | 787 (34,1)                |
|              | EBRT           | 876           |               |            | 241 (27,5)                |
|              | RP             | 936           |               |            | 146 (15,6)                |
|              |                |               |               |            | Definition <sup>(c)</sup> |

(a) Ojha 2010: Comorbidity was defined as physician-determined presence of comorbidity at the time of diagnosis that precluded surgery as a therapeutic option.

(b) Smith 2009: Mindestens eine Komorbidität (1+). Participants were also asked about 12 chronic comorbid conditions. A total comorbidity score was calculated for each man, with one point contributed by each of the following conditions that limited their activity or required prescription medicine: cerebrovascular disease; inflammatory bowel disease; liver disease; gastric ulcers; arthritis; diabetes; depression; hypertension; chest pain; heart attack; heart failure; and chronic lung disease. Questions were also asked on tobacco use and alcohol intake.

(c) Zhou 2009: Komorbiditäts-Level 1+. To determine comorbidity, we first identified patients with an inpatient admission or an outpatient visit 1–12 months before the CaP diagnosis. Comorbidity, based on inpatient and outpatient data, was defined according to the non-cancer diagnostic categories listed in the Charlson Index.

Abkürzungen: ADT: androgen deprivation therapy; B/A: Active Surveillance oder Watchful Waiting BT: Brachytherapie; 3D-CRT: three-dimensional conformal radiotherapy; Gy: Gray; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); IMRT: intensity-modulated radiotherapy; MW: Mittelwert; n. a.: nicht angegeben; PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie. *Kursiv*: selbst berechnet

**Anhang E: Daten zu unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 36: Gastrointestinale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3)

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N   | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|--|------------------------------|-----|----------------|---|
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                              |     |                |   |
| Pickles 2010   |                              |     |                |   |
| BT   | 5,7                          | 139 | 6 (4)          | n. a. 0,852 <sup>(a)</sup>                  |
| EBRT   | 5,6                          | 139 | 7 (5)          |   |
| <p>(a) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])<br/> Die Kriterien für die Einteilung der Toxizität wurden im Artikel beschrieben, sie orientieren sich an der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toxicity scale [88].<br/> Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben</p> |                              |     |                |   |

Tabelle 37: Gastrointestinale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3)

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N   | Ereignisse (%)             | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|--|------------------------------|-----|----------------------------|---|
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                              |     |                            |   |
| Eade 2008 <sup>(a)</sup>   |                              |     |                            |   |
| BT   | 4,0                          | 158 | n. a.                      | 3,18 (1,00-10,05); 0,05                     |
| EBRT   | 3,6                          | 216 | n. a.                      |   |
| Pickles 2010 <sup>(b)</sup>  |                              |     |                            |   |
| BT   | 5,7                          | 139 | n. a. (1,0) <sup>(c)</sup> | n. a.; 0,018 <sup>(d)</sup>                 |
| EBRT   | 5,6                          | 139 | n. a. (3,8) <sup>(c)</sup> |   |
| <p>(a) Eade 2008: HR adjustiert nach Alter, Prostatavolumen und Diabetes<br/> (b) Pickles 2010: Der Grenzwert für späte Toxizität war 12 Monate für die BT-Gruppe und 6 Monate für die EBRT-Gruppe. Anteile basieren auf 83 % der BT- und 59 % der EBRT-Daten<br/> (c) Grade 2 Toxizität nach 5 Jahren, aus Grafik abgelesen<br/> (d) Chi-Quadrat-Test</p> <p>Die Kriterien für die Einteilung der Toxizität wurden im Artikel beschrieben, sie orientieren sich an der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toxicity scale [88].<br/> Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben</p> |                              |     |                            |   |

Tabelle 38: Urogenitale Toxizität (akute Toxizität, Grad 2-3)

| Vergleich Studie  | Follow-up in Jahren (Median) | N   | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|---|------------------------------|-----|----------------|---|
| <b>BT vs. EBRT</b>  |                              |     |                |   |
| Pickles 2010 <sup>(a)</sup>   |                              |     |                |   |
| BT  | 5,7                          | 139 | 4 (2,9)        | n. a.; 0,211 <sup>(b)</sup>                 |
| EBRT  | 5,6                          | 139 | 1 (0,7)        |   |
| (a) Grad-3-Toxizität  |                              |     |                |   |
| (b) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])  |                              |     |                |   |
| Die Kriterien für die Einteilung der Toxizität wurden im Artikel beschrieben, sie orientieren sich an der Radiation Therapy Oncology Group toxicity scale [88]. |                              |     |                |   |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben |                              |     |                |   |
| <i>Kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben  |                              |     |                |   |

Tabelle 39: Urogenitale Toxizität (späte Toxizität, Grad 2-3)

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N   | Ereignisse (%)             | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|--|------------------------------|-----|----------------------------|---|
| <b>Update-Recherche</b>  |                              |     |                            |   |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                              |     |                            |   |
| Eade 2008  |                              |     |                            |   |
| BT   | 4,0                          | 158 | n. a. (19,2)               | 9,90 (3,70-26,47); < 0,001 <sup>(a)</sup>   |
| EBRT   | 3,6                          | 216 | n. a. (3,5)                |   |
| Pickles 2010 <sup>(b)</sup>  |                              |     |                            |   |
| BT   | 5,7                          | 139 | n. a. (6,5) <sup>(c)</sup> | n. a.; < 0,001 <sup>(d)</sup>               |
| EBRT   | 5,6                          | 139 | n. a. (0,0) <sup>(c)</sup> |   |
| <b>Abschlussbericht N04-02</b>   |                              |     |                            |   |
| Zelefsky 1999  |                              |     |                            |   |
| BT   | 2,0                          | 145 | n. a.                      | 7,19 (3,68-13,96); < 0,001 <sup>(e)</sup>   |
| EBRT   | 3,0                          | 137 | n. a.                      |   |
| (a) Eade 2008: adjustiert nach Alter, Prostatavolumen, Diabetes, vorangegangene transurethrale Resektion der Prostata, Baseline IPSS-Score, Zeitpunkt: länger als 3 Monate; Wert für Definition: länger als 12 Monate: HR 6,7 (2,6-17,8), p < 0,001. |                              |     |                            |   |
| (b) Pickles 2010: Anteile basieren auf 83 % der BT- und 59 % der EBRT-Daten  |                              |     |                            |   |
| (c) Pickles 2010: Grade 2 Toxizität nach 5 Jahren, aus Grafik abgelesen  |                              |     |                            |   |
| (d) Pickles 2010: Chi-Quadrat-Test   |                              |     |                            |   |
| (e) Zelefsky 1999: adjustiert nach Alter, neoadjuvante Androgendeprivation, vorherige transurethrale Resektion der Prostata, Strahlendosis   |                              |     |                            |   |
| Die Kriterien für die Einteilung der Toxizität wurden im Artikel beschrieben, sie orientieren sich an der Radiation Therapy Oncology Group toxicity scale [88].  |                              |     |                            |   |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben  |                              |     |                            |   |
| <i>Kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben   |                              |     |                            |   |

Tabelle 40: Harnröhrenstriktur

| Vergleich Studie  | Follow-up in Jahren (Median) | N    | Ereignisse | Behandlungsunterschied; HR (95 %-KI) <sup>(a)</sup> ; p-Wert |
|---|------------------------------|------|------------|--|
| <b>BT vs. B/A</b>   |                              |      |            |  |
| Elliot 2007   |                              |      |            |  |
| BT  | 2,7                          | 799  | 14 (1,8)   | 1,68 (0,46-6,14); 0,430 <sup>(b)</sup>                       |
| B/A   |                              | 378  | 4 (1,1)    |  |
| <b>BT vs. EBRT</b>  |                              |      |            |  |
| Elliot 2007   |                              |      |            |  |
| BT  | 2,7                          | 799  | 14 (1,8)   | 0,95 (0,07-12,78); n. a. <sup>(b)</sup>                      |
| EBRT  |                              | 645  | 11 (1,7)   |  |
| Eade 2008   |                              |      |            |  |
| BT  | 4,0                          | 158  | 11 (7,0)   | n. a.; < 0,001 <sup>(c)</sup>                                |
| EBRT  | 3,6                          | 216  | 0 (0,0)    |  |
| <b>BT vs. RP</b>  |                              |      |            |  |
| Elliot 2007   |                              |      |            |  |
| BT  | 2,7                          | 799  | 14 (1,8)   | 0,16 (0,01-1,87); n. a. <sup>(b)</sup>                       |
| RP  |                              | 3310 | 277 (8,4)  |  |
| Giberti 2009  |                              |      |            |  |
| BT  | MW 5,7                       | 85   | 2 (2,0)    | n. a.; 0,221 <sup>(c)</sup>                                  |
| RP  |                              | 89   | 6 (6,5)    |  |
| <p>(a) Wenn das HR für Prüfbehandlung (BT) vs. Kontrollbehandlung nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der HRs von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren und oberen Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren HRs (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt.</p> <p>(b) adjustiert für Alter und BMI</p> <p>(c) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])</p> <p>Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie</p> <p><i>kursiv</i>: selbst berechnet aus vorhandenen Angaben</p> |                              |      |            |  |

Tabelle 41: Harnblasenkatheterisierung

| Vergleich Studie  | Follow-up in Jahren (Median) | N   | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|---|------------------------------|-----|----------------|---|
| <b>BT vs. EBRT</b>  |                              |     |                |   |
| Pickles 2010  |                              |     |                |   |
| BT  | 5,7                          | 139 | n. a. (15,0)   | n. a.; < 0,001 <sup>(a)</sup>               |
| EBRT  | 5,6                          | 139 | n. a. (0,0)    |   |
| (a) Chi-Quadrat-Test<br>Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben |                              |     |                |   |

Tabelle 42: Harninkontinenz

| Vergleich Studie  | Follow-up in Jahren (Median) | N  | Ereignisse (%)           | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|---|------------------------------|----|--------------------------|---|
| <b>BT vs. RP</b>  |                              |    |                          |   |
| Giberti 2009  |                              |    |                          |   |
| BT  | MW 5,7                       | 85 | 0 (0)                    | n. a.; < 0,001 <sup>(b)</sup>               |
| RP  |                              | 89 | 16 (18,4) <sup>(a)</sup> |   |
| (a) nach 6 Monaten<br>(b) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])<br>Abkürzungen: BT: Brachytherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie<br><i>Kursiv:</i> selbst berechnet aus vorhandenen Angaben |                              |    |                          |   |

Tabelle 43: Harnwegsirritation

| Vergleich Studie  | Follow-up in Jahren (Median) | N  | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied HR (95 %-KI); p-Wert |
|---|------------------------------|----|----------------|---|
| <b>BT vs. RP</b>  |                              |    |                |   |
| Giberti 2009  |                              |    |                |   |
| BT  | MW 5,7                       | 85 | 68 (20)        | n. a.; < 0,001 <sup>(b)</sup>               |
| RP  |                              | 89 | 4 (5)          |   |
| (a) nach 6 Monaten<br>(b) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])<br>Abkürzungen: BT: Brachytherapie; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie<br><i>Kursiv:</i> selbst berechnet aus vorhandenen Angaben |                              |    |                |   |

Tabelle 44: Zweite primäre Tumorerkrankung

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N     | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied; HR (95 %-KI) <sup>(a)</sup> ; p-Wert |
|--|------------------------------|-------|----------------|--|
| <b>BT vs. B/A</b>  |                              |       |                |  |
| Abdel-Wahab 2008   |                              |       |                |  |
| BT   | 3,3                          | 10223 | 480 (4,7)      | 0,96 (0,87-1,06); 0,397 <sup>(b)</sup>                       |
| B/A  | 4,3                          | 40733 | 3208 (7,9)     |  |
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                              |       |                |  |
| Abdel-Wahab 2008   |                              |       |                |  |
| BT   | 3,3                          | 10223 | 480 (4,7)      | 0,84 (0,73-0,97); n. a. <sup>(b)</sup>                       |
| EBRT   | 5,3                          | 48400 | 4997 (10,3)    |  |
| <p>(a) Wenn das HR für Prüfbehandlung (BT) vs. Kontrollbehandlung nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der HRs von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren und oberen Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren HRs (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt.</p> <p>(b) adjustiert nach Alter, Ethnizität, Tumorgrad Ersttumor</p> <p>Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben</p> <p><i>kursiv</i>: selbst berechnet aus vorhandenen Angaben</p> |                              |       |                |  |

Tabelle 45: Harnblasenkarzinom

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N      | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied; HR (95 %-KI) <sup>(a,b)</sup> ; p-Wert |
|--|------------------------------|--------|----------------|--|
| <b>BT vs EBRT</b>  |                              |        |                |  |
| Nieder 2008  |                              |        |                |  |
| BT   | 4,1                          | 22889  | 118 (0,5)      | 0,81 (0,60-1,10), n. a.  |
| EBRT   |                              | 93059  | 1203 (1,3)     |  |
| <b>BT vs RP</b>  |                              |        |                |  |
| Nieder 2008  |                              |        |                |  |
| BT   | 4,1                          | 22889  | 118 (0,5)      | 1,52 (1,24-1,87); n. a.  |
| RP   |                              | 109178 | 718 (0,7)      |  |
| <p>(a) Wenn das HR für Prüfbehandlung (BT) vs. Kontrollbehandlung nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der HRs von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren und oberen Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren HRs (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt.</p> <p>(b) alle HR adjustiert für Alter, Ethnizität, TNM, Differenzierungsgrad und Jahr der Diagnosestellung</p> <p>Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie</p> <p><i>kursiv</i>: selbst berechnet aus vorhandenen Angaben</p> |                              |        |                |  |

Tabelle 46: Rektumkarzinom

| Vergleich Studie   | Follow-up in Jahren (Median) | N      | Ereignisse | Behandlungsunterschied; HR (95 %-KI) <sup>(a,b)</sup> ; p-Wert |
|--|------------------------------|--------|------------|--|
| <b>BT vs EBRT</b>  |                              |        |            |  |
| Nieder 2008  |                              |        |            |  |
| BT   | 4,1                          | 22889  | 38 (0,2)   | 0,86 (0,52-1,43); n. a.  |
| EBRT   |                              | 93059  | 418 (0,4)  |  |
| <b>BT vs RP</b>  |                              |        |            |  |
| Nieder 2008  |                              |        |            |  |
| BT   | 4,1                          | 22889  | 38 (0,2)   | 1,08 (0,77-1,54); n. a.  |
| RP   |                              | 109178 | 379 (0,3)  |  |
| <p>(a) Wenn das HR für Prüfbehandlung (BT) vs. Kontrollbehandlung nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der HRs von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren und oberen Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren HRs (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt.</p> <p>(b) alle HR adjustiert für Alter, Ethnizität, TNM, Differenzierungsgrad und Jahr der Diagnosestellung</p> <p>Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie</p> <p><i>kursiv</i>: selbst berechnet aus vorhandenen Angaben</p> |                              |        |            |  |

Tabelle 47: Akute myeloische Leukämie

| Vergleich Studie  | Follow-up in Jahren (Median) | N     | Ereignisse (%) | Behandlungsunterschied; HR (95 %-KI) <sup>(a,b)</sup> ; p-Wert |
|---|------------------------------|-------|----------------|--|
| <b>BT vs B/A</b>  |                              |       |                |  |
| Ohja 2010   |                              |       |                |  |
| BT  | 3,8                          | 10259 | 5 (0,1)        | 1,22 (0,46-3,22); n. a.  |
| k.T.  | 4,4                          | 32336 | 25 (0,1)       |  |
| <b>BT vs EBRT</b>   |                              |       |                |  |
| Ohja 2010   |                              |       |                |  |
| BT  | 3,8                          | 10259 | 5 (0,1)        | 0,60 (0,14-2,50); n. a.  |
| EBRT  | 5,6                          | 41986 | 72 (0,2)       |  |
| <b>BT vs RP</b>   |                              |       |                |  |
| Ohja 2010   |                              |       |                |  |
| BT  | 3,8                          | 10259 | 5 (0,1)        | 0,98 (0,23-4,18); n. a.  |
| RP  | 6,6                          | 84031 | 82 (0,1)       |  |
| <p>(a) Wenn das HR für Prüfbehandlung (BT) vs. Kontrollbehandlung nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der HRs von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren und oberen Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren HRs (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt.</p> <p>(b) alle HR adjustiert für Alter, Ethnizität, Differenzierungsgrad und Begleiterkrankungen</p> <p>Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie</p> <p><i>kursiv</i>: selbst berechnet aus vorhandenen Angaben</p> |                              |       |                |  |

**Anhang F: Daten zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Tabelle 48: QLQ-C30-Score (Teil 1)

| Vergleich Studie            | Zeitpunkt (Monate) | N   | Global health status;<br>quality of life | Physical functioning  | Role functioning      | Emotional functioning | Cognitive functioning | Social functioning    | Fatigue                  |
|-----------------------------|--------------------|-----|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| <b>BT vs. RP</b>            |                    |     |  |                       |                       |                       |                       |                       |                          |
| Burton 2007 <sup>(a)</sup>  |                    |     |  |                       |                       |                       |                       |                       |                          |
| BT                          | Direkt nach        | 262 | -5,8                                     | -2,8                  | -7,2                  | 2,8                   | 1,0                   | -7,3                  | 7,1                      |
| RP                          | Behandlung         | 89  | -18,0                                    | -28,7                 | -48,3                 | -6,4                  | -7,6                  | -40,5                 | 38,1                     |
| Differenz<br>(95 %-KI)      |                    |     | 13,5<br>(7,5 - 19,6)                     | 25,9<br>(20,9 - 30,9) | 39,9<br>(30,7 - 49,1) | 9,8<br>(3,5 - 16,1)   | 9,2<br>(4,0 - 14,4)   | 32,7<br>(24,4 - 40,9) | -31,2<br>(-38,3 - -24,0) |
| p-Wert                      |                    |     | < 0,001                                  | < 0,001               | < 0,001               | 0,001                 | 0,001                 | < 0,001               | < 0,001                  |
| BT                          | 2                  | 262 | -6,8                                     | -2,2                  | -5,9                  | n. a.                 | n. a.                 | -8,8                  | 6,7                      |
| RP                          |                    | 91  | -2,9                                     | -6,3                  | -16,8                 | n. a.                 | n. a.                 | -13,3                 | 9,8                      |
| Differenz<br>(95 %-KI)      |                    |     | -4,0<br>(-10,0 - 3,0)                    | -3,5<br>(-0,3 - 7,2)  | 11,1<br>(3,7 - 18,5)  | n. a.                 | n. a.                 | 4,4<br>(-2,7 - 11,6)  | -1,0<br>(-7,7 - 5,8)     |
| p-Wert                      |                    |     | 0,272                                    | 0,081                 | 0,001                 | n. s.                 | n. s.                 | 0,313                 | 0,938                    |
| BT                          | 6                  | 240 | -3,6                                     | n. a.                 | n. a.                 | 8,9                   | n. a.                 | n. a.                 | n. a.                    |
| RP                          |                    | 72  | 1,8                                      | n. a.                 | n. a.                 | 6,4                   | n. a.                 | n. a.                 | n. a.                    |
| Differenz<br>(95 %-KI)      |                    |     | -7,5<br>(-13,9 - -1,1)                   | n. a.                 | n. a.                 | 3,6<br>(-3,5 - 10,5)  | n. a.                 | n. a.                 | n. a.                    |
| p-Wert                      |                    |     | 0,016                                    | n. s.                 | n. s.                 | 0,470                 | n. s.                 | n. s.                 | n. s.                    |
| Giberti 2009 <sup>(b)</sup> |                    |     |  |                       |                       |                       |                       |                       |                          |
| BT                          | Baseline           | 100 | 83                                       | 94                    | 95                    | 80                    | 87                    | 92                    | 17                       |
| RP                          |                    | 100 | 79                                       | 91                    | 93                    | 82                    | 91                    | 89                    | 16                       |

(Fortsetzung)

Tabelle 48: QLQ-C30-Score (Teil 1) (Fortsetzung)

| Vergleich Studie  | Zeitpunkt (Monate) | N     | Global health status;<br>quality of life | Physical functioning | Role functioning | Emotional functioning | Cognitive functioning | Social functioning | Fatigue |
|---|--------------------|-------|--|----------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------|
| <b>BT vs. RP</b>  |                    |       |  |                      |                  |                       |                       |                    |         |
| BT  | 6                  | n. a. | 79                                       | 90                   | 90               | 86                    | 88                    | 87                 | 22      |
| RP  |                    | n. a. | 74                                       | 86                   | 87               | 87                    | 88                    | 84                 | 20      |
| Differenz   |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| p-Wert  |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| BT  | 12                 | n. a. | 81                                       | 90                   | 93               | 84                    | 88                    | 93                 | 19      |
| RP  |                    | n. a. | 78                                       | 84                   | 90               | 86                    | 90                    | 89                 | 18      |
| Differenz   |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| p-Wert  |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| BT  | 60                 | 85    | 82                                       | 94                   | 94               | 82                    | 88                    | 94                 | 18      |
| RP  |                    | 89    | 78                                       | 90                   | 90               | 84                    | 90                    | 89                 | 18      |
| Differenz   |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| p-Wert  |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| Kirschner-H 2008 <sup>(c)</sup>   |                    |       |  |                      |                  |                       |                       |                    |         |
| BT  | 12                 | n. a. | 61 (17)                                  | n. a.                | n. a.            | 66 (30)               | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| RP  |                    | n. a. | 70 (20)                                  | n. a.                | n. a.            | 83 (19)               | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| Differenz   |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| p-Wert  |                    |       | n. a.                                    | n. a.                | n. a.            | n. a.                 | n. a.                 | n. a.              | n. a.   |
| (a) Buron 2007: Einträge sind mittlerer Change-from-Baseline, Kovarianzanalyse adjustiert nach Alter, Beschäftigungsstatus, PSA, Gleason-Score, Hormontherapie, IPSS-Score. Für die Zeitpunkte direkt, 2 Monate und 6 Monate nach Behandlung war die Antwortrate jeweils über 70 %. Da für die Zeitpunkte 12, 18 und 24 Monate nach Behandlung die Antwortrate jeweils unter 70 % lag, wurden die Ergebnisse für diese Zeitpunkte nicht extrahiert. |                    |       |  |                      |                  |                       |                       |                    |         |
| (b) Giberti 2009: Einträge sind mittlere Score-Werte  |                    |       |  |                      |                  |                       |                       |                    |         |
| (c) Kirschner-Hermanns 2008: Einträge sind mittlere Score-Werte (SD)  |                    |       |  |                      |                  |                       |                       |                    |         |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; n. s.: nicht signifikant; RP: radikale Prostatatektomie; SD: standard deviation (Standardabweichung); SE: standard error (Standardfehler)  |                    |       |  |                      |                  |                       |                       |                    |         |

Tabelle 49: QLQ-C30-Score (Teil 2)

| Vergleich Studie            | Zeitpunkt (Monate) | N     | Nausea / vomiting | Pain              | Dyspnea         | Insomnia         | Appetite loss     | Constipation     | Diarrhea       |
|-----------------------------|--------------------|-------|-------------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|----------------|
| <b>BT vs. RP</b>            |                    |       |                   |                   |                 |                  |                   |                  |                |
| Burton 2007 <sup>(a)</sup>  |                    |       |                   |                   |                 |                  |                   |                  |                |
| BT                          | Direkt nach        | 262   | n. a.             | 6,0               | -0,1            | 0,8              | 2,6               | 3,8              | n. a.          |
| RP                          | Behandlung         | 89    | n. a.             | 28,9              | 8,5             | 15,0             | 20,9              | 15,0             | n. a.          |
| Differenz                   |                    |       | n. a.             | -21,7             | -8,5            | -15,7            | -19,1             | -12,5            | n. a.          |
| (95 %-KI)                   |                    |       | n. a.             | (-29,4 bis -14,1) | (-15,0 bis 2,0) | (-25,0 bis -6,4) | (-25,5 bis -12,7) | (-19,8 bis -5,3) | n. a.          |
| p-Wert                      |                    |       | n. s.             | < 0,001           | 0,007           | < 0,001          | < 0,001           | < 0,001          | n. s.          |
| BT                          | 2                  | 262   | n. a.             | 6,9               | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | 4,8            |
| RP                          |                    | 91    | n. a.             | 2,2               | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | 2,2            |
| Differenz                   |                    |       | n. a.             | 5,7               | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | 3,3            |
| (95 %-KI)                   |                    |       | n. a.             | (-1,3 bis 12,7)   | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | (-3,2 bis 9,8) |
| p-Wert                      |                    |       | n. s.             | 0,134             | n. s.           | n. s.            | n. s.             | n. s.            | 0,459          |
| BT                          | 6                  | 240   | n. a.             | n. a.             | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | n. a.          |
| RP                          |                    | 72    | n. a.             | n. a.             | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | n. a.          |
| Differenz                   |                    |       | n. a.             | n. a.             | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | n. a.          |
| (95 %-KI)                   |                    |       | n. a.             | n. a.             | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | n. a.          |
| p-Wert                      |                    |       | n. s.             | n. s.             | n. s.           | n. s.            | n. s.             | n. s.            | n. s.          |
| Giberti 2009 <sup>(b)</sup> |                    |       |                   |                   |                 |                  |                   |                  |                |
| BT                          | Baseline           | 100   | 0                 | 5                 | 9               | 20               | 5                 | 1                | 5              |
| RP                          |                    | 100   | 0                 | 8                 | 8               | 21               | 3                 | 3                | 4              |
| BT                          | 6                  | n. a. | 2                 | 15                | 11              | 21               | 4                 | 2                | 6              |
| RP                          |                    | n. a. | 1                 | 12                | 8               | 24               | 4                 | 4                | 4              |
| Differenz                   |                    |       | n. a.             | n. a.             | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | n. a.          |
| p-Wert                      |                    |       | n. a.             | n. a.             | n. a.           | n. a.            | n. a.             | n. a.            | n. a.          |

(Fortsetzung)

Tabelle 49: QLQ-C30-Score (Teil 2) (Fortsetzung)

| Vergleich Studie  | Zeitpunkt (Monate) | N     | Nausea / vomiting | Pain  | Dyspnea | Insomnia | Appetite loss | Constipation | Diarrhea |
|---|--------------------|-------|-------------------|-------|---------|----------|---------------|--------------|----------|
| <b>BT vs. RP</b>  |                    |       |                   |       |         |          |               |              |          |
| BT  | 12                 | n. a. | 2                 | 8     | 10      | 20       | 4             | 1            | 8        |
| RP  |                    | n. a. | 1                 | 9     | 8       | 23       | 4             | 4            | 6        |
| Differenz   |                    |       | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| p-Wert  |                    |       | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| BT  | 60                 | 85    | 1                 | 8     | 11      | 20       | 4             | 0            | 6        |
| RP  |                    | 89    | 1                 | 9     | 8       | 22       | 3             | 3            | 5        |
| Differenz   |                    |       | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| p-Wert  |                    |       | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| Kirschner-Hermanns 2008 <sup>(c)</sup>  |                    |       |                   |       |         |          |               |              |          |
| BT  | 12                 | n. a. | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| RP  |                    | n. a. | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| Differenz   |                    |       | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| p-Wert  |                    |       | n. a.             | n. a. | n. a.   | n. a.    | n. a.         | n. a.        | n. a.    |
| (a) Buron 2007: Einträge sind mittlerer Change-from-Baseline, Kovarianzanalyse adjustiert nach Alter, Beschäftigungsstatus, PSA, Gleason-Score, Hormontherapie, IPSS-Score  |                    |       |                   |       |         |          |               |              |          |
| (b) Giberti 2009: Einträge sind mittlere Score-Werte  |                    |       |                   |       |         |          |               |              |          |
| (c) Kirschner-Hermanns 2008: Einträge sind mittlere Score-Werte (SD)  |                    |       |                   |       |         |          |               |              |          |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; IPSS: Internationaler Prostatasymptomenscore; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; n. s.: nicht signifikant; PSA: prostataspezifisches Antigen; RP: radikale Prostatektomie; SD: standard deviation (Standardabweichung); SE: standard error (Standardfehler) |                    |       |                   |       |         |          |               |              |          |

Tabelle 50: SF-36-Score (Teil 1)

| Vergleich Studie          | Zeitpunkt (Monate) | N     | Physical component Summary (PCS) | Mental component Summary (MCS) | Physical function | Role physical | Bodily pain |
|---------------------------|--------------------|-------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|-------------|
| <b>BT vs. EBRT</b>        |                    |       |                                  |                                |                   |               |             |
| Huang 2010 <sup>(a)</sup> |                    |       |                                  |                                |                   |               |             |
| BT                        | Baseline           | 219   | 49,2                             | 52,6                           | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| EBRT                      |                    | 154   | 49,5                             | 52,5                           |                   |               |             |
| BT                        | 12                 | n. a. | 48                               | 54                             | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| EBRT                      |                    |       | 48                               | 53                             |                   |               |             |
| Differenz                 |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| BT                        | 24                 | n. a. | 48                               | 54                             | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| EBRT                      |                    |       | 48                               | 53                             |                   |               |             |
| Differenz                 |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| BT                        | 36                 | n. a. | 48                               | 54,5                           | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| EBRT                      |                    |       | 47                               | 53                             |                   |               |             |
| Differenz                 |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| BT                        | 48                 | n. a. | 47,5                             | 54                             | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| EBRT                      |                    |       | 46                               | 53                             |                   |               |             |
| Differenz                 |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| <b>BT vs. RP</b>          |                    |       |                                  |                                |                   |               |             |
| Huang 2010 <sup>(a)</sup> |                    |       |                                  |                                |                   |               |             |
| BT                        | Baseline           | 219   | 49,2                             | 52,6                           | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| RP                        |                    | 757   | 53,1                             | 52,5                           |                   |               |             |
| BT                        | 12                 | n. a. | 48,5                             | 54                             | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| RP                        |                    |       | 50,5                             | 54                             |                   |               |             |
| Differenz                 |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |

(Fortsetzung)

Tabelle 50: SF-36-Score (Teil 1) (Fortsetzung)

| Vergleich Studie           | Zeitpunkt (Monate) | N     | Physical component Summary (PCS) | Mental component Summary (MCS) | Physical function | Role physical | Bodily pain |
|----------------------------|--------------------|-------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------|-------------|
| BT                         | 24                 | n. a. | 48                               | 54                             | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| RP                         |                    |       | 51                               | 55                             |                   |               |             |
| Differenz                  |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| BT                         | 36                 | n. a. | 48                               | 54,5                           | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| RP                         |                    |       | 50,5                             | 55                             |                   |               |             |
| Differenz                  |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| BT                         | 48                 | n. a. | 47,5                             | 54                             | n. a.             | n. a.         | n. a.       |
| RP                         |                    |       | 49                               | 55                             |                   |               |             |
| Differenz                  |                    |       | n. a.                            | n. a.                          |                   |               |             |
| Kobuke 2009 <sup>(b)</sup> |                    |       |                                  |                                |                   |               |             |
| BT                         | Baseline           | 36    | n. a.                            | n. a.                          | 88                | 83            | 84          |
| RP                         |                    | 37    |                                  |                                | 89                | 80            | 85          |
| BT                         | 1                  | n. a. | n. a.                            | n. a.                          | 88                | 82            | 76          |
| RP                         |                    |       |                                  |                                | 84                | 55            | 65          |
| Differenz                  |                    |       |                                  |                                | n. s.             | n. s.         | n. s.       |
| BT                         | 3                  | n. a. | n. a.                            | n. a.                          | 89                | 87            | 78          |
| RP                         |                    |       |                                  |                                | 92                | 85            | 82          |
| Differenz                  |                    |       |                                  |                                | n. s.             | n. s.         | n. s.       |
| BT                         | 6                  | n. a. | n. a.                            | n. a.                          | 88                | 90            | 84          |
| RP                         |                    |       |                                  |                                | 90                | 88            | 89          |
| Differenz                  |                    |       |                                  |                                | n. s.             | n. s.         | n. s.       |
| BT                         | 12                 | n. a. | n. a.                            | n. a.                          | 88                | 85            | 84          |
| RP                         |                    |       |                                  |                                | 93                | 88            | 90          |
| Differenz                  |                    |       |                                  |                                | n. s.             | n. s.         | n. s.       |

(a) Einträge sind nicht adjustierte Mittelwerte, Werte (bis auf Baseline) aus Grafik abgelesen; (b) Einträge sind nicht adjustierte Mittelwerte  
Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); n. a.: nicht angegeben; n. s.: nicht signifikant; RP: radikale Prostatatektomie

Tabelle 51: SF-36-Score (Teil 2)

| Vergleich Studie   | Zeitpunkt (Monate) | N     | General health | Vitality | Social function | Mental health | Role emotional |
|--|--------------------|-------|----------------|----------|-----------------|---------------|----------------|
| <b>BT vs. RP</b>   |                    |       |                |          |                 |               |                |
| Kobuke 2009  |                    |       |                |          |                 |               |                |
| BT   | Baseline           | 36    | 56             | 69       | 85              | 74            | 83             |
| RP   |                    | 37    | 62             | 71       | 82              | 70            | 81             |
| BT   | 1                  | n. a. | 56             | 64       | 80              | 75            | 83             |
| RP   |                    |       |                | 62       | 64              | 62            | 66             |
| Differenz (p-Wert)   |                    |       | n.s            | n. s.    | n. s.           | n. s.         | n. s.          |
| BT   | 3                  | n. a. | 56             | 70       | 81              | 77            | 86             |
| RP   |                    |       |                | 65       | 72              | 81            | 78             |
| Differenz (p-Wert)   |                    |       | n.s            | n. s.    | n. s.           | n. s.         | n. s.          |
| BT   | 6                  | n. a. | 58             | 66       | 86              | 78            | 89             |
| RP   |                    |       |                | 66       | 72              | 86            | 81             |
| Differenz (p-Wert)   |                    |       | n. s.          | n. s.    | n. s.           | n. s.         | n. s.          |
| BT   | 12                 | n. a. | 59             | 67       | 83              | 76            | 84             |
| RP   |                    |       |                | 69       | 75              | 92            | 82             |
| Differenz (p-Wert)   |                    |       | 0,031          | n. s.    | n. s.           | n. s.         | n. s.          |
| Einträge sind nicht adjustierte Mittelwerte, Werte (bis auf Baseline) aus Grafik abgelesen                       |                    |       |                |          |                 |               |                |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; n. a.: nicht angegeben; n. s.: nicht signifikant; RP: radikale Prostatatektomie |                    |       |                |          |                 |               |                |

Tabelle 52: SF-12-Score

| Vergleich<br>Studie                     | Zeitpunkt<br>(Monate) | N     | Physical<br>component<br>Summary (PCS) | Mental component<br>Summary (MCS) |
|---|-----------------------|-------|--|-----------------------------------|
| <b>BT vs. B/A</b>                       |                       |       |  |                                   |
| Smith 2009                              |                       |       |  |                                   |
| BT                                      | Baseline              | 58    | 52,6 (7,9)                             | 51,7 (9,9)                        |
| B/A                                     |                       | 200   | 47,7 (10,8)                            | 51,4 (9,5)                        |
| BT                                      | 12                    | 58    | n. a.                                  | n. a.                             |
| B/A                                     |                       | 190   | n. a.                                  | n. a.                             |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 0,7 (0,3-1,6)                          | 0,8 (0,3-1,9)                     |
| BT                                      | 24                    | 56    | n. a.                                  | n. a.                             |
| k.T.                                    |                       | 185   | n. a.                                  | n. a.                             |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 0,9 (0,4-2,4)                          | 1,1 (0,5-3,0)                     |
| BT                                      | 36                    | 56    | 49 (9,6)                               | 54 (7,8)                          |
| B/A                                     |                       | 175   | 46,9 (11,9)                            | 53,1 (9,2)                        |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 1,0 (0,4-1,4)                          | 1,3 (0,5-2,5)                     |
| <b>BT vs. EBRT</b>                      |                       |       |  |                                   |
| Smith 2009                              |                       |       |  |                                   |
| BT                                      | Baseline              | 58    | 52,6 (7,9)                             | 51,7 (9,9)                        |
| EBRT                                    |                       | 123   | 49,3 (9,9)                             | 53,1 (9,0)                        |
| BT                                      | 12                    | 58    | n. a.                                  | n. a.                             |
| EBRT                                    |                       | 121   | n. a.                                  | n. a.                             |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 0,8 (0,3-1,7)                          | 0,9 (0,4-2,2)                     |
| BT                                      | 24                    | 56    | n. a.                                  | n. a.                             |
| EBRT                                    |                       | 114   | n. a.                                  | n. a.                             |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 1,0 (0,4-2,4)                          | 1,1 (0,4-2,7)                     |
| BT                                      | 36                    | 56    | 49 (9,6)                               | 54 (7,8)                          |
| EBRT                                    |                       | 111   | 46,5 (10)                              | 52,9 (9,1)                        |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 1,1 (0,4-2,8)                          | 1,4 (0,5-3,3)                     |
| <b>BT vs. RP (nervenschonend)</b>       |                       |       |  |                                   |
| Smith 2009                              |                       |       |  |                                   |
| BT                                      | Baseline              | 58    | 52,6 (7,9)                             | 51,7 (9,9)                        |
| RP (nervenschonend)                     |                       | 494   | 52,3 (7,6)                             | 53,6 (7,7)                        |
| BT                                      | 12                    | 58    | n. a.                                  | n. a.                             |
| RP (nervenschonend)                     |                       | n. a. | n. a.                                  | n. a.                             |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 0,8 (0,3-1,6)                          | 1,1 (0,6-2,4)                     |
| BT                                      | 24                    | 56    | n. a.                                  | n. a.                             |
| RP (nervenschonend)                     |                       | n. a. | n. a.                                  | n. a.                             |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 1,0 (0,4-2,3)                          | 1,3 (0,6-2,8)                     |
| BT                                      | 36                    | 56    | 49 (9,6)                               | 54 (7,8)                          |
| RP (nervenschonend)                     |                       | n. a. | 50,1 (9,0)                             | 53,3 (8,5)                        |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup> |                       |       | 1,0 (0,4-2,1)                          | 1,6 (0,7-2,7)                     |

(Fortsetzung)

Tabelle 52: SF-12-Score (Fortsetzung)

| <b>BT vs. RP (nicht nervenschonend)</b>   |          |       |               |               |
|---|----------|-------|---------------|---------------|
| Smith 2009  |          |       |               |               |
| BT  | Baseline | 58    | 52,6 (7,9)    | 51,7 (9,9)    |
| RP  |          | 476   | 50,6 (8,7)    | 54,4 (7,4)    |
| BT  | 12       | 58    | n. a.         | n. a.         |
| RP  |          | n. a. | n. a.         | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup>   |          |       | 0,8 (0,3-1,6) | 1,1 (0,6-2,6) |
| BT  | 24       | 56    | n. a.         | n. a.         |
| RP  |          | n. a. | n. a.         | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup>   |          |       | 1,0 (0,4-2,3) | 1,2 (0,6-2,8) |
| BT  | 36       | 56    | 49 (9,6)      | 54 (7,8)      |
| RP  |          | n. a. | 48,7 (9,5)    | 53,7 (8,5)    |
| Differenz (OR (95 %-KI)) <sup>(a)</sup>   |          |       | 1,1 (0,5-2,3) | 1,4 (0,5-2,5) |
| <p>Gemäß Angaben im Artikel: <i>Einträge der Score-Werte sind nicht adjustierte Mittelwerte (SD), normalisiert auf Mittelwert 50 und SD 10.</i></p> <p>(a) Odds Ratio aus Proportional Odds Modell, adjustiert nach: Alter, Baseline-Wert, Region, Einkommen, Bildung, Begleiterkrankung (PCS) beziehungsweise Alter, Baseline-Wert, Geburtsland, Begleiterkrankung (MCS); 95 %-KI abgeschätzt: Wenn der Wert für den Behandlungsunterschied (C) für Prüfbehandlung (A) vs. Kontrollbehandlung (B) nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der Werte von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren (AU; BU) und oberen (AO; BO) Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren Werte (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt: <math>C = A/B</math>; untere Grenze KI: <math>AU/BO</math>; obere Grenze KI: <math>AO/BU</math>.</p> <p>Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatatektomie</p> <p><i>Kursiv:</i> aus vorhandenen Angaben selbst berechnet</p> |          |       |               |               |

**Anhang G: Daten zu Symptomen, Funktionsstörungen und Beeinträchtigungen**

Tabelle 53: EPIC-Score

| Vergleich Studie   | Zeitpunkt (Monate) | N   | Urinary summary           | Urinary irritative         | Urinary incontinence        | Bowel                     | Sexual                    | Hormonal                  |
|--|--------------------|-----|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>BT vs. EBRT</b>   |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| Ferrer 2008  |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| BT   | Baseline           | 275 | 95,2 (0,6)                | 95,0 (9,4 <sup>(b)</sup> ) | 96,9 (9,9 <sup>(b)</sup> )  | 96,9 (0,4)                | 48,6 (1,7)                | 93,4 (0,7)                |
| EBRT   |                    | 205 | 96,4 (0,5)                | 96,2 (7,1 <sup>(b)</sup> ) | 95,7 (10,6 <sup>(b)</sup> ) | 97,1 (0,4)                | 50,2 (2,0)                | 93,9 (0,8)                |
| BT   | 24                 | 240 | 92,4 (0,8) <sup>(a)</sup> | n. a.                      | n. a.                       | 97,9 (0,3) <sup>(a)</sup> | 49,8 (1,6) <sup>(a)</sup> | 95,5 (0,5) <sup>(a)</sup> |
| EBRT   |                    | 179 | 94,2 (0,8) <sup>(a)</sup> | n. a.                      | n. a.                       | 94,5 (0,9) <sup>(a)</sup> | 43,5 (1,9) <sup>(a)</sup> | 93,7 (0,9) <sup>(a)</sup> |
| Differenz (p-Wert) <sup>(c)</sup>  |                    |     | n. a.                     | 0,09                       | 0,16                        | < 0,001                   | 0,01                      | 0,01                      |
| <b>BT vs. RP</b>   |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| Ferrer 2008  |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| BT   | Baseline           | 275 | 95,2 (0,6)                | 95,0 (9,4 <sup>(b)</sup> ) | 96,9 (9,9 <sup>(b)</sup> )  | 96,9 (0,4)                | 48,6 (1,7)                | 93,4 (0,7)                |
| RP   |                    | 134 | 95,2 (0,9)                | 94,4 (9,7 <sup>(b)</sup> ) | 95,1 (13,7 <sup>(b)</sup> ) | 98,5 (0,3)                | 59,4 (2,4)                | 93,5 (1,0)                |
| BT   | 24                 | 240 | 92,4 (0,8) <sup>(a)</sup> | n. a.                      | n. a.                       | 97,9 (0,3) <sup>(a)</sup> | 49,8 (1,6) <sup>(a)</sup> | 95,5 (0,5) <sup>(a)</sup> |
| RP   |                    | 122 | 88,2 (1,3) <sup>(a)</sup> | n. a.                      | n. a.                       | 97,9 (0,7) <sup>(a)</sup> | 33,1 (2,1) <sup>(a)</sup> | 93,7 (1,0) <sup>(a)</sup> |
| Differenz (p-Wert) <sup>(c)</sup>  |                    |     | n. a.                     | < 0,001                    | < 0,001                     | 0,30                      | < 0,001                   | 0,23                      |
| Einträge der Score-Werte sind Mittelwert (SE), sofern nicht anders angegeben   |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| (a) nicht adjustiert   |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| (b) SD   |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| (c) GEE-Modell adjustiert nach Baseline-Score, Alter, Risikogruppe (basierend auf TNM, PSA, Gleason-Score), Hormonbehandlung   |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); GEE: generalized estimating equations; n. a.: nicht angegeben; PSA: prostataspezifisches Antigen ; RP: radikale Prostatatektomie; SD: standard deviation (Standardabweichung); SE: standard error (Standardfehler) |                    |     |                           |                            |                             |                           |                           |                           |

Tabelle 54: ICSmale-Score

| Vergleich Studie   | Zeitpunkt (Monate) | N  | LUTS         | Bothersome LUTS | Urgency      | Bothersome urgency | Incontinence | Bothersome Incontinence | Stress incontinence | Bother-some stress incontinence |
|--|--------------------|----|--------------|-----------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------|---------------------|---------------------------------|
| <b>BT vs. RP</b>   |                    |    |              |                 |              |                    |              |                         |                     |                                 |
| Kirschner-H 2008   |                    |    |              |                 |              |                    |              |                         |                     |                                 |
| BT   | 12                 | 33 | 88           | 30              | 88           | 21                 | 52           | 24                      | 18                  | n. a.                           |
| RP   |                    | 61 | 80           | 11              | 64           | 2                  | 66           | 11                      | 53                  | 11                              |
| Differenz (p-Wert) <sup>(a)</sup>  |                    |    | <i>0,414</i> | <i>0,025</i>    | <i>0,014</i> | <i>0,001</i>       | <i>0,196</i> | <i>0,121</i>            | <i>0,001</i>        | n. a.                           |
| Einträge der Score-Werte sind Anteil der Patienten in %  |                    |    |              |                 |              |                    |              |                         |                     |                                 |
| (a) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])   |                    |    |              |                 |              |                    |              |                         |                     |                                 |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; LUTS: lower urinary tract symptoms (Symptome der unteren Harnwege); n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatatektomie |                    |    |              |                 |              |                    |              |                         |                     |                                 |
| <i>Kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben   |                    |    |              |                 |              |                    |              |                         |                     |                                 |

Tabelle 55: IIEF-Score

| Vergleich Studie   | Zeitpunkt (Monate) | N   | IIEF Mittelwert (SD) | N  | Gute erektile Funktion (IIEF > 22) N (%) |
|--|--------------------|-----|----------------------|----|--|
| <b>BT vs. RP</b>   |                    |     |                      |    |  |
| Giberti 2009   |                    |     |                      |    |  |
| BT   | Baseline           | 100 | 22,9 (n. a.)         | 85 | 51 (60)                                  |
| RP   |                    | 100 | 23,2 (n. a.)         | 89 | 55 (62)                                  |
| BT   | 6                  | 85  | 18,5 (n. a.)         | 85 | 49 (58)                                  |
| RP   |                    | 89  | 16,3 (n. a.)         | 89 | 36 (40)                                  |
| Differenz (p-Wert)   |                    |     | n. a.                |    | 0,024 <sup>(a)</sup>                     |
| BT   | 12                 | 85  | 21,9 (n. a.)         | 85 | 66 (78)                                  |
| RP   |                    | 89  | 22,2 (n. a.)         | 89 | 61 (68)                                  |
| Differenz (p-Wert)   |                    |     | n. a.                |    | 0,223 <sup>(a)</sup>                     |
| BT   | 60                 | 85  | 21,2 (n. a.)         | 85 | 58 (68)                                  |
| RP   |                    | 89  | 22,0 (n. a.)         | 89 | 58 (65)                                  |
| Differenz (p-Wert)   |                    |     | n. a.                |    | 0,719 <sup>(a)</sup>                     |
| (a) unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andres 1994 [55])   |                    |     |                      |    |  |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; IIEF: international index of erectile function; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatektomie; SD: Standardabweichung |                    |     |                      |    |  |
| <i>kursiv</i> : selbst berechnet aus vorhandenen Angaben   |                    |     |                      |    |  |

Tabelle 56: IPSS-Score

| Vergleich Studie  | N     | Zeitpunkt | Mittelwert (SE) | Behandlungsunterschied<br>Differenz (95 %-KI);<br>p-Wert |
|---|-------|-----------|-----------------|--|
| <b>BT vs. RP</b>  |       |           |                 |  |
| Giberti 2009  |       |           |                 |  |
| BT  | 100   | Baseline  | 4,9 (n. a.)     | n. a.; n. a.   |
| RP  | 100   |           | 4,6 (n. a.)     |  |
| BT  | 85    | 6         | 15,2 (n. a.)    | n. a.; n. a.   |
| RP  | 89    |           | 4,9 (n. a.)     |  |
| BT  | 85    | 12        | 10,1 (n. a.)    | n. a.; n. a.   |
| RP  | 89    |           | 4,7 (n. a.)     |  |
| BT  | 85    | 60        | 5,1 (n. a.)     | n. a.; n. a.   |
| RP  | 89    |           | 4,7 (n. a.)     |  |
| Kobuke 2009 <sup>(a)</sup>  |       |           |                 |  |
| BT  | 36    | Baseline  | 8 (n. a.)       | n. a.; n. s. <sup>(b)</sup>                              |
| RP  | 37    |           | 10 (n. a.)      |  |
| BT  | n. a. | 1         | 16 (n. a.)      | n. a.; n. s. <sup>(b)</sup>                              |
| RP  | n. a. |           | 14 (n. a.)      |  |
| BT  | n. a. | 3         | 14 (n. a.)      | n. a.; 0,033 <sup>(b)</sup>                              |
| RP  | n. a. |           | 9 (n. a.)       |  |
| BT  | n. a. | 6         | 12 (n. a.)      | n. a.; n. s. <sup>(b)</sup>                              |
| RP  | n. a. |           | 8 (n. a.)       |  |
| BT  | n. a. | 12        | 10 (n. a.)      | n. a.; n. s. <sup>(b)</sup>                              |
| RP  | n. a. |           | 8 (n. a.)       |  |
| (a) Score-Werte aus Grafik abgelesen  |       |           |                 |  |
| (b) Mann-Whitney U-Test   |       |           |                 |  |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; n. s.: nicht signifikant; RP: radikale Prostatatektomie; SE: standard error (Standardfehler) |       |           |                 |  |

Tabelle 57: QLQ-PR25-Score

| Vergleich Studie   | Zeitpunkt (Monate) | N     | Urinary symptoms | Bowel symptoms | Treatment-related symptoms | Sexual function | Sexual activity |
|--|--------------------|-------|------------------|----------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>BT vs. RP</b>   |                    |       |                  |                |                            |                 |                 |
| Giberti 2009   |                    |       |                  |                |                            |                 |                 |
| BT   | Baseline           | 100   | 8                | 2              | 6                          | 6               | 6               |
| RP   |                    | 100   | 9                | 2              | 5                          | 5               | 6               |
| BT   | 6                  | n. a. | 36               | 6              | 10                         | 10              | 11              |
| RP   |                    | n. a. | 17               | 3              | 11                         | 9               | 10              |
| Differenz  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.                      | n. a.           | n. a.           |
| BT   | 12                 | n. a. | 15               | 4              | 9                          | 7               | 8               |
| RP   |                    | n. a. | 10               | 2              | 9                          | 7               | 8               |
| Differenz  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.                      | n. a.           | n. a.           |
| BT   | 60                 | 85    | 17               | 5              | 8                          | 8               | 8               |
| RP   |                    | 89    | 10               | 2              | 8                          | 7               | 8               |
| Differenz  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.                      | n. a.           | n. a.           |
| Einträge sind mittlere Score-Werte   |                    |       |                  |                |                            |                 |                 |
| Abkürzungen: BT: Brachytherapie; n. a.: nicht angegeben; RP: radikale Prostatatektomie |                    |       |                  |                |                            |                 |                 |

Tabelle 58: UCLA-PCI-Score

| Vergleich Studie          | Zeitpunkt (Monate) | N     | Urinary function | Urinary bother | Bowel function | Bowel bother  | Sexual function | Sexual bother |
|---------------------------|--------------------|-------|------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|
| BT vs. B/A                |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |
| Smith 2009 <sup>(a)</sup> |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |
| BT                        | Baseline           | 58    | 96,8 (7,2)       | 80,6 (26,9)    | 91,8 (9,3)     | 94,4 (14,8)   | 69,8 (25,2)     | 81,9 (29,5)   |
| B/A                       |                    | 200   | 85,7 (19,7)      | 58,3 (36,4)    | 83,9 (17,9)    | 84,3 (28,3)   | 61,0 (24,8)     | 67,0 (37,2)   |
| BT                        | 12                 | 58    | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| B/A                       |                    | 190   | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))  |                    |       | 0,5 (0,2-1,1)    | 0,2 (0,1-0,5)  | 0,9 (0,4-2,2)  | 0,5 (0,1-1,2) | 0,3 (0,1-0,6)   | 0,4 (0,2-0,8) |
| BT                        | 24                 | 56    | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| B/A                       |                    | 185   | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))  |                    |       | 0,9 (0,3-2,8)    | 0,3 (0,1-0,8)  | 1,3 (0,5-2,9)  | 0,7 (0,2-1,8) | 0,5 (0,2-1,3)   | 0,5 (0,2-1,0) |
| BT                        | 36                 | 56    | 93,5 (14,3)      | 84,4 (24,6)    | 88,8 (11,5)    | 91,1 (14,6)   | 54,0 (25,7)     | 66,8 (32,7)   |
| B/A                       |                    | 175   | 91,6 (14,7)      | 84,1 (25,5)    | 86,7 (16,4)    | 88,1 (23,2)   | 44,1 (29)       | 65,9 (37,9)   |
| Differenz (OR (95 %-KI))  |                    |       | 1,1 (0,3-3,4)    | 0,5 (0,2-1,9)  | 0,8 (0,3-1,67) | 0,7 (0,3-1,4) | 0,8 (0,4-2,2)   | 0,7 (0,4-1,6) |
| BT vs. EBRT               |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |
| Huang 2010                |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |
| BT                        | Baseline           | 219   | 93,3             | 86,3           | 89,2           | 90,2          | 51,7            | 59,3          |
| EBRT                      |                    | 154   | 90,7             | 82,4           | 87,4           | 87,8          | 41,9            | 58,0          |
| BT                        | 12                 | n. a. | 86               | 72             | 83             | 80            | 36              | 46            |
| EBRT                      |                    |       | 88               | 75             | 80             | 75            | 27              | 50            |
| Differenz                 |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |

(Fortsetzung)

Tabelle 58: UCLA-PCI-Score (Fortsetzung)

| Vergleich Studie          | Zeitpunkt (Monate) | N     | Urinary function | Urinary bother | Bowel function | Bowel bother  | Sexual function | Sexual bother |
|---------------------------|--------------------|-------|------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|
| BT                        | 24                 | n. a. | 88               | 80             | 87             | 84            | 38              | 48            |
| EBRT                      |                    |       | 88               | 81             | 83             | 78            | 29              | 48            |
| Differenz                 |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| BT                        | 36                 | n. a. | 88               | 82             | 87             | 85            | 38              | 47            |
| EBRT                      |                    |       | 88               | 82             | 84             | 80            | 30              | 49            |
| Differenz                 |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| BT                        | 48                 | n. a. | 87               | 82             | 87             | 85            | 35              | 48            |
| EBRT                      |                    |       | 88               | 83             | 85             | 81            | 28              | 51            |
| Differenz                 |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Smith 2009 <sup>(a)</sup> |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |
| BT                        | Baseline           | 58    | 96,8 (7,2)       | 80,6 (26,9)    | 91,8 (9,3)     | 94,4 (14,8)   | 69,8 (25,2)     | 81,9 (29,5)   |
| EBRT                      |                    | 123   | 92,9 (13,8)      | 77,2 (30,2)    | 86,4 (16,5)    | 87,6 (25,9)   | 57,4 (28,0)     | 74,6 (33,5)   |
| BT                        | 12                 | 58    | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| EBRT                      |                    | 121   | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))  |                    |       | 0,6 (0,3-1,7)    | 0,3 (0,1-0,6)  | 2,2 (0,8-6,0)  | 1,8 (0,7-5,3) | 0,6 (0,2-1,1)   | 0,4 (0,2-1,0) |
| BT                        | 24                 | 56    | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| EBRT                      |                    | 114   | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))  |                    |       | 1,0 (0,3-3,5)    | 0,4 (0,2-1,1)  | 1,8 (0,8-4,4)  | 1,8 (0,5-5,0) | 1,0 (0,4-2,6)   | 0,9 (0,3-1,9) |
| BT                        | 36                 | 56    | 93,5 (14,3)      | 84,4 (24,6)    | 88,8 (11,5)    | 91,1 (14,6)   | 54,0 (25,7)     | 66,8 (32,7)   |
| EBRT                      |                    | 111   | 92,6 (15,2)      | 81,4 (27,6)    | 84,5 (15,8)    | 79,8 (28,2)   | 32,0 (29,0)     | 57,6 (41,9)   |
| Differenz (OR (95 %-KI))  |                    |       | 1,1 (0,4-3,8)    | 1,0 (0,3-3,3)  | 1,3 (0,4-3,0)  | 1,9 (0,6-4,6) | 1,3 (0,8-4,4)   | 1,1 (0,4-2,9) |
| <b>BT vs. RP</b>          |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |
| Huang 2010 <sup>(b)</sup> |                    |       |                  |                |                |               |                 |               |

(Fortsetzung)

Tabelle 58: UCLA-PCI-Score (Fortsetzung)

| Vergleich Studie           | Zeitpunkt (Monate) | N     | Urinary function | Urinary bother | Bowel function | Bowel bother | Sexual function | Sexual bother |
|----------------------------|--------------------|-------|------------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|---------------|
| BT                         | Baseline           | 219   | 93,3             | 86,3           | 89,2           | 90,2         | 51,7            | 59,3          |
| RP                         |                    | 757   | 92,9             | 87,2           | 89,5           | 91,4         | 55,5            | 63,6          |
| BT                         | 12                 | n. a. | 86               | 72             | 83             | 80           | 36              | 46            |
| RP                         |                    |       | 69               | 75             | 88             | 88           | 19              | 30            |
| Differenz                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.        | n. a.           | n. a.         |
| BT                         | 24                 | n. a. | 88               | 80             | 87             | 84           | 38              | 48            |
| RP                         |                    |       | 76               | 82             | 89             | 89           | 28              | 39            |
| Differenz                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.        | n. a.           | n. a.         |
| BT                         | 36                 | n. a. | 88               | 82             | 87             | 85           | 38              | 47            |
| RP                         |                    |       | 77               | 83             | 89             | 89           | 30              | 44            |
| Differenz                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.        | n. a.           | n. a.         |
| BT                         | 48                 | n. a. | 87               | 82             | 87             | 85           | 35              | 48            |
| RP                         |                    |       | 77               | 83             | 89             | 89           | 30              | 46            |
| Differenz                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.        | n. a.           | n. a.         |
| Kobuke 2009 <sup>(c)</sup> |                    |       |                  |                |                |              |                 |               |
| BT                         | Baseline           | 36    | 91               | 88             | 87             | 94           | 37              | 76            |
| RP                         |                    | 37    | 88               | 88             | 92             | 92           | 38              | 82            |
|                            |                    |       | n. s.            | n. s.          | n. s.          | n. s.        | n. s.           | n. s.         |
| BT                         | 1                  | n. a. | 88               | 70             | 87             | 88           | 26              | 74            |
| RP                         |                    |       | 50               | 52             | 84             | 92           | 5               | 63            |
| Differenz                  |                    |       | n. s.            | n. s.          | n. s.          | n. s.        | < 0,05          | n. s.         |
| BT                         | 3                  | n. a. | 86               | 70             | 86             | 89           | 35              | 71            |
| RP                         |                    |       | 72               | 82             | 89             | 95           | 6               | 58            |
| Differenz                  |                    |       | n. s.            | n. s.          | n. s.          | n. s.        | < 0,05          | n. s.         |

(Fortsetzung)

Tabelle 58: UCLA-PCI-Score (Fortsetzung)

| Vergleich Studie                           | Zeitpunkt (Monate) | N     | Urinary function | Urinary bother | Bowel function | Bowel bother  | Sexual function | Sexual bother  |
|--|--------------------|-------|------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|----------------|
| BT   | 6                  | n. a. | 90               | 78             | 91             | 89            | 34              | 72             |
| RP   |                    |       | 78               | 87             | 91             | 92            | 6               | 51             |
| Differenz                                  |                    |       | n. s.            | n. s.          | n. s.          | n. s.         | < 0,05          | n. s.          |
| BT   | 12                 | n. a. | 83               | 87             | 86             | 85            | 39              | 78             |
| RP   |                    |       | 65               | 88             | 93             | 92            | 10              | 62             |
| Differenz                                  |                    |       | n. s.            | n. s.          | n. s.          | n. s.         | < 0,05          | n. s.          |
| Malcolm 2010 <sup>(d)</sup>                |                    |       |                  |                |                |               |                 |                |
| BT   | Baseline           | 122   | 90 (16)          | 89 (17)        | 84 (16)        | 88 (18)       | 64 (19)         | 80 (21)        |
| RP   |                    | 135   | 89 (18)          | 89 (18)        | 87 (14)        | 92 (15)       | 74 (18)         | 86 (20)        |
| BT   | 5                  | n. a. | 78               | 73             | 96             | 90            | 66              | 69             |
| RP   |                    |       | 73               | 68             | 98             | 93            | 24              | 27             |
| Differenz                                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.          |
| BT   | 6                  | n. a. | 92               | 83             | 101            | 98            | 77              | 70             |
| RP   |                    |       | 80               | 77             | 102            | 102           | 37              | 28             |
| Differenz                                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.          |
| BT   | 12                 | n. a. | 94               | 88             | 103            | 99            | 71              | 63             |
| RP   |                    |       | 79               | 84             | 102            | 99            | 43              | 40             |
| Differenz                                  |                    |       | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.          |
| Smith 2009 (nervenschonend) <sup>(a)</sup> |                    |       |                  |                |                |               |                 |                |
| BT   | Baseline           | 58    | 96,8 (7,2)       | 80,6 (26,9)    | 91,8 (9,3)     | 94,4 (14,8)   | 69,8 (25,2)     | 81,9 (29,5)    |
| RP   |                    | 494   | 95,6 (10,7)      | 80,5 (28,5)    | 89 (12,0)      | 93 (18,4)     | 71,8 (21,7)     | 78,9 (32)      |
| BT   | 12                 | 58    | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.          |
| RP   |                    | n. a. | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.          |
| Differenz<br>(OR (95 %-KI))                |                    |       |                  | 2,4 (1,2-6,1)  | 0,3 (0,1-0,7)  | 1,2 (0,5-2,6) | 0,7 (0,3-1,9)   | 5,0 (1,7-15,5) |

(Fortsetzung)

Tabelle 58: UCLA-PCI-Score (Fortsetzung)

| Vergleich Studie                                 | Zeitpunkt (Monate) | N            | Urinary function | Urinary bother | Bowel function | Bowel bother  | Sexual function | Sexual bother |
|--|--------------------|--------------|------------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|
| BT   | 24                 | 56           | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| RP   |                    | <i>n. a.</i> | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))                         |                    |              | 3,6 (1,6-10,0)   | 0,4 (0,2-0,9)  | 1,1 (0,5-2,4)  | 0,7 (0,2-1,9) | 3,8 (1,7-8,3)   | 1,2 (0,6-2,2) |
| BT   | 36                 | 56           | 93,5 (14,3)      | 84,4 (24,6)    | 88,8 (11,5)    | 91,1 (14,6)   | 54,0 (25,7)     | 66,8 (32,7)   |
| RP   |                    | <i>n. a.</i> | 85,5 (17,0)      | 84,8 (23,5)    | 88,1 (13,9)    | 90 (20,9)     | 34,7 (27,7)     | 52,2 (39,7)   |
| Differenz (OR (95 %-KI))                         |                    |              | 4,2 (1,8-12,1)   | 0,9 (0,3-2,6)  | 0,9 (0,4-1,8)  | 0,8 (0,3-2,0) | 4,4 (2,5-11,4)  | 1,6 (0,8-3,0) |
| Smith 2009 (nicht nervenschonend) <sup>(a)</sup> |                    |              |                  |                |                |               |                 |               |
| BT   | Baseline           | 58           | 96,8 (7,2)       | 80,6 (26,9)    | 91,8 (9,3)     | 94,4 (14,8)   | 69,8 (25,2)     | 81,9 (29,5)   |
| RP   |                    | 476          | 94,2 (12,4)      | 80,6 (28,6)    | 87,1 (15,7)    | 90,4 (22,1)   | 63,3 (26,8)     | 71,1 (36,5)   |
| BT   | 12                 | 58           | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| RP   |                    | <i>n. a.</i> | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))                         |                    |              | 2,8 (1,3-6,1)    | 0,4 (0,1-0,8)  | 1,2 (0,5-2,6)  | 0,6 (0,3-1,7) | 10,0 (3,3-20,7) | 1,3 (0,6-2,5) |
| BT   | 24                 | 56           | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| RP   |                    | <i>n. a.</i> | n. a.            | n. a.          | n. a.          | n. a.         | n. a.           | n. a.         |
| Differenz (OR (95 %-KI))                         |                    |              | 4,3 (1,8-12,7)   | 0,5 (0,2-1,0)  | 1,3 (0,5-2,5)  | 0,7 (0,2-1,9) | 7,5 (3,1-16,7)  | 1,0 (0,5-2,0) |
| BT   | 36                 | 56           | 93,5 (14,3)      | 84,4 (24,6)    | 88,8 (11,5)    | 91,1 (14,6)   | 54,0 (25,7)     | 66,8 (32,7)   |
| RP   |                    | <i>n. a.</i> | 83,3 (19,2)      | 83,1 (25,3)    | 88,5 (12,3)    | 90,5 (18,7)   | 22 (23,6)       | 53,6 (42,2)   |
| Differenz (OR (95 %-KI))                         |                    |              | 4,2 (1,8-13,1)   | 1,0 (0,4-2,9)  | 0,8 (0,3-1,5)  | 0,8 (0,3-2,0) | 8,0 (4,3-20,0)  | 1,2 (0,6-2,4) |

(Fortsetzung)

Tabelle 58: UCLA-PCI-Score (Fortsetzung)

Einträge der Score-Werte sind Mittelwert (SD), sofern nicht anders angegeben

(a) Smith 2009: Einträge der Score-Werte sind unadjustierte Mittelwerte (SD), Differenz der Behandlungsgruppen: OR aus Proportional Odds Modell, adjustiert nach Alter, Baseline-Wert, Geburtsland, Begleiterkrankung (urinary function); Alter, Baseline-Wert, Begleiterkrankung (urinary bother); Alter, Baseline-Wert, Geburtsland, Begleiterkrankung (bowel function); Alter, Baseline-Wert, Geburtsland, Begleiterkrankung (bowel bother); Alter, Baseline-Wert, Familienstatus, Begleiterkrankung (sexual function); Alter, Baseline-Wert, Geburtsland, Begleiterkrankung (sexual bother); 95 %-KI abgeschätzt: Wenn der Wert für den Behandlungsunterschied (C) für Prüfbehandlung (A) vs. Kontrollbehandlung (B) nicht direkt angegeben war, so wurde dies – sofern möglich – als Quotient der Werte von Prüf- und Kontrollbehandlung gegen eine gemeinsame Referenz berechnet. Die zugehörigen Konfidenzintervallgrenzen wurden konservativ aus den Quotienten der unteren (AU; BU) und oberen (AO; BO) Konfidenzintervallgrenzen der verfügbaren Werte (gegen eine gemeinsame Referenz) geschätzt:  $C = A/B$ ; untere Grenze KI: AU/BO; obere Grenze KI: AO/BU.

(b) Einträge sind adjustierte Mittelwerte, Werte (bis auf Baseline) aus Grafik abgelesen

(c) Kobuke 2009: Differenz der Behandlungsgruppen: Mann-Whitney U-Test, Werte aus Grafik abgelesen

(d) Malcolm 2010: Einträge sind mittlerer prozentualer Anteil des Baseline-Wertes

Abkürzungen: B/A: Beobachten / Abwarten; BT: Brachytherapie; EBRT: external beam radiotherapy (perkutane Strahlentherapie); KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht angegeben; n. s.: nicht signifikant; OR: odds ratio; RP: radikale Prostatatektomie; SD: standard deviation (Standardabweichung)

*kursiv*: selbst berechnet aus vorhandenen Angaben

**Anhang H: Bewertung der gescreenten Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA**

| <b>Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)</b>  | <b>Abschlussbericht N04-02<br/>(38 Artikel)</b> | <b>Rapid Report N10-01<br/>(91 Artikel)</b>   | <b>Kein Bericht<br/>(54 Artikel)</b> |
|--|---|---|--------------------------------------|
| 1. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005; 293(17): 2095-2101.   | –   | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)   |
| 2. Al-Qaisieh B, Smith DW, Brearley E, St Clair S, Bownes P. Comprehensive I-125 multi-seed comparison for prostate brachytherapy: dosimetry and visibility analysis. Radiother Oncol 2007; 84(2): 140-147.                  | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                    |
| 3. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. Radiother Oncol 2007; 84(2): 135-139. | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                    |
| 4. Ash D, Flynn A, Battermann J, De Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 2000; 57(3): 315-321.                      | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp Leitlinie)   | –   | –                                    |
| 5. Bachand F, Martin AG, Beaulieu L, Harel F, Vigneault E. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(3): 679-684.     | –   | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                    |
| 6. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology 2002; 60(2 Suppl 1): 3-11.                       | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)       | –   | –                                    |
| 7. Beyer DC. The evolving role of prostate brachytherapy. Cancer Control 2001; 8(2): 163-170.  | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp Review)      | –   | –                                    |
| 8. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. Radiother Oncol 2000; 57(3): 263-267.   | Eingeschlossen                                  | –   | –                                    |
| 9. Beyer DC, Thomas T, Hilbe J, Swenson V. Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 2003; 2(2): 77-84.                     | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung)   | –   | –                                    |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)   | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)            |
|--|---|---|---|
| 10. Bhatta-Dhar N, Reuther AM, Zippe C, Klein EA. No difference in six-year biochemical failure rates with or without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients with localized prostate cancer. <i>Urology</i> 2004; 63(3): 528-531.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005; 352(19): 1977-1984.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 12. Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA et al. Primary causes of death after permanent prostate brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 72(2): 433-440.  | –                                       | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –                                       |
| 13. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. <i>Eur Urol</i> 2008; 53(6): 1194-1201.   | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 14. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. <i>Urology</i> 2008; 72(6): 1329-1333.   | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 15. Block T, Czempel H, Zimmermann F. Transperineal permanent seed implantation of "low-risk" prostate cancer: 5-year-experiences in 118 patients. <i>Strahlenther Onkol</i> 2006; 182(11): 666-671.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                       |
| 16. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. <i>J Urol</i> 2008; 179(4): 1354-1360.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 17. Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B, Carey B, Joseph J, St Clair S et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. <i>Radiother Oncol</i> 2007; 82(1): 46-49.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                       |
| 18. Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R et al. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom: ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [online]. 29.10.2005 [Zugriff: 17.07.2010]. URL: <a href="http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/70b.pdf">http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/70b.pdf</a> . | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp:<br>Review) |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)   | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)             |
|--|---|---|--|
| 19. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 67(3): 812-822.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –  |
| 20. Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 77(5): 1315-1321   | –                                       | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –  |
| 21. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 7(5): 1338-1344.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –  |
| 22. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 71(2): 330-337.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)       |
| 23. Cesaretti JA, Kao J, Stone NN, Stock RG. Effect of low dose-rate prostate brachytherapy on the sexual health of men with optimal sexual function before treatment: analysis at $\geq 7$ years of follow-up. <i>BJU Int</i> 2007; 100(2): 362-367.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –  |
| 24. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27(24): 3916-3922.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –  |
| 25. Chun FK, Graefen M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T et al. Anatomic radical retropubic prostatectomy-long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. <i>World J Urol</i> 2006; 24(3): 273-280.  | –                                       | –   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)   |
| 26. Ciezki JP, Reddy CA, Robinson C, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N et al. A comparison of cause-specific mortality among patients with low or intermediate risk prostate cancer treated with brachytherapy, external beam radiotherapy or radical prostatectomy <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 75(3 Suppl): S320. | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp<br>Abstrakt) |
| 27. Combs SE, Schulz-Ertner D, Herfarth KK, Krempien R, Debus J. Fortschritte in der Radioonkologie: von der Präzisionsstrahlentherapie mit Photonen zur Ionentherapie mit Protonen und Kohlenstoffionen. <i>Chirurg</i> 2006; 77(12): 1126-1132.  | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp:<br>Review)  |

| <b>Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)</b>   | <b>Abschlussbericht N04-02 (38 Artikel)</b> | <b>Rapid Report N10-01 (91 Artikel)</b>       | <b>Kein Bericht (54 Artikel)</b>  |
|---|---|---|-----------------------------------|
| 28. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. J Urol 2007; 178(3 Pt 2): S14-S19.  | –   | Titel-/Abstrakt: E2 (Prüfintervention)        | –                                 |
| 29. Copp H, Bissonette EA, Theodorescu D. Tumor control outcomes of patients treated with trimodality therapy for locally advanced prostate cancer. Urology 2005; 65(6): 1146-1151.   | Titel-/Abstrakt: E1 (Diagnose)              | –   | –                                 |
| 30. Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(4): 1042-1048.  | –   | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung)    | –                                 |
| 31. Cosset JM, Gomme S, Peiffert D, Guerif S, Labib A, Hannoun-Levi JM et al. Clinical and dosimetric analysis of 469 prostate cancer patients treated in France in 2005 by permanent implant brachytherapy using the Iodin 125 seeds IsoSeed Bebig: report to the French Economic Committee of Health Products (CEPS). Cancer Radiother 2007; 11(4): 206-213.                    | –   | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung)    | –                                 |
| 32. Critz FA, Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. J Urol 2004; 172(6 Pt 1): 2232-2238.  | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung)  | –   | –                                 |
| 33. Crook J, Fleshner N, Roberts C, Pond G. Long-term urinary sequelae following 125iodine prostate brachytherapy. J Urol 2008; 179(1): 141-145.  | –   | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung)    | –                                 |
| 34. Dattoli M, Wallner K, True L, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. Cancer 2007; 110(3): 551-555.   | –   | Titel-/Abstrakt: E2 (Prüfintervention: Boost) | –                                 |
| 35. Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Version 1.00 [online]. 09.2009 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/043-022.pdf">http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/043-022.pdf</a> . | –   | –   | Volltext: E5 (Studientyp: Review) |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)   | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)           |
|--|---|---|--|
| 36. Donath D, Delouya G, Lefebvre F, Liu A, Abrahamowicz M, Bahary J et al. The relationship between erectile function and lower urinary tract symptoms in patients treated with prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(3 Suppl): S337.   | –                                       | –   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung) |
| 37. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or 125I permanent implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(2): 338-345.                      | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                      |
| 38. Ellis RJ, Zhou H, Kim EY, Fu P, Kaminsky DA, Sodee B et al. Biochemical disease-free survival rates following definitive low-dose-rate prostate brachytherapy with dose escalation to biologic target volumes identified with SPECT/CT capromab pendetide. Brachytherapy 2007; 6(1): 16-25.                              | –                                       | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –                                      |
| 39. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P, Macias V, Marino A et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(2): 421-432. | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                      |
| 40. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009; 55(5): 1037-1063.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |
| 41. Floyd AG, Stone NN, Stock RG. The effect of adjuvant hormone therapy on biochemical control, sexual function, and urinary symptoms in low risk prostate cancer patients treated with brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(3 Suppl): S324-S325.   | –                                       | –   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung) |
| 42. Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Wytenbach R et al. On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. Radiat Oncol 2009; 4(2): 1-19.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                      |
| 43. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, Lee AK, Bassett R, Kuban DA. An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. J Urol 2007; 177(6): 2151-2156.                            | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                      |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)           |
|---|---|---|--|
| 44. Franks KN, Witteveen TH, Al-Qaisieh BB, Bottomley DM, Smith J, Carey BM et al. Quality of life, 5 years after I-125 brachytherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(3 Suppl): S155.  | –                                       | –   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung) |
| 45. Fujita K, Landis P, McNeil BK, Pavlovich CP. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance. J Urol 2009; 182(6): 2664-2669.   | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)     |
| 46. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(4): 1048-1055.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)     |
| 47. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N, Edmundson G, Gustafson G, Gonzalez J et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naive men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? Strahlentherapie und Onkologie 2006; 182(3): 135-141.                        | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)     |
| 48. Gaudet M, Vigneault E, Aubin S, Varfalvy N, Harel F, Beaulieu L et al. Dose escalation to the dominant intraprostatic lesion defined by sextant biopsy in a permanent prostate I-125 implant: a prospective comparative toxicity analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77(1): 153-159.   | –                                       | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)        | –                                      |
| 49. Gerbaulet A, Pötter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E. The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Brüssel: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; 2002. URL: <a href="http://www.estro-education.org/publications/Documents/final%20introduction.pdf">http://www.estro-education.org/publications/Documents/final%20introduction.pdf</a> . | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp: Handbook) |
| 50. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol 2009; 27(5): 607-612.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                      |
| 51. Gomez-Iturriaga PA, Crook J, Borg J, Lockwood G, Fleshner N. Median 5 year follow-up of I-125 brachytherapy as monotherapy in men aged $\geq 55$ years with favorable prostate cancer. Urology 2010; 75(6): 1412-1416.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)               |
|---|---|---|--|
| 52. Gore JL, Kwan L, Lee SP, Reiter RE, Litwin MS. Survivorship beyond convalescence: 48-month quality-of-life outcomes after treatment for localized prostate cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2009; 101(12): 888-892.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –  |
| 53. Grimm P, Sylvester J. Advances in brachytherapy. <i>Rev Urol</i> 2004; 6(Suppl 4): S37-S48.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp: Review)   | –  |
| 54. Grimm PD, Sylvester JE. Low and intermediate risk prostate cancer: comparative effectiveness of brachytherapy, cryotherapy, external beam radiotherapy, HIFU, proton therapy, radical prostatectomy, and robot assisted radical prostatectomy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 75(3 Suppl): S292-S293.                          | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp<br>Abstrakt)   |
| 55. Guedea F, Aguilo F, Polo A, Langley S, Laing R, Henderson A et al. Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. <i>Radiother Oncol</i> 2006; 80(1): 57-61.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –  |
| 56. Guedea F, Ferrer M, Pera J, Aguilo F, Boladeras A, Suarez JF et al. Quality of life two years after radical prostatectomy, prostate brachytherapy or external beam radiotherapy for clinically localised prostate cancer: the Catalan Institute of Oncology/Bellvitge Hospital experience. <i>Clin Transl Oncol</i> 2009; 11(7): 470-478. | –                                       | Eingeschlossen                                | –  |
| 57. Hall JD, Boyd JC, Lippert MC, Theodorescu D. Why patients choose prostatectomy or brachytherapy for localized prostate cancer: results of a descriptive survey. <i>Urology</i> 2003; 61(2): 402-407.  | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp:<br>Review)    |
| 58. Hashine K, Kusuhara Y, Miura N, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M. Health-related quality of life using SF-8 and EPIC questionnaires after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2009; 39(8): 502-508.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –  |
| 59. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev VB et al. Guidelines on prostate cancer [online]. 03.2007 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf">http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/07_Prostate_Cancer_2007.pdf</a> .    | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp:<br>Leitlinie) |
| 60. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD et al. Guidelines on prostate cancer [online]. 03.2009 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf">http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf</a> .  | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp:<br>Leitlinie) |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel)     | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)       |
|---|---|---|------------------------------------|
| 61. Henderson A, Laing RW, Langley SE. Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review. Eur Urol 2004; 45(2): 134-141.   | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp: Review) | –   | –                                  |
| 62. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(1): 50-56.   | –   | Eingeschlossen                                | –                                  |
| 63. Hermesse J, Biver S, Jansen N, Lenaerts E, De Patoul N, Vynckier S et al. A dosimetric selectivity intercomparison of HDR brachytherapy, IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer radiotherapy. Strahlenther Onkol 2009; 185(11): 736-742.                   | –   | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                  |
| 64. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer. Urology 2007; 70(5): 931-935.  | –   | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention) |
| 65. Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, Elliott T, Howard GC. Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(4): 982-989.                         | –   | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention) |
| 66. Hinnen KA, Battermann JJ, Van Roermund JG, Moerland MA, Jurgenliemk-Schulz IM, Frank SJ et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(5): 1433-1438. | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                  |
| 67. Hinnen KA, Moerland MA, Battermann JJ, Van Roermund JG, Monnikhof EM, Jurgenliemk-Schulz IM et al. Loose seeds versus stranded seeds in I-125 prostate brachytherapy: differences in clinical outcome. Radiother Oncol 2010; 96(1): 30-33.                          | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                  |
| 68. Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(1): 16-22.                         | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                  |
| 69. Holmboe ES, Concato J. Treatment decisions for localized prostate cancer: asking men what's important. J Gen Intern Med 2000; 15(10): 694-701.  | Titel-/Abstrakt: E4<br>(Endpunkt)           | –   | –                                  |
| 70. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. Radiother Oncol                   | –   | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                  |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel)       | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)           |
|---|---|---|--|
| 2007; 84(2): 114-120.   |   |   |  |
| 71. Hoskin PJ, Venselaar J. Prostate brachytherapy in Europe: growth, practice and guidelines. <i>Radiother Oncol</i> 2007; 83(1): 1-2.   | –   | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studententyp: Review) | –                                      |
| 72. Huang GJ, Sadetsky N, Penson DF. Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup. <i>J Urol</i> 2010; 183(6): 2206-2212.   | –   | Eingeschlossen                                | –                                      |
| 73. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kraywinkel K. Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2010. URL: <a href="http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf">http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/KID2010.pdf</a> .   | –   | –   | Volltext: E5<br>(Studententyp: Review) |
| 74. Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2002; 52(3): 681-693.  | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studententyp: Review) | –   | –                                      |
| 75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag N04-02 [online]. 17.01.2007 [Zugriff: 17.07.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 15). URL: <a href="http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf">http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf</a> . | –   | –   | Volltext: E5<br>(Studententyp: Review) |
| 76. Jabbari S, Weinberg VK, Shinohara K, Speight JL, Gottschalk AR, Hsu IC et al. Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 76(1): 36-42.   | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |
| 77. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, McKenzie M, Pai H et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 73(4): 1023-1032.   | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |
| 78. Khaksar SJ, Laing RW, Henderson A, Sooriakumaran P, Lovell D, Langley SE. Biochemical (prostate-specific antigen) relapse-free survival and toxicity after 125I low-dose-rate prostate brachytherapy. <i>BJU Int</i> 2006; 98(6): 1210-1215.  | –   | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –                                      |

| <b>Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)</b>   | <b>Abschlussbericht N04-02 (38 Artikel)</b> | <b>Rapid Report N10-01 (91 Artikel)</b>  | <b>Kein Bericht (54 Artikel)</b>    |
|---|---|--|-------------------------------------|
| 79. Khuntia D, Reddy CA, Mahadevan A, Klein EA, Kupelian PA. Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? <i>Cancer</i> 2004; 100(6): 1283-1292.  | –   | –  | Volltext: E2 (Prüfintervention)     |
| 80. Klein EA, Ciezki J, Kupelian PA, Mahadevan A. Outcomes for intermediate risk prostate cancer: are there advantages for surgery, external radiation, or brachytherapy? <i>Urol Oncol</i> 2009; 27(1): 67-71.   | –   | Titel-/Abstrakt: E5 (Studientyp: Review) | –                                   |
| 81. Klotz L. Active surveillance for favorable risk prostate cancer: rationale, risks, and results. <i>Urol Oncol</i> 2007; 25(6): 505-509.   | –   | Titel-/Abstrakt: E2 (Prüfintervention)   | –                                   |
| 82. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2010; 28(1): 126-131.   | –   | –  | Volltext: E2 (Prüfintervention)     |
| 83. Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003; 57(3): 645-653.  | Volltext: E3 (Vergleichsbehandlung)         | –  | –                                   |
| 84. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, De la Rosette JJ et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. <i>Radiother Oncol</i> 2005; 74(2): 137-148.   | Titel-/Abstrakt: E5 (Studientyp: Leitlinie) | –  | –                                   |
| 85. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003; 57(4): 915-928.   | Titel-/Abstrakt: E2 (Prüfintervention)      | –  | –                                   |
| 86. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 70(1): 67-74.  | –   | –  | Volltext: E2 (Prüfintervention)     |
| 87. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2005; 61(2): 415-419. | –   | –  | Volltext: E3 (Vergleichsbehandlung) |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel)       | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)            |
|---|---|---|---|
| 88. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(1): 25-33. | Eingeschlossen                                | –   | –                                       |
| 89. Kwok Y, DiBiase SJ, Amin PP, Naslund M, Sklar G, Jacobs SC. Risk group stratification in patients undergoing permanent 125I prostate brachytherapy as monotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(3): 588-594.   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   | –                                       |
| 90. Lee WR, DeGuzman AF, Bare RL, Marshall MG, McCullough DL. Postimplant analysis of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy: evidence for a learning curve in the first year at a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(1): 83-88.  | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   | –                                       |
| 91. Lesperance RN, Kjorstadt RJ, Halligan JB, Steele SR. Colorectal complications of external beam radiation versus brachytherapy for prostate cancer. Am J Surg 2008; 195(5): 616-620.   | –   | Eingeschlossen                                | –                                       |
| 92. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol 2010; 183(5): 1822-1828.   | –   | Eingeschlossen                                | –                                       |
| 93. Mantz CA, Fernandez E, Zucker I, Harrison S. A phase II trial of varian trilogly-based SBRT for low-risk prostate cancer: report of early toxicity and diseases control outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(3 Suppl): S326.   | –   | –   | Volltext: E5<br>(Studentyp<br>Abstrakt) |
| 94. Martin AG, Roy J, Beaulieu L, Pouliot J, Harel F, Vigneault E. Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: a 12-year Canadian experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(2): 334-341.   | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                       |
| 95. Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D et al. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. J Urol 2003; 169(3): 974-979.  | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   | –                                       |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel)       | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)       |
|---|---|---|------------------------------------|
| 96. Masucci GL, Donath D, Tetreault-Laflamme A, Carrier JF, Hervieux Y, Larouche RX et al. Comparison between high and low source activity seeds for I-125 permanent seed prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78(3): 781-786.  | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                  |
| 97. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Is brachytherapy comparable with radical prostatectomy and external-beam radiation for clinically localized prostate cancer? Tech Urol 2001; 7(1): 12-19.  | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp: Review)   | –   | –                                  |
| 98. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Adamovich E. Monotherapeutic brachytherapy for clinically organ-confined prostate cancer. W V Med J 2005; 101(4): 168-171.   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   | –                                  |
| 99. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(3): 669-677.  | –   | Eingeschlossen                                | –                                  |
| 100. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56(2): 454-461.   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   | –                                  |
| 101. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61(1): 32-43.   | Titel-/Abstrakt: E4<br>(Endpunkt)             | –   | –                                  |
| 102. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. J Urol 2003; 169(5): 1643-1652.   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   | –                                  |
| 103. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. J Urol 1995; 154(6): 2144-2148.  | Volltext: E5 Studientyp:<br>Review)           | –   | –                                  |
| 104. Misrai V, Roupret M, Chartier-Kastler E, Comperat E, Renard-Penna R, Haertig A et al. Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer. World J Urol 2008; 26(5): 481-485.  | –   | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention) |
| 105. Moerland MA, Van Deursen MJ, Elias SG, Van Vulpen M, Jurgensliemk-Schulz IM, Battermann JJ. Decline of dose coverage between intraoperative planning and post implant dosimetry for I-125 permanent prostate brachytherapy: comparison between loose and stranded seed implants. Radiother Oncol 2009; 91(2): 202-206. | –   | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                  |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)   | Abschlussbericht N04-02 (38 Artikel)       | Rapid Report N10-01 (91 Artikel)           | Kein Bericht (54 Artikel)          |
|--|--|--|------------------------------------|
| 106. Morris WJ, Keyes M, Palma D, Spadinger I, McKenzie MR, Agranovich A et al. Population-based study of biochemical and survival outcomes after permanent 125I brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. <i>Urology</i> 2009; 73(4): 860-865.  | –  | Titel-/Abstrakt: E2 (Prüfintervention)     | –                                  |
| 107. Moule RN, Hoskin PJ. Non-surgical treatment of localised prostate cancer. <i>Surg Oncol</i> 2009; 18(3): 255-267.   | –  | –  | Volltext: E5 (Studientyp: Review)  |
| 108. Moyad MA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Kurko B et al. Statins, especially atorvastatin, may favorably influence clinical presentation and biochemical progression-free survival after brachytherapy for clinically localized prostate cancer. <i>Urology</i> 2005; 66(6): 1150-1154.                | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung) | –  | –                                  |
| 109. Naderi N, Van Beek J. Transperineal permanent brachytherapy of localised prostate cancer. <i>Eur Urol Suppl</i> 2008; 7(12): 732-741.   | –  | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung) | –                                  |
| 110. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1999; 44(4): 789-799.  | Volltext: E5 Studientyp: Leitlinie)        | –  | –                                  |
| 111. Naji S, Duberge T, Boher J, Bladou F, Resbeut M, Gravis G et al. Prostate brachytherapy with iodine 125 implants in patients with intermediate risk prostate cancer: a highly efficient treatment when compared with high dose external beam radiotherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 75(3 Suppl): S314. | –  | –  | Volltext: E5 (Studientyp Abstrakt) |
| 112. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S et al. Predictors of prostate cancer-specific mortality in elderly men with intermediate-risk prostate cancer treated with brachytherapy with or without external beam radiation therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 77(1): 147-152. | –  | Titel-/Abstrakt: E4 (Endpunkt)             | –                                  |
| 113. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 02.2008 [Zugriff: 19.07.2010]. (NICE clinical guideline; Band 58). URL: <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58NICEGuideline.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58NICEGuideline.pdf</a> . | –  | –  | Volltext: E5 (Studientyp: Review)  |
| 114. Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, Alexander BM, Roehl KA, Loeb S et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy for prevalent versus incident cases of prostate cancer: implications for management. <i>Cancer</i> 2008; 113(11): 3146-3152.  | –  | –  | Volltext: E2 (Prüfintervention)    |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)            |
|---|---|---|---|
| 115. Nobes JP, Wells IG, Khaksar SJ, Money-Kyrle JF, Laing RW, Langley SE. Biochemical relapse-free survival in 400 patients treated with I-125 prostate brachytherapy: the Guildford experience. Prostate Cancer Prostatic Dis 2009; 12(1): 61-66.   | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                       |
| 116. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Kuba M, Pearson SD. Management options for low-risk prostate cancer: a report on comparative effectiveness and value [online]. 12.2009 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&amp;task=doc_download&amp;gid=99">http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&amp;task=doc_download&amp;gid=99</a> .                       | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp:<br>Review) |
| 117. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Pearson SD. Active surveillance and radical prostatectomy for the management of low-risk, clinically localized prostate cancer [online]. 11.09.2009 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&amp;task=doc_download&amp;gid=76">http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&amp;task=doc_download&amp;gid=76</a> .          | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 118. Ollendorf DA, Hayes J, McMahon P, Pearson SD, Kuba M, Tramontano A. Brachytherapy and proton beam therapy for treatment of clinically localized, low-risk prostate cancer [online]. 22.12.2008 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&amp;task=doc_download&amp;gid=42">http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&amp;task=doc_download&amp;gid=42</a> . | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)      |
| 119. Peters CA, Stock RG, Blacksbury SR, Stone NN. Effect of family history on outcomes in patients treated with definitive brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(1): 24-29.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                       |
| 120. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 2007; 177(1): 123-127.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                       |
| 121. Pickles T, Keyes M, Morris WJ. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(1): 43-49.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                       |
| 122. Pinkawa M, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Borchers H, Jakse G et al. Evaluation of source displacement and dose-volume changes after permanent prostate brachytherapy with stranded seeds. Radiother Oncol 2007; 84(2): 190-196.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                       |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)           |
|---|---|---|--|
| 123. Pinkawa M, Asadpour B, Piroth MD, Gagel B, Nussen S, Kehl M et al. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer: a matched-pair comparison. <i>Radiother Oncol</i> 2009; 91(2): 225-231.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –                                      |
| 124. Pollack A, Hanlon A, Horwitz EM, Feigenberg S, Uzzo RG, Price RA. Radiation therapy dose escalation for prostate cancer: a rationale for IMRT. <i>World J Urol</i> 2003; 21(4): 200-208.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                      |
| 125. Polo A, Salembier C, Venselaar J, Hoskin P. Review of intraoperative imaging and planning techniques in permanent seed prostate brachytherapy. <i>Radiother Oncol</i> 2010; 94(1): 12-23.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |
| 126. Potter R. Image-guided brachytherapy sets benchmarks in advanced radiotherapy. <i>Radiother Oncol</i> 2009; 91(2): 141-146.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |
| 127. Potters L, Fearn P, Kattan MW. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. <i>Brachytherapy</i> 2002; 1(1): 36-41.  | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –   | –                                      |
| 128. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. <i>Radiother Oncol</i> 2004; 71(1): 29-33.  | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studentyp:<br>Review) |
| 129. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. <i>J Urol</i> 2005; 173(5): 1562-1566.  | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –   | –                                      |
| 130. Potters L, Roach M III, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 76(4): 1061-1065.                                 | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                      |
| 131. Prada PJ, Fernandez J, Martinez AA, De la Rúa A, Gonzalez JM, Fernandez JM et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 69(1): 95-102. | –                                       | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                      |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)   | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel)    | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)        | Kein Bericht<br>(54 Artikel)           |
|--|--|--|--|
| 132. Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, Fernandez J, Jimenez I, Amon J et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. <i>BJU Int</i> 2010; 106(1): 32-36.   | –  | Eingeschlossen                             | –                                      |
| 133. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester J, Hoak DC et al. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. <i>Semin Surg Oncol</i> 1997; 13(6): 438-443.   | Volltext: E5 (Studententyp Review)         | –  | –                                      |
| 134. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. <i>Cancer</i> 1997; 80(3): 442-453.  | Volltext: E3 (Vergleichsbehandlung)        | –  | –                                      |
| 135. Rinecker Proton Therapy Center. Erfahrungsbericht elfter Monat klinischer Betrieb RPTC: Protonen-Scanning; die Vorteile dieser neuen optimierten Bestrahlungsform für den Patienten; das Rinecker Proton Therapy Center entwickelt sich zur weltweiten Nr. 1 des Protonen-Scannings [online]. 02.2010 [Zugriff: 16.06.2010]. URL: <a href="http://www.rptc.de/de/allgemein-seiten/news/news/gobackpage/1/article/erfahrungsbericht-elfter-monat-klinischer-betrieb-rptc-februar-10.html">http://www.rptc.de/de/allgemein-seiten/news/news/gobackpage/1/article/erfahrungsbericht-elfter-monat-klinischer-betrieb-rptc-februar-10.html</a> . | –  | –  | Volltext: E2 (Prüfintervention)        |
| 136. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006; 65(4): 965-974.   | –  | –  | Volltext: E5 (Studententyp: Leitlinie) |
| 137. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 54(4): 1063-1068.   | Titel-/Abstrakt: E5 (Studententyp: Review) | –  | –                                      |
| 138. Roeloffzen EM, Hinnen KA, Battermann JJ, Monninkhof EM, Van Roermund JG, Van Gellekom MP et al. The impact of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy on health-related quality of life. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 77(5): 1322-1328.  | –  | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung) | –                                      |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)            | Kein Bericht<br>(54 Artikel)       |
|---|---|--|------------------------------------|
| 139. Roeloffzen EM, Lips IM, Van Gellekom MP, Van Roermund J, Frank SJ, Battermann JJ et al. Health-related quality of life up to six years after 125I brachytherapy for early-stage prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(4): 1054-1060.                        | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –                                  |
| 140. Rossi CJ. Conformal proton beam radiation therapy for prostate cancer. Community Oncol 2007; 4(4): 235-240.  | –                                       | –  | Volltext: E2<br>(Prüfintervention) |
| 141. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, Cummins-Holder C, Landon A, Crook J. Sequential comparison of seed loss and prostate dosimetry of stranded seeds with loose seeds in 125I permanent implant for low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(1): 61-68. | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –                                  |
| 142. Saibishkumar EP, Borg J, Yeung I, Cummins-Holder C, Landon A, Crook JM. Loose seeds vs. stranded seeds: a comparison of critical organ dosimetry and acute toxicity in 125I permanent implant for low-risk prostate cancer. Brachytherapy 2008; 7(2): 200-205.               | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –                                  |
| 143. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol 2007; 83(1): 3-10.                   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp: Leitlinie) | –                                  |
| 144. Shapiro EY, Rais-Bahrami S, Morgenstern C, Napolitano B, Richstone L, Potters L. Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy. J Urol 2009; 181(4): 1665-1671.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E4<br>(Endpunkt)              | –                                  |
| 145. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. Brachytherapy 2005; 4(1): 34-44.                | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –  | –                                  |
| 146. Solan AN, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. There is no correlation between erectile dysfunction and dose to penile bulb and neurovascular bundles following real-time low-dose-rate prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(5): 1468-1474.            | –                                       | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)         | –                                  |

| <b>Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)</b>  | <b>Abschlussbericht N04-02<br/>(38 Artikel)</b> | <b>Rapid Report N10-01<br/>(91 Artikel)</b>   | <b>Kein Bericht<br/>(54 Artikel)</b> |
|--|---|---|--------------------------------------|
| 147. Steggerda MJ, Van der Poel HG, Moonen LMF. Predicting Urinary Morbidity after Brachytherapy of Localized Prostate Cancer. Eur Urol Suppl 2008; 7(12): 723-731.  | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                    |
| 148. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64(3): 810-816.   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)          | –   | –                                    |
| 149. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M et al. Customized dose prescription for permanent prostate brachytherapy: insights from a multicenter analysis of dosimetry outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(5): 1472-1477.   | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                    |
| 150. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M et al. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(2): 341-346. | –   | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –                                    |
| 151. Stone NN, Stock RG. Permanent seed implantation for localized adenocarcinoma of the prostate. Curr Urol Rep 2002; 3(3): 201-206.  | Titel-/Abstrakt: E5<br>(Studientyp: Review)     | –   | –                                    |
| 152. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. Urology 2007; 69(2): 338-342.  | –   | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –                                    |
| 153. Stone NN, Stock RG, Cesaretti JA, Unger P. Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(2): 355-360.  | –   | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –                                    |
| 154. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. J Urol 2005; 173(3): 803-807.  | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)          | –   | –                                    |
| 155. Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2009; 91(2): 232-236.   | –   | Titel-/Abstrakt: E2<br>(Prüfintervention)     | –                                    |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)  | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)              |
|---|---|---|---|
| 156. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57(4): 944-952.  | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung)  | –   | –   |
| 157. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF III, Skoglund S et al. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy: Seattle experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(1): 57-64.  | –                                       | Volltext: E4 (Endpunkt)                       | –   |
| 158. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(3): 639-648.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   |
| 159. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(2): 349-354.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   |
| 160. Thames HD, Kuban DA, DeSilvio ML, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA et al. Increasing external beam dose for T1-T2 prostate cancer: effect on risk groups. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65(4): 975-981.   | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)        |
| 161. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007; 177(6): 2106-2131.  | –                                       | Volltext: E5<br>(Studientyp: Leitlinie)       | –   |
| 162. Thompson I, Trasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update [online]. 2007 [Zugriff: 19.07.2010]. URL: <a href="http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf">http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf</a> . | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studientyp<br>Leitlinie) |
| 163. Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. Cancer 2006; 107(10): 2392-2400.  | –                                       | Eingeschlossen                                | –   |

| <b>Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)</b>   | <b>Abschlussbericht N04-02 (38 Artikel)</b> | <b>Rapid Report N10-01 (91 Artikel)</b>    | <b>Kein Bericht (54 Artikel)</b>  |
|---|---|--|-----------------------------------|
| 164. Van den Bergh RC, Vasarainen H, Van der Poel HG, Vis-Maters JJ, Rietbergen JB, Pickles T et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. <i>BJU Int</i> 2010; 105(7): 956-962.                | –   | Titel-/Abstrakt: E2 (Prüfintervention)     | –                                 |
| 165. Van Gellekom MP, Moerland MA, Van Vulpen M, Wijrdeman HK, Battermann JJ. Quality of life of patients after permanent prostate brachytherapy in relation to dosimetry. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2005; 63(3): 772-780.  | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung)  | –  | –                                 |
| 166. Vigneri P, Herati AS, Potters L. The second decade of prostate brachytherapy: evidence and cost based outcomes. <i>Urol Oncol</i> 2010; 28(1): 86-90.  | –   | Titel-/Abstrakt: E5 (Studientyp: Review)   | –                                 |
| 167. Vordermark D, Noe M, Markert K, Wulf J, Muller G, Bratengeier K et al. Prospective evaluation of quality of life after permanent prostate brachytherapy with I-125: importance of baseline symptoms and of prostate-V150. <i>Radiother Oncol</i> 2009; 91(2): 217-224.       | –   | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung) | –                                 |
| 168. Weight CJ, Reuther AM, Gunn PW, Zippe CR, Dhar NB, Klein EA. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer. <i>Urology</i> 2008; 71(1): 141-145. | –   | –  | Volltext: E2 (Prüfintervention)   |
| 169. Wilson LS, Tesoro R, Elkin EP, Sadetsky N, Broering JM, Latini DM et al. Cumulative cost pattern comparison of prostate cancer treatments. <i>Cancer</i> 2007; 109(3): 518-527.  | –   | –  | Volltext: E5 (Studientyp: Review) |
| 170. Wust P, Postrach J, Kahmann F, Henkel T, Graf R, Cho CH et al. Postimplantation analysis enables improvement of dose-volume histograms and reduction of toxicity for permanent seed implantation. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 71(1): 28-35.                    | –   | Titel-/Abstrakt: E3 (Vergleichsbehandlung) | –                                 |
| 171. Wust P, Von Borczyskowski DW, Henkel T, Rosner C, Graf R, Tilly W et al. Clinical and physical determinants for toxicity of 125-I seed prostate brachytherapy. <i>Radiother Oncol</i> 2004; 73(1): 39-48.  | Volltext: E3 (Vergleichsbehandlung)         | –  | –                                 |
| 172. Yu Y, Anderson LL, Li Z, Mellenberg DE, Nath R, Schell MC et al. Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group no. 64. <i>Med Phys</i> 1999; 26(10): 2054-2076.                                     | Titel-/Abstrakt: E5 (Studientyp: Review)    | –  | –                                 |

| Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)   | Abschlussbericht N04-02<br>(38 Artikel) | Rapid Report N10-01<br>(91 Artikel)           | Kein Bericht<br>(54 Artikel)                |
|--|---|---|---|
| 173. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2006; 176(4 Pt 1): 1415-1419.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)          |
| 174. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001; 166(3): 876-881.  | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)          |
| 175. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(2): 327-333.                                       | –                                       | Eingeschlossen                                | –   |
| 176. Zelefsky MJ, Marion C, Fuks Z, Leibel SA. Improved biochemical disease-free survival of men younger than 60 years with prostate cancer treated with high dose conformal external beam radiotherapy. J Urol 2003; 170(5): 1828-1832.   | –                                       | –   | Volltext: E2<br>(Prüfintervention)          |
| 177. Zelefsky MJ, Worman M, Cohen GN, Pei X, Kollmeier M, Yamada J et al. Real-time intraoperative computed tomography assessment of quality of permanent interstitial seed implantation for prostate cancer. Urology 2010; 76(5): 1138-1142.  | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   |
| 178. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, Sharma N, Shippy AM, Fridman D et al. Intraoperative real-time planned conformal prostate brachytherapy: post-implantation dosimetric outcome and clinical implications. Radiother Oncol 2007; 84(2): 185-189.   | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   |
| 179. Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen GN, Shippy A, Chan H, Fridman D et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(1): 65-70.                        | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   |
| 180. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(4): 1028-1033. | –                                       | Titel-/Abstrakt: E3<br>(Vergleichsbehandlung) | –   |
| 181. Zelefsky MJ, Yamada Y, Hunt M, Cohen GN, Shippy AM, Zaider M. Comparison of 7-year outcomes between LDR brachytherapy and high dose IMRT for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(3 Suppl): S178.                                      | –                                       | –   | Volltext: E5<br>(Studententyp:<br>Abstrakt) |

| <b>Artikel aus Stellungnahmen an den G-BA (183 Artikel)</b>   | <b>Abschlussbericht N04-02<br/>(38 Artikel)</b> | <b>Rapid Report N10-01<br/>(91 Artikel)</b> | <b>Kein Bericht<br/>(54 Artikel)</b>   |
|---|---|---|--|
| 182. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294(10): 1233-1239. | –   | –   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung) |
| 183. Zwahlen DR, Smith R, Andrianopoulos N, Matheson B, Royce P, Millar JL. Prostate-specific antigen bounce after permanent iodine-125 prostate brachytherapy: an Australian analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 06.04.2010 [Epub ahead of print].                          | –   | –   | Volltext: E3<br>(Vergleichsbehandlung) |

**Anhang I: Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte des externen Reviewers**

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte des externen Reviewers dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben anhand des *Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte*. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externes Review**

| <b>Name</b>                    | <b>Frage 1</b> | <b>Frage 2</b> | <b>Frage 3</b> | <b>Frage 4</b> | <b>Frage 5</b> | <b>Frage 6</b> |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Pinkawa, Michael, PD, Dr. med. | nein           | nein           | nein           | nein           | nein           | nein           |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

*Frage 4:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

---

<sup>1</sup> Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.