

Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Ein Health Technology
Assessment der
Bundesärztekammer
und der
Kassenärztlichen
Bundesvereinigung



29.10.2005

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

Herr M. Brüggemann (Bundesärztkammer)
Herr D. Horenkamp, M.Sc. (Kassenärztliche Bundesvereinigung)
Frau Dr. med. R. Klakow-Franck, M.A. (Bundesärztekammer)
Frau D. Koch (Kassenärztliche Bundesvereinigung)
Herr Dr. med. P. Rheinberger (Kassenärztliche Bundesvereinigung)
Herr Dr. med. R. Schiffner (Kassenärztliche Bundesvereinigung)
Herr Dr. med. H. Wetzel, M.Sc. (Bundesärztekammer)
Herr Dr. rer. nat. U. Zorn, MPH (Bundesärztekammer)

Internes Peer Review / Fachliche Beratung (in alphabetischer Reihenfolge):

Frau Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic (Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universität Marburg)
Herr PD Dr. med. O. Hakenberg (Klinik und Poliklinik für Urologie, Technische Universität Dresden)

Externes Peer Review (in alphabetischer Reihenfolge):

Herr Prof. Dr. med. M.J. Eble (Klinik für Strahlentherapie, Universität Aachen)
Herr Prof. Dr. rer. nat. W. Lehmacher (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Universität Köln)
Herr Prof. Dr. med. H. Riedmiller (Urologische Klinik und Poliklinik, Universität Würzburg)

Abschluss der inhaltlichen Bearbeitung:	15.06.2005
Abschluss des Peer Review:	07.10.2005
Verabschiedung im Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung	26.09.2005
Verabschiedung im Vorstand der Bundesärztekammer	28.10.2005

Bundesärztekammer
Dezernat 3 und 4
Herbert-Lewin-Platz 2 / Wegelystraße
10623 Berlin
Tel.: 030 / 40 04 - 0
Veröffentlichung dieses HTA: www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/index.html

Kassenärztliche Bundesvereinigung
Dezernat 1 "Nutzenbewertung (HTA) ärztlicher Leistungen"
Herbert-Lewin-Platz 2 / Wegelystraße
10623 Berlin
Tel.: 030 / 40 05 - 0
Veröffentlichung dieses HTA: www.kbv.de/hta

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	6
2	Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen.....	8
2.1.	Abbildungsverzeichnis	14
3	Fragestellung	15
4	Methodik	15
4.1.	Informationsgewinnung	16
4.2.	Veröffentlichung / Stellungnahmen / Fragenkatalog	18
4.3.	Informationsauswahl, -auswertung und -bewertung.....	20
4.3.1	Recherche und Informationsauswahl	20
4.3.2	Informationsauswertung und -bewertung	22
4.4.	Peer Review.....	24
4.5.	Freigabe des HTA-Berichtes.....	25
5	Krankheitsbild lokal begrenztes Prostata-Ca	26
5.1.	Klassifikation; Histopathologie und Stadieneinteilung	26
5.2.	Klinische Symptomatik und Diagnostik	29
5.3.	Epidemiologie und Risikofaktoren.....	30
5.4.	Verlaufs- und Versorgungsaspekte sowie Krankheits- und Behandlungskosten	32
5.5.	Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Anmerkungen zum evidenzbasierten Evaluationsstand des therapeutischen Nutzens.....	37
5.5.1	Radikale Prostatektomie	38
5.5.2	Externe [oder perkutane] Strahlentherapie, EBRT	40
5.5.3	Weitere Optionen: Antiandrogene Hormontherapie, Chemotherapie	44
5.6.	Outcomeparameter und Endpunkte	45
6	Brachytherapie.....	52
6.1.	Verfahrensbeschreibung.....	52
6.1.1	Einleitung	52
6.1.2	Wirkprinzip der Brachytherapie	53
6.1.3	LDR versus HDR-Brachytherapie.....	53
6.1.4	Vorbereitung der Seed-Implantation.....	54
6.1.5	Vorbestrahlungsplan	55
6.1.6	Pre-Planning-Methode	56
6.1.7	Online-Planung	57
6.1.8	Aufbau der Seeds.....	59
6.1.9	Verteilung der Seeds.....	60
6.1.10	Durchführung der Seed-Implantation	60
6.1.11	Behandlungsform: stationär oder ambulant.....	61
6.1.12	Grundlagen der Dosimetrie	62
6.1.13	Dosimetrische Parameter.....	63
6.1.14	Nachplanung zur Qualitätskontrolle.....	65
6.1.15	Nachimplantation von Seeds.....	66
6.2.	Zulassungsproblematik und zugelassene Indikation	67
6.3.	Leistungsrechtlicher Status.....	67
6.4.	Strahlenschutzrechtliche Bestimmungen	68
7	Datenlage zum therapeutischen Nutzen	70

7.1.	HTA-Berichte	70
7.2.	Leitlinien / Konsensuspapiere	75
7.3	MDK-Gutachten	81
7.4	Stellungnahmen	82
7.5	Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen (Primärliteratur).....	84
7.6	Auswertung der Primärliteratur zum therapeutischen Nutzen	87
7.7	Zusammenfassende Bewertung der Primärliteratur zum therapeutischen Nutzen.....	90
8	Datenlage zu Nebenwirkungen und Lebensqualität	92
8.1	Auswertung einzelner wissenschaftlicher Publikationen zu Nebenwirkungen und Lebensqualität.....	92
8.1.1	Seed-Dislokationen	95
8.1.2	Rektale Nebenwirkungen	100
8.1.3	Urethrale Nebenwirkungen.....	114
8.1.4	Erektile Dysfunktion.....	143
8.1.5	Nebenwirkungen bei Patienten mit besonderen Charakteristika	155
8.1.6	Sonstige Nebenwirkungen	158
8.1.7	Lebensqualität im Allgemeinen	161
8.2	Zusammenfassung zu Nebenwirkungen der PBT	168
9	Diskussion.....	171
9.1	Synoptische Bewertung der Evidenzlage.....	171
9.1.1	Evidenzlage zur Wirksamkeit	171
9.1.2	Evidenzlage zu Verträglichkeit, Sicherheit und Lebensqualität	175
9.1.3	Generalisierbarkeit	177
10	Zusammenfassung	178
10.1	Fazit	178
10.2	Empfehlungen.....	180
11	Anhang.....	183
11.1	Literatur.....	183
11.1.1	Literaturrecherche	183
11.1.2	Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 15.06.2005	191
11.2	Screening-Kriterien	227
11.2.1	Vorab-Screening Primärliteratur	227
11.2.2	1. Screening Primärliteratur.....	228
11.2.3	2. Screening Primärliteratur.....	231
11.2.4	3. Screening Primärliteratur zu Nebenwirkungen	233
11.2.5	Screening HTAs	234
11.3	Methodische Filterkriterien zur Auswahl von Leitlinien.....	236
11.4	Konsentierete Auswertungsbögen der Arbeitsgruppe	238
11.5	Evidenz-Klassifizierung von Unterlagen gemäß § 18 (Abs. 3) der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA.....	240
11.6	Abstufung von Empfehlungen nach SIGN50 (SIGN Grading System).....	241
11.7	Einzelauswertungen der Primärstudien zum therapeutischen Nutzen	242
11.7.1	Langauswertungen der Primärstudien.....	243
11.7.2	Kurzauswertungen der Primärstudien	253
11.8	Auswertungen der HTA-Berichte	310
11.9	Auswertungen der Leitlinien.....	351
11.10	Synopse der Stellungnahmen zur Brachytherapie	369
11.11	Auswertung der MDK-Gutachten	383

11.12 Grading-Scores nach Gleason, nach WHO sowie nach DGU.....	393
11.13 Nomogramme zur Prognoseabschätzung und Therapieauswahl.....	396
11.14 Anlage zu den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen	401
11.15 RTOG-Klassifikation.....	403
11.16 Anfrage an das BfArM vom 03.06.2004	404
11.17 Antwort des BfArM vom 29.07.2004	405
11.18 Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt vom 24.05.2002.....	406
11.19 Fragenkatalog	407
11.20 Folien zum Assessment.....	410

1 Abstract

Mit Beschluss vom 26.04.2002 beauftragten die Vorstände von Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung ihre gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe, eine Bewertung des gegenwärtigen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Thema der permanenten interstitiellen Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom vorzunehmen. Die Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bekanntmachungsteil des Deutschen Ärzteblatts erfolgte am 24.05.2002.

Unter Einbeziehung der nach Bekanntmachung des Beratungsthemas eingereichten Sachverständigenstellungen und auf Basis einer umfassenden Recherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur lassen sich die wichtigsten Ergebnisse dieses Assessments wie folgt zusammenfassen:

Bei der permanenten interstitiellen Brachytherapie handelt es sich um eine Low-Dose-Brachytherapie, bei der radioaktive Strahlenquellen (^{125}Jod oder $^{103}\text{Palladium}$) in Form von Seeds über Hohlnadeln zum dauerhaften Verbleib in das Prostata-Gewebe eingebracht werden. Als organerhaltendes minimal-invasives radiotherapeutisches Verfahren hat die permanente interstitielle Brachytherapie eine zunehmende praktische Bedeutung bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms neben der radikalen Prostatektomie und anderen strahlentherapeutischen Verfahren erlangt. Die in den vergangenen Jahren insbesondere in skandinavischen Ländern diskutierte Option des sog. „watchful waiting“ (kontrolliertes Zuwarten) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit günstigen Prognosefaktoren ist in Deutschland nur von untergeordneter Bedeutung.

Kurzzusammenfassung des gemeinsamen Assessments der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

Anders als für die radikale Prostatektomie wurde bislang für die permanente interstitielle Brachytherapie kein Wirksamkeitsnachweis durch prospektive, randomisierte Studien mit adäquaten Kontrollbedingungen und über eine hinreichend lange Nachbeobachtungsdauer erbracht. Die Einschätzung des therapeutischen Nutzens der permanenten interstitiellen Brachytherapie im Vergleich zu anderen Therapieoptionen basiert auf umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien. Hierin fanden sich keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen permanenter interstitieller Brachytherapie, externer Strahlentherapie und radikaler Prostatektomie im Hinblick auf den PSA-basierten Surrogat-Zielpunkt „bNED“ (biochemical no evidence of disease) bzw. im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben der Patienten.

Soweit aufgrund der derzeitigen Studienlage außerdem beurteilbar, weist die permanente interstitielle Brachytherapie

gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie keine ungünstigere Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation auf. Zu den Aspekten Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität liegen prospektive Studien im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen vor, die allerdings jeweils methodische Einschränkungen aufweisen. Vorbehaltlich dieser Einschränkungen können für die permanente interstitielle Brachytherapie jedoch mögliche Vorteile im Hinblick auf den Erhalt der Potenz und der Urinkontinenz festgehalten werden. Mögliche Nachteile im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen bestehen hinsichtlich rektaler Nebenwirkungen und im Hinblick auf urethrale Nebenwirkungen, die Miktionserschwerung nach permanenter interstitieller Brachytherapie ist jedoch in der Regel innerhalb eines Jahres nach Therapie rückläufig.

Um den therapeutischen Nutzen der permanenten interstitiellen Brachytherapie noch besser abschätzen zu können, wären prinzipiell prospektive, randomisierte klinische Vergleichsuntersuchungen zu Wirksamkeit, unerwünschten Effekten und Lebensqualität mit hinreichend langer Nachbeobachtungsdauer von zehn und mehr Jahren nötig. Die Erfahrungen mit der diesbezüglichen angloamerikanischen SPIRIT-Studie zeigen jedoch, dass solche prospektiven Vergleichsuntersuchungen derzeit faktisch undurchführbar sind. Auf Grundlage der derzeit verfügbaren, qualitativ besten Evidenz und sorgfältiger Abwägung der Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation ist die HTA-Arbeitsgruppe zu der Schlussfolgerung gelangt, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Therapie der Wahl dann in Betracht gezogen werden kann, wenn es sich um Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und günstigen Risikofaktoren handelt, und wenn die evidenzbasiert prioritär einzustufende radikale Prostatektomie als Therapiemaßnahme nicht vorgenommen werden kann (z. B. wegen vorhandener Kontraindikation) oder soll (z. B. aufgrund der Präferenzen des Patienten).

Nach Abschluss des Peer Reviews durch vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer benannte Fachexperten wurden die Ergebnisse dieses Assessments am 26.09.2005 im Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und am 28.10.2005 im Vorstand der Bundesärztekammer vorgetragen. Beide Vorstände haben das Assessment zustimmend zur Kenntnis genommen und ohne Änderungen zur Veröffentlichung freigegeben.

Vorabbemerkung:

In diesem HTA wird der Ausdruck „permanente interstitielle Brachytherapie“ abgekürzt mit PBT wiedergegeben.

2 Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen

Manche Abkürzungen werden in der gesichteten Literatur mehrdeutig verwendet.

AD	Antiandrogener Hormontherapie
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ABS	American Brachytherapy Society
ACD	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition
AETMIS (= CETS)	Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé Agency for Health Services and Technology Assessment Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec
AG Onkologie	Arbeitsgruppe des Kompetenz-Centrums Onkologie beim MDK Nordrhein Düsseldorf
AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AHT	Antiandrogene Hormontherapie
ANAES	Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante
AQS	Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA	American Urological Association (Amerikanische urologische Gesellschaft)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften
BDF	biochemical disease-free survival
bdfs	biochemical disease-free survival
BDU	Berufsverband Deutscher Urologen
BED	biological effective dose
bFFF	freedom from biochemical failure
bNED	biochemical no evidence of disease
brfs	biochemical relapse-free survival
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BT	Brachytherapie
BTVs	biologic tumor volumes
BVDSt	Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research
CASP	Kryoablation
CCOHTA	Canadian Cooperating Office for Health Technology Assessment

CEDIT	Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
CETS	s. AETMIS
CMA	Canadian Medical Association; CMA infobase
CTV	clinical target volume
cTx	klinischer Tastbefund (im Rahmen des TNM-Systems); s. auch Erläuterungen
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DFS	disease free survival
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRE	digital rectal examination
DRT	digital rektaler Tastbefund
DRU	digital rektale Untersuchung
DSH	dose-surface histogramm
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EAU	European Association of Urology Europäische urologische Gesellschaft
EBRT	external beam radiation therapy (externe Strahlentherapie)
ECE	extracapsular extension (extrakapsuläre Tumorsiedlung)
ECRI	(formerly the Emergency Care Research Institute)
ED	erektile Dysfunktion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
erMRI	endorectal coil magnetic resonance imaging
ESTRO	European Society of Therapeutic Radiation and Oncology
FFBF	freedom from biochemical failure
FFP	freedom from progression
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GS	Gleason Score
GTV	gross target volume
Gy	Gray (internationale Einheit für die adsorbierte Strahlendosis)
HDR	high-dose-rate brachytherapy
HIFU	hochintensiver focussierter Ultraschall
HRQoL	health related quality of life
HSTAT	Health Services/Technology Assessment Text
HT	Hormontherapie
HTA	Health Technology Assessment
HTx	hormonal therapy
I	Jod
iBT	interstitielle Brachytherapie
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
IMRI	intraoperative magnetic resonance imaging
INAHTA	International Network of Agencies for Health

	Technology Assessment
iPSA	initialer PSA-Wert (s. auch Erläuterungen)
IPSS	internationaler Prostatasymptom-Score (s. auch Erläuterungen „AUA-Score“)
KC Onkologie	Kompetenz-Centrum Onkologie beim MDK-Nordrhein Düsseldorf als Gemeinschaftseinrichtung des MDK und MDS
LDR	low-dose-rate brachytherapy
LQ	Lebensqualität
LUTS	lower urinary tract symptoms (s. auch Erläuterungen)
mCi	Millicurie [= 10 ⁻³ Curie]
MDK	Medizinische Dienst der Krankenversicherung
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen
MPD	mean peripheral dose
MRI	magnetic resonance imaging
MSAC	Medical Services Advisory Committee
n.a.	nicht angegeben
NCCC	National Committee On Cancer Care
NCCHTA	The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
NeLH	National Electronic Library for Health
NGC	National Guideline Clearinghouse
NIST-99	National Institute of Standards and Technology
NMRC	National Medical Research Council
NW	Nebenwirkung
QoL	quality of life
Pat.	Patienten
PBT	permanente, interstitielle Brachytherapie
Pd	Palladium
PNI	perineural invasion, perineurale Infiltration
PRFS	PSA relapse free survival
RCT	randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
RFS	relapse free survival
RITA	radiofrequency interstitial tumor ablation
RP	radikale Prostatektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SI	seed implantation
SMM	Senter for Medisinsk Metodevurdering norw, Norwegian Centre for Health Technology Assessment
TCP	tumor control probabilities
Template	perineal fixierbare Apparaturen
TG 43	Task Group 43 der AAPM
TM	treatment margine
TNM	T (Tumor); N (Nodulus); M (Metastase)

	s. auch Erläuterungen
TPSI	transperineale interstitielle Seed Implantation
TRIP	Turning Research into Practice (Datenbank)
TRUS	transrektaler Ultraschall
TSI	transperineale interstitielle Seed Implantation
TSI	transperineale Seed Implantation
TURP	transurethrale Prostataresektion

Erläuterungen zu ausgewählten, häufig verwendeten Begriffen (Erläuterungen zu anderen Fachtermini sind im laufenden Text enthalten)

Aktivität A einer radioaktiven Substanz macht eine Aussage über die Anzahl an Atomkernen, die im Mittel pro Zeiteinheit, z.B. in einer Sekunde, zerfallen. Sie wird in Becquerel (Einheitenzeichen: Bq) gemessen. Eine radioaktive Substanz besitzt dabei eine Aktivität von 1 Bq, wenn pro Sekunde im Mittel 1 Atomkern einer radioaktiven Substanz zerfällt. Eine veraltete, aber noch verwendete Maßeinheit für die Aktivität ist das Curie (Ci). Es gilt: $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$

AUA Score:

Der weit verbreitete Symptomen AUA-Score der American Urological Association (AUA) beruht auf sieben Fragen zur Häufigkeit der wichtigsten „lower urinary tract symptoms“ = LUTS (abgeschwächter Harnstrahl, unterbrochener Harnstrahl, Pressen beim Wasserlassen, Nykturie, Pollakisurie, Restharngefühl und Dranggefühl). Der AUA Score wurde unter Hinzunahme einer Frage nach der Bewertung der eigenen Lebensqualität bei Persistenz der gegenwärtigen Symptomenintensität („Quality of Life“-Index) von der BPH Konsensus Konferenz unter der Schirmherrschaft der WHO 1993 als Internationaler Prostata Symptomen Score (IPSS) zusammengefasst. Er gilt seitdem als Standard der BPH (benigne Prostatahyperplasie) -Symptomen-Scores und ist in verschiedenen Sprachen validiert worden.

CTV:

clinical target volume, umschließt Prostata und periprostatiche Regionen

D₉₀:

Dosis in Gy, die 90% der Prostata umschließt

Gleason-Grad:

histologische Einstufung des Malignitätsgrads eines Tumors nach Donald Gleason (nicht zu verwechseln mit der Gleason-Summe, die sich aus zwei Gradangaben zusammensetzt)

Gleason Score (Gleason-Summe):

histologische Einstufung des Malignitätsgrads eines Tumors: Differenzierung von histologischen Malignitätsgraden von 2 (niedrigster) bis 10 (höchster) als Summe von zwei

Gradangaben (Gleason-Grad); benannt nach dem amerikanischen Pathologen Dr. Donald Gleason

GTV:

gross target volume, Volumen der Prostata, visualisiert durch transrektalen Ultraschall

iPSA (initialer PSA-Wert):

PSA Wert zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. vor Beginn der Therapie

LDR-/HDR-Brachytherapie :

Bei der permanenten Seed-Implantation (LDR-Brachytherapie) werden Jod-125 oder Palladium-103 als Strahlenquelle verwendet, die dauerhaft in der Prostata verbleiben. Bei der temporären Seed-Implantation in Afterloadingtechnik (HDR-Brachytherapie) wird in der Regel Iridium-192 als Strahlenquelle verwendet, wobei hier die Strahlenquelle nach der Therapie wieder aus der Prostata entfernt wird. Die HDR-Brachytherapie wird meist in mehreren Sitzungen durchgeführt und in der Regel in Verbindung mit einer perkutanen Bestrahlungstherapie kombiniert. Die LDR-Brachytherapie wird beim lokal begrenztem Prostata-Ca mit low-risk-Prognose meist als Monotherapie durchgeführt und erfordert nur eine Sitzung.

LUTS (lower urinary tract symptoms):

abgeschwächter Harnstrahl, unterbrochener Harnstrahl, Pressen beim Wasserlassen, Nykturie, Pollakisurie, Restharngefühl und Dranggefühl
(s. auch Erläuterungen „AUA-Score“)

MDK:

Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist der unabhängige Begutachtungs- und Beratungsdienst der gesetzlichen Kranken- und Pflegekassen.

MDS:

Der Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Dienst der Spitzenverbände (MDS) der Krankenkassen ist es, die Zusammenarbeit der Medizinischen Dienste zu unterstützen und eine wirksame einheitliche Durchführung der Aufgaben zu fördern.

Nadir:

langsameres Absinken des PSA-Werts auf einen individuell unterschiedlichen Minimalwert

Rapid Strand:

in einen steifen Vicrylfaden eingebrachte Einzel-Seeds

R0 / R1 / R2-Resektion:

R0-Resektion: nach der Operation ist kein Residualtumor vorhanden, der Tumor ist komplett im Gesunden herausoperiert worden

R1-Resektion: ein mikroskopischer Resttumor ist im Körper zurückgeblieben. Ergebnis der mikroskopische Untersuchung des herausoperierten Tumorgewebes nach der Operation.

R2-Resektion: grössere, sichtbare Teile des Tumors sind nicht

herausoperiert worden. Der Chirurg erkennt das bereits während der Operation, kann dies aber nicht verhindern (wenn z.B. lebenswichtige Strukturen vom Krebs befallen sind, die nicht ohne weiteres herausgeschnitten werden können)

TM:

treatment margine, Raum zwischen GTV und der vorgeschriebenen Isodose (Region, die ein Schwellen der Prostata berücksichtigt)

TNM:

T (Tumor) beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors; **N** (Nodus) das Fehlen bzw. Vorhandensein von (juxta-) regionären Lymphknotenmetastasen und **M** (Metastase) das von Fernmetastasen. Durch Hinzufügen von Zahlen wird die anatomische Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben (s. Abschnitt 5.1).

TNM-Klassifikation beim Prostata-Ca:

T1: Tumor weder tastbar noch mittels Bildgebung sichtbar

T2: Tumor begrenzt auf Prostata (T2a mit Befall eines Prostatalappens und T2b mit Befall beider Prostatalappen)

T3: extrakapsuläre Ausbreitung

T4: Tumor fixiert oder mit Infiltration anderer Nachbarstrukturen als der Samenblase (s. Abschnitt 5.1)

V₁₀₀, V₁₅₀ und V₂₀₀:

Volumen der Prostata, das mit 100, 150 bzw. 200% der Zieldosis bestrahlt wurde

V₁₅₀ / V₁₀₀ und V₂₀₀ / V₁₀₀:

Verhältnis V₁₅₀ bzw. V₂₀₀ zu V₁₀₀ als Indikator der Homogenität der Dosis

Whitmore-Jewett Staging:

Ein Einordnungssystem, das ABCD verwendet:

A Kein Tumor tastbar, entdeckt bei einer transurethralen Prostataresektion, Prostata-Adenomektomie oder beim Screening (inzidenten Ca)

B Tastbarer, auf die Prostata begrenzter Tumor

B1 Befall von 25% eines Lappens oder Knoten ≤ 1,5 cm

B2 Knoten > 1,5 cm

C Tumor jenseits der Prostatakapsel

D Metastasen

2.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patient in Steinschnittlage bei liegendem TRUS während der Seed-Implantation.....	52
Abbildung 2: Steppereinheit mit Template zur Befestigung am OP-Tisch	54
Abbildung 3: vor dem Perineum liegendes Template zur Führung der Seednadeln.....	55
Abbildung 4: Postoperative Röntgenübersichtsaufnahme zur Kontrolle von Lage und Anzahl der Seeds	61
Abbildung 5: Dosimetrieplan mit Isodosenlinien	64
Abbildung 6: Verteilung der Nebenwirkungs-Literatur nach Art.....	93
Abbildung 7: Verteilung der Nebenwirkungs-Literatur nach Studientyp	94

3 Fragestellung

Die Bundesärztekammer (BÄK) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) werden häufig von Patienten und ihren Organisationen, Ärzten, Beihilfestellen, Gerichten etc. um Stellungnahme zu medizinischen Verfahren gebeten, deren klinischer Stellenwert unklar oder strittig ist, oder die nicht in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), oder nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab vertragsärztlicher Leistungen (EBM) abgebildet sind.

Hintergrund dieser Fragestellungen ist zum einen die der Bundesärztekammer obliegende Aufgabe, den Stellenwert eines Verfahrens für eine medizinisch notwendige ärztliche Versorgung gemäß § 1 (2) GOÄ zu prüfen und ggf. die Abrechnungsfähigkeit zu präzisieren.

Zum anderen ist die Kassenärztliche Bundesvereinigung eine der Institutionen, die im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die Überprüfung des Nutzens, der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer medizinischen Methode für die ambulante, vertragsärztliche Versorgung gemäß § 135 Abs.1 SGB V beantragen kann, um zu klären, ob die entsprechende Methode vertragsärztlich für Patienten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden kann.

Im Focus der Fragestellung zur Seed-Implantation bei lokal begrenztem Prostatakarzinom standen die an die BÄK und KBV herangetragenen widersprüchlichen Auffassungen von Befürwortern und Gutachtern zum therapeutischen Nutzen der Seed-Implantation im Vergleich zum Verfahren der Prostataresektion, sowie die der Seed-Implantation zugeschriebenen Vorteile hinsichtlich geringerer Nebenwirkungen und Verbesserung der postoperativen Lebensqualität der Patienten.

Die Recherche und Auswertung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zielte demzufolge vor allem darauf ab, valide Erkenntnisse über patientenrelevante Outcomes zu therapeutischem Nutzen und Risiken der Seed-Implantation im Vergleich zum herkömmlichen Standardverfahren zu eruieren.

4 Methodik

Die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben Anfang 2001 eine ärztliche Arbeitsgruppe aus ihren Geschäftsführungen gebildet und damit beauftragt, zu ausgewählten, strittigen oder neuen medizinischen Methoden umfassende Bewertungen des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu erarbeiten.

**Hintergrund:
Anfragen zu
medizinischen
Verfahren bei BÄK
und KBV**

**Prüfung gemäß §1 (2)
der GOÄ durch die
BÄK**

**Prüfung einer ärztlichen
Behandlungsmethode
gemäß §135 Abs. 1
SGB V im Bundes-
ausschuss**

**Focus der
Fragestellung:
Nutzen und
Risikoprofil der
Seed-Implantation**

**gemeinsame
Arbeitsgruppe der
Bundesärztekammer
und der KBV im
Auftrag der
Vorstände**

Im internationalen medizinisch-wissenschaftlichen Sprachgebrauch werden solche umfassenden, systematischen Auswertungen als „Health Technology Assessment“ bezeichnet (HTA, Assessment).

Die Vorstände der Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Bundesärztekammer haben im April 2002 beschlossen, zum Thema der permanenten interstitiellen Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom einen HTA-Bericht durch die gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe anfertigen zu lassen.

4.1. Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche der Arbeitsgruppe zielte bei der Vorbereitung des Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu dieser Therapie zu recherchieren und in die Beratung der Arbeitsgruppe einzu beziehen.

Dazu wurden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führte die Arbeitsgruppe zusätzlich eine eigene umfassende Literaturrecherche in internationalen med.-wissenschaftlichen Datenbanken durch. Auch Mitteilungen an die Arbeitsgruppe, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

Ziel der Recherche zur permanenten interstitiellen Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom war insbesondere die Identifikation von kontrollierten klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

Die Recherche lässt sich wie folgt beschreiben:

A. Überprüfung des arzneimittelrechtlichen und leistungsrechtlichen Status

Der arzneimittelrechtliche Status der Brachytherapie wurde durch Anfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) überprüft.

Der leistungsrechtliche Status der Brachytherapie wurde durch Kontaktaufnahme mit der Geschäftsführung des für die GKV zuständigen Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V, sowie durch Kontaktaufnahme mit dem für die GOÄ zuständigen Gebührenreferat der Bundesärztekammer überprüft.

Systematische Erfassung und Auswertung des derzeitigen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstands

Überprüfung des arzneimittelrechtlichen und leistungsrechtlichen Status

- B. Stellungnahmen** **Stellungnahmen**
 Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur wurden bei der Bewertung berücksichtigt.
- C. Datenbanken** **Recherche in
Literaturdatenbanken**
 In folgenden Datenbanken wurde recherchiert (umfassende Übersicht **s. 11.1.1 Literaturrecherche**): Biosis, CCMed, Embase, Embase Alert, Medline, Medline Alert, SciSearch (in diesen Datenbanken fand eine Einschränkung der Literatur auf den Zeitraum von 2001 bis 2004 statt). Cochrane Database of Systematic Reviews, Datenbanken DARE, HTA, NHS EED des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York (Großbritannien). Über die Projektdatenbank der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), CCOHTA (Canadian Cooperating Office for Health Technology Assessment), AHFMR (Alberta Heritage Foundation of Medical Research), NHS Health Technology Assessment Programme (HTA NCCHTA Programme) bzw. über ECRI im Internet wurde nach HTA-Gutachten gesucht; des weiteren wurde in den ECRI Healthcare Standards nachgeschlagen.
- Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. über ECRI, AWMF, National Guideline Clearinghouse, National Electronic Library for Health (NELH), Guidelines International Network (GIN)) wurden gezielt auf Leitlinien durchsucht, die den Stellenwert der permanenten interstitiellen Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom darstellen.
- D. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur** **„Handsuche“ und
Internetrecherche**
 Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, insbesondere die Literaturstellen, die in den gefundenen HTA-Berichten einer strukturierten Auswertung unterzogen wurden (**s. 11.8 Auswertungen der HTA-Berichte**), sowie die Auswertung von nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigte Zeitschriften, freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Google und persönliche Anfragen bei Fachleuten.

Die angewendeten Suchroutinen sind im **Anhang 11.1.1 Literaturrecherche** abgebildet.

Die identifizierte Literatur wurde in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und indiziert. Das Verfahren der Auswahl der Publikationen, die einer strukturierten Auswertung unterzogen wurde, wird in **4.3 Informationsauswahl, -auswertung und -bewertung** geschildert.

4.2. Veröffentlichung / Stellungnahmen / Fragenkatalog

Die beabsichtigte Auswertung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur permanenten interstitiellen Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom durch die HTA-Arbeitsgruppe wurde am 24. Mai 2002 im Deutschen Ärzteblatt (**s. Anhang 11.18 Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt vom 24.05.2002**) veröffentlicht.

**Veröffentlichung des
Beratungsthemas**

Mit der Veröffentlichung wurde den wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden sowie einzelnen Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte, -geräte oder Arzneimittel Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

**allgemeine Auf-
forderung zur
Stellungnahme**

Zur Systematisierung und leichteren Vergleichbarkeit der Stellungnahmen wurde ein Fragenkatalog versandt, der die Stellungnahmen auf die wichtigsten Aspekte fokussiert (**Anhang 11.19 Fragenkatalog**).

**Fragenkatalog als
Grundlage für
Stellungnahmen**

4.3. Informationsauswahl, -auswertung und -bewertung

4.3.1 Recherche und Informationsauswahl

Zur Bearbeitung der in **Abschnitt 3 Fragestellung** genannten Fragestellung wurde zunächst die systematisch recherchierte ebenso wie die im Rahmen der Stellungnahmen zugeschickte Literatur durch die Arbeitsgruppe vollständig gesichtet.

*vollständige
Sichtung*

Sodann wurde in Anlehnung an das von der Cochrane Collaboration praktizierte Verfahren die relevante Literatur durch zwei unabhängige Bewerter aus der Arbeitsgruppe anhand vorab festgelegter Kriterien (**s. 11.2 Screening-Kriterien**) für die detaillierte methodische und inhaltliche Auswertung ausgewählt.

Auswahl der relevanten Literatur

Es wurden im Recherchezeitraum 2001 bis einschließlich 06/2004 ca. 1.800 themenrelevante Publikationen als potentiell für die Informationsgewinnung zur therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit für geeignet eingestuft. Diese wurden einem Sichtungs- und Bewertungsprozess durch zwei Bewerter der HTA-Arbeitsgruppe unterzogen. Der Literatursichtungs- und -bewertungsprozess erfolgte in mehreren Stufen: Vorab-Screening, 1. Screening, 2. Screening, nach a priori definierten, methodisch definierten Filterkriterien (**s. 11.2 Screening-Kriterien**). Die Filterkriterien für das 2. Screening wurden zusätzlich zur Überprüfung einem Fachurologen vorgelegt.

Screeningkriterien als methodische Filter zur mehrschrittigen Literatursichtung

Von den ca. 1.060 themenrelevanten Publikationen nach Abschluss des Vorab-Screenings wurden im Ergebnis nach Abschluss des 2. Screenings für die Bewertung der Wirksamkeit ca. 40 Studien und für die Bewertung der Nebenwirkung und Lebensqualität ca. 140 Studien eingeschlossen.

Die Recherche wurde an zwei unterschiedlichen Tagen (02.06.2004 sowie 18.06.2004) in folgenden Datenbanken des DIMDI durchgeführt:

Biosis, CCMed, Embase Alert, Embase, SciSearch, Medline, Medline Alert (BA95; CC00; EA08; EM95; IS95; ME0A; ME95).

Nach dem Duplikatencheck verteilten sich die Treffer am 02.06.2004 folgendermaßen:

Jahrgang	Trefferzahl
2001	501
2002	522
2003	563
2004	191

Aus Effizienzgründen wurden zunächst die gesamten 1.777 Treffer einem Vorab-Screening unterworfen.

Bei erneutem Aufrufen der identischen Recherche vom 02.06.2004 in den Suchroutinen des DIMDI wurde am 18.06.2004 festgestellt, dass es bei den Jahrgängen 2001 und 2002 keine Veränderungen in den Trefferlisten gab, wohingegen 2003 und 2004 sich auf zwei Arten veränderten:

- neue Treffer kamen dazu
- Treffer, die auch relevant waren, verschwanden
- die Gesamtanzahl erhöhte sich

Das Vorab-Screening für den Jahrgang 2004 erfolgte direkt am Monitor (210 Treffer), da dort die Veränderungen beim Starten der Suchanfrage jedes Mal wieder stark variierte (Erhöhung der Trefferzahl von 191 zu 210).

Jahrgang	Trefferzahl
2001	501
2002	522
2003	565
2004	210

Nach dem Vorab-Screening verblieben von den 1.798 Treffern 1.068 Treffer, die als relevant betrachtet wurden und die ins 1. Screening der Primärliteratur eingingen.

Hiervon wurden 254 Treffer wegen zentraler Relevanz als Einschluss eingestuft.

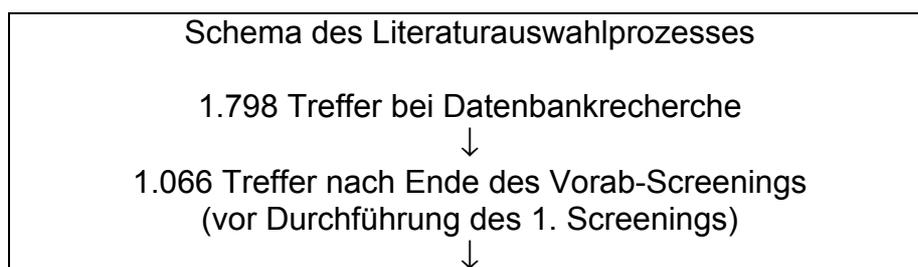
297 Treffer wurden als peripher relevant eingeschlossen.

Bei 75 Treffern konnte die Relevanz anhand der vorhandenen Informationen nicht klar beurteilt werden (z.B. kein Abstract vorhanden).

440 Treffer wurden anhand der Filterkriterien des 1. Screenings ausgeschlossen

2 Treffer wurden als weitere Duplikate erkannt.

Einschluss – zentral relevant	254
Einschluss - peripher relevant	297
Einschluss - unklare Relevanz	75
Ausschluss	440
sonstiges	2 Duplikate



626 Treffer nach Ende des 1. Screenings
↓
40 Treffer zur Wirksamkeit bzw. 140 Treffer zu
Nebenwirkungen / Lebensqualität nach dem 2. Screening

Die Übersicht über die 1.066 Fundstellen nach Ende des Vorab-Screenings kann Interessenten auf Anfrage von den Verfassern zur Verfügung gestellt werden.

Die 254 Treffer, die als zentral relevant eingestuft wurden, gingen in den 2. Screeningprozess ein, wobei sie anhand des Volltextes den vorab festgelegten Kategorien (s. 11.2.3 2. Screening Primärliteratur) zugeordnet wurden.

Nach Abschluss des 2. Screenings wurde das kommentierte Literaturverzeichnis für diesen Abschlussbericht erstellt (s. 11.1.2 Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 15.06.2005), das neben den im 2. Screening ausgewählten Primärstudien n=180 zusätzlich relevante Fundstellen aus der Handsuche, Fundstellen zu HTA-Berichten und Leitlinien sowie Fundstellen zur Verfahrensbeschreibung und prognostischen Variablen enthält.

Erstellung und Kommentierung des Literaturverzeichnisses

4.3.2 Informationsauswertung und -bewertung

Auswertung der Primärliteratur: Die strukturierte Überprüfung der Qualität der ausgewerteten Primärstudien ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen der Validität des Studienergebnisses und der Qualität einer Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind z.B. folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden: (vgl. auch CONSORT Statement, Lancet 2001; 357 : 1191 - 1194)

Berücksichtigung der Studienqualität

Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind beispielsweise folgende Anhaltspunkte:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- Interventions- und Kontrollgruppen sollen bei wesentlichen Merkmalen vergleichbar sein.
- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden.
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein.
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung von sowohl α - wie auch β -Fehler).
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden.

beispielhaft: Qualitätskriterien von Studien

- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.
- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter.
- Drop-Outs sollten weniger als 20% sein.
- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein.
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein.

Die in der Beurteilung angewandte Evidenzhierarchie zur Klassifizierung der vorliegenden Unterlagen wurde von der Arbeitsgruppe aus den Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (ehemals BUB-Richtlinien / aktualisiert in der Verfahrensordnung des G-BA)¹ übernommen (s. 11.5 Evidenz-Klassifizierung von Unterlagen gemäß § 18 (Abs. 3) der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA). Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch die Arbeitsgruppe auch Studien, die von methodisch geringerer Qualität waren, bei der Auswertung berücksichtigt und nicht verworfen. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit der Auswertung detailliert benannt.

Einordnung der Studien in eine Evidenzklassifikation

Auswertung der Sekundärliteratur: (Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien): Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurde auch nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten gesucht, um sie in die Auswertung einzubeziehen. Acht HTA-Berichte entsprachen den Kriterien für eine detaillierte Auswertung (s. 11.2.5 Screening HTAs), s. 11.8 Auswertungen der HTA-Berichte). Eine systematische Übersichtsarbeit wurde ebenfalls detaillierter betrachtet (s. ebenda 11.8). Auch Behandlungsleitlinien wurden daraufhin überprüft, ob die permanente interstitielle Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als Therapie benannt war und ggf. ausgesprochene Empfehlungen durch entsprechende wissenschaftliche Untersuchungen belegt wurden. Für die Identifizierung und Auswahl der Leitlinien wurden Filterkriterien und ein Auswertungsschema entwickelt; dieses ist in 11.3 Methodische dargestellt. Die Auswertung von 17 Leitlinien als solche ist in 11.9 Auswertungen der Leitlinien aufgeführt.

Auswertung von Sekundärliteratur

¹ Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien), veröffentlicht im Bundesanzeiger vom 10.11.2004 sowie im Internet unter www.kbv.de/publikationen/902.htm

Auswertung der Stellungnahmen: Alle Stellungnahmen und Verweise auf wissenschaftliche Veröffentlichungen aus den Stellungnahmen waren neben den eigenrecherchierten Unterlagen Beratungsgrundlage für die Arbeitsgruppe.

Dazu wurden in einer synoptischen Gegenüberstellung die Antworten der Stellungnehmenden zu einzelnen Fragen des Fragenkataloges aufbereitet, um die relevanten inhaltlichen Aussagen der Stellungnahmen angemessen in den Beratungsprozess einzubeziehen (s. 11.10 Synopse der Stellungnahmen zur Brachytherapie). Alle von den Stellungnehmenden benannten oder beigefügten Publikationen wurden durch je zwei Auswerter der HTA-Arbeitsgruppe anhand der vorab festgelegten Kriterien für die detaillierte methodische und inhaltliche Auswertung gescreent.

Eine Literaturstelle entsprach den Kriterien für eine Kurzauswertung (s. 11.2.3 2. Screening Primärliteratur) und wurde einer systematischen Einzelauswertung unterzogen (s. 11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien).

Ca. 20 in den Stellungnahmen angeführten Literaturstellen wurden bereits in den neun ausgewerteten HTA-Berichten berücksichtigt.

Die Studienbewertung stellt einen gewichtigen Teilaspekt der Bewertung der Brachytherapie dar, jedoch können Aussagen über den therapeutischen Nutzen, Risiken, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode nur nach einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen getroffen werden.

4.4. Peer Review

Dieses Assessment wurde durch folgende, vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer benannte Sachverständige einem Review unterzogen:

Herr Prof. Dr. med. M.J. Eble (Klinik für Strahlentherapie, Universität Aachen)

Herr Prof. Dr. rer. nat. W. Lehmacher (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie, Universität Köln)

Herr Prof. Dr. med. H. Riedmiller (Urologische Klinik und Poliklinik, Universität Würzburg)

Berücksichtigung der Stellungnahmen

Synoptische Auswertung

Informationsbewertung: medizinische Notwendigkeit und Therapiealternativen sind abzuwägen

Peer Review durch vom wissenschaftlichen Beirat der BÄK benannte Sachverständige

4.5. Freigabe des HTA-Berichtes

Inhalt und Ergebnis der Auswertungen zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse über die PBT hat die gemeinsame Arbeitsgruppe in dem hier vorliegenden Assessment zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden am 26.09.2005 im Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und am 28.10.2005 im Vorstand der Bundesärztekammer vorgetragen. Beide Vorstände haben das Assessment zustimmend zur Kenntnis genommen und zur Veröffentlichung freigegeben.

Freigabe des HTA-Berichtes durch die Vorstände der KBV und BÄK

5 Krankheitsbild lokal begrenztes Prostata-Ca

5.1. Klassifikation; Histopathologie und Stadieneinteilung

Bei der Klassifikation des Prostatakarzinoms werden folgende Parameter berücksichtigt, die auch prognostische Bedeutung haben:

A) Histologie:

Ca. 95% aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Bei den restlichen 5% handelt es sich um undifferenzierte Karzinome oder andere ungewöhnliche Karzinome wie muzinöses Adenokarzinom, papillär-duktales Karzinom, adenoid-zystisches Karzinom, Karzinoide, Transitionalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom.

Histologie: zu 95% Adenokarzinome

B) Stadieneinteilung:

Zur Beschreibung der Ausbreitung sind verschiedene Klassifikationssysteme gebräuchlich:

- TNM: klinische Klassifikation,
- pTNM: pathologische Klassifikation.

Stadieneinteilung: gemäß TNM-Klassifikation

In den USA werden außerdem häufig das Staging-System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) sowie die Klassifikation nach Whitmore und Jewett verwendet (s. auch Glossar im Abschnitt **2 Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen**).

Die im deutschsprachigen Raum gebräuchliche TNM-Klassifikation ist im folgenden dargestellt:

Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002

T-Stadium

Stadium TX	Primärtumor nicht beurteilbar
Stadium T0	kein Anhalt für Primärtumor
Stadium T1	inzidentelles Prostatakarzinom (transurethrales Resektat, Adenomenukulation), weder tastbar noch mit bildgebenden Verfahren erkennbar
T1a	inzidentelles Karzinom, in 5% oder weniger des Resektionsmaterials
T1b	inzidentelles Karzinom, in mehr als 5% des Resektionsmaterials
T1c	bioptisch gesicherter Tumor (z.B. aufgrund eines

erhöhten PSA-Wertes,
jedoch unauffälliger Tastbefund)

Stadium T2	organbegrenztes Prostatakarzinom
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor befällt beide Lappen
Stadium T3	kapselüberschreitendes Prostatakarzinom
T3a	extrakapsuläres Wachstum (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
Stadium T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen, die bei T3 nicht genannt sind, z.B. Blasenhalshals und (oder) externen Sphinkter und (oder) Rektum und (oder) Levatormuskel und (oder) ist an der Beckenwand fixiert

N-Stadium

Stadium NX	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
Stadium N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
Stadium N1	regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Stadium

Stadium MX	Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
Stadium M0	Fernmetastasen nicht vorhanden
Stadium M1	Fernmetastasen
M1a	nicht-regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	andere Lokalisation

C) Grading:

Unter Grading versteht man die Einteilung des Tumors aufgrund seines Malignitätsgrades, der von der Differenzierung der Tumorzelle abhängt. Das Grading histologischer Wachstumsmuster bzw. der unterschiedlichen Tumordifferenzierung kann durch die histologischen Malignitätskriterien gemäß Gleason-Score, die WHO-Gradeinteilung oder nach der Bewertung des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises der DGU erfolgen (s. Anhang 11.12 Grading-Scores nach Gleason, nach WHO sowie nach DGU).

Grading: Bewertung des Differenzierungsgrades

Gängige Einteilung nach Gleason

Im Hinblick auf das histopathologische Grading hat vor dem Hintergrund der Literatur zu Therapieevaluationsstudien beim lokalisierten Prostatakarzinom und der hierfür vorzunehmenden Prognoseabschätzung der Gleason-Score eine maßgebliche Bedeutung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach Validierungsstudien anhand von Gewebeprobe nach Prostatektomie der über eine herkömmliche Sextantenbiopsie gewonnene Gleason-Score den Malignitätsgrad des Tumors

Grading zur Prognoseabschätzung nötig

nicht selten unterschätzt. Eine höhere Übereinstimmung zwischen dem Gleason-Score und dem tatsächlichen Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms - und damit eine verlässlichere Therapieplanung - kann über eine erweiterte Sextantenbiopsie mit ≥ 10 Probeentnahmen erzielt werden [San Francisco et al., 2003], [King et al., 2004].

Der wichtigste prognostische Faktor ist neben dem Tumorstadium und dem Grading bzw. Gleason-Score die Höhe des PSA-Wertes. Mit steigendem Gleason-Score und steigendem PSA-Level erhöht sich das Risiko für ein extrakapsuläres Wachstum bzw. einen Samenblasenbefall und einen Befall der pelvinen Lymphknoten.

Durch bildgebende Verfahren (transrektaler Ultraschall, Computer- bzw. Magnetresonanztomographie) ist es nicht möglich, ein extrakapsuläres Wachstum oder einen Lymphknotenbefall sicher auszuschließen. Das klinische Tumorstadium führt deshalb nicht selten zu einer Stadienunterschätzung.

Um die Wahrscheinlichkeit eines Kapseldurchbruchs, eines Samenblasenbefalls oder Lymphknotenbefalls vorherzusagen, werden wie Nomogramme die sog. Partin-Tabellen (s. unten), benutzt. Heute werden darüber hinaus vielfach die Tumore auf der Grundlage der Prognosefaktoren in Prognosegruppen eingeteilt.

Eine allgemein verbindliche Definition existiert jedoch nur für die günstige Prognosegruppe mit niedrigem Risiko: $\leq T2a$ und $PSA \leq 10$ ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 (American Brachytherapy Society, DEGRO).

Von der Mehrzahl der Zentren wird angenommen, dass ein $PSA > 10$ ng/ml, ein Gleason-Score > 7 und $T > 2b$ eine ungünstige Prognosegruppe darstellt. Dabei kann unterschieden werden zwischen einer mittleren Risikokonstellation ($T2b$ oder $PSA 10-20$ ng/ml oder Gleason-Score = 7) und einer hohen Risikokonstellation ($T2c$ oder $PSA > 20$ ng/ml oder Gleason-Score > 8) (Einteilung nach D'Amico [D'Amico et al., 1998]).

Diese Einteilung in Prognosegruppen soll insgesamt eine bessere Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse ermöglichen, aber auch die Entscheidungsfindung für die optimale Therapiestrategie erleichtern.

In Anhang **11.13 Nomogramme zur Prognoseabschätzung und Therapieauswahl** werden die Tabellen von Partin [Partin et al., 1997], [Partin et al., 2001] wiedergegeben, nach denen aufgrund der vorliegenden Informationen zu Gleason-Score und PSA-Wert das Vorliegen eines bestimmten T-Stadiums mit den angegebenen Wahrscheinlichkeiten vorhergesagt werden kann. Dies ist insofern von Bedeutung, als sich dadurch

*PSA als
Prognosefaktor*

*Begrenzte
Aussagefähigkeit
bildgebender
Verfahren*

*Bedeutung von
Nomogrammen für
Organbegrenzung,
Prognoseab-
schätzung und
Therapieauswahl*

*Nomogramme zur
Prognoseabschät-
zung und Therapie-
beratung:
Tabellen von Partin*

differentielle Indikationen für bestimmte potentielle Therapieoptionen ableiten lassen (zum Stellenwert von Nomogrammen in der Prognoseabschätzung und Therapieberatung bei Prostatakarzinomen s. Graefen und Mitarbeiter [Graefen et al., 2004])

5.2. Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die Symptomatik des Prostatakarzinoms variiert in Abhängigkeit von der Ausdehnung. Im Frühstadium verursacht es in der Regel keine Beschwerden. Bei lokal fortgeschrittenem Tumorstadium können Blasenentleerungsstörungen auftreten. Im weiteren Verlauf können Impotenz, Blut im Urin oder Hämospemie hinzutreten; bei Metastasierung außerdem Knochen- oder Beckenschmerzen.

Meistens sind Patienten mit einem Prostatakarzinom symptomfrei; ein entsprechender Verdacht bzw. eine Diagnose basiert dann auf einer suspekten Tastuntersuchung bzw. einem auffälligen PSA-Wert.

Patienten im Frühstadium symptomfrei

Als Standard der Diagnostik wird angesehen:

- Primärdiagnostik bei symptomatischen Patienten
- Ausbreitungsdiagnostik
- Vorsorge bei asymptomatischen Männern

Die Wertigkeit der PSA-Bestimmung als Früherkennungsmaßnahme wird kontrovers diskutiert; sie ist evidenzbasiert noch nicht endgültig gesichert. Die Frage, ob und in welchem Ausmaß ein PSA-Screening-Maßnahme einen Einfluss auf die prostata-spezifische Mortalität haben kann, wird derzeit in Studien untersucht.

Auf die Problematik eines PSA-Prostatakrebs-Screenings soll hier nicht näher eingegangen werden; als Literatur kann auf das HTA von Pientka [Pientka, 1998], die Leitlinie "PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik" der Fachgesellschaften [<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/043-036v.pdf>] und die Übersichtsarbeit von Hammerer und Lein [Hammerer und Lein, 2004] verwiesen werden.

Wertigkeit des PSA-Screenings umstritten

Die Diagnostik beim asymptomatischen Patienten erfolgt im Alter von 50 (bzw. 45 bei Männern mit familiärem Risiko) bis 70 Jahre einmal im Jahr mittels digitaler, rektaler Untersuchung (DRU), transrektaler Ultraschall, Familienanamnese sowie ggf. PSA-Bestimmung.

Standarddiagnostik im Frühstadium

Zur Diagnostik im fortgeschrittenen Stadium ist insbesondere die Knochenszintigraphie von Bedeutung, bei speziellen Indikationen wird zusätzlich das MRT eingesetzt.

... und im fortgeschrittenen Stadium

Bei klinischem Verdacht auf Prostatakarzinom wird immer eine PSA-Bestimmung durchgeführt. Der präoperative PSA-Wert bei Prostatakarzinom ist in der Regel um so höher, je weniger der Tumor noch auf das Ursprungsorgan begrenzt ist. Die Wahrscheinlichkeit für eine Kapselperforation ist bei 4 oder mehr positiven Biopsien und höherem Gleason-Score in der Sextantenbiopsie erhöht [Peller et al., 1995].

**PSA-Wert:
Bedeutung für
Organbegrenzung**

Zur Bestimmung des Tumorstadiums T (Primärtumor) sind eine DRU und eine systematische Biopsie unbedingt notwendig; fallweise nützlich sind transrektaler Ultraschall, abdominelle Sonographie und Ausscheidungsurogramm.

**Staging-Diagnostik
bei
Metastasenverdacht**

Zur Bestimmung des Tumorstadiums M (Metastasen) sind eine Röntgenuntersuchung des Thorax sowie – bei PSA-Werten über 10 ng/ml – eine Knochenzintigraphie notwendig. Die Bestimmung des Tumorstadiums N kann mittels einer pelvinen Lymphknotendisektion oder unter Zuhilfenahme von Nomogrammen einschließlich PSA-Wert erfolgen [Breul, 2003], [Stenzl, 2004].

5.3. Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom ist in entwickelten Ländern inzwischen die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes. Inzidenzschätzungen der letzten Jahre für Deutschland reichen von ca. 12.000 (für das Jahr 1990 [Black et al., 1997]) bis zu etwa 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr für das Jahr 2000 [Robert-Koch-Institut, 2004]. Das Prostatakarzinom macht damit etwa 20% aller Krebsneuerkrankungen beim Mann aus. Nach Karzinomen der Lunge und des Dickdarms stand das Prostatakarzinom nach den jeweils letztverfügbaren Kennzahlen im Jahr 2003 mit 13,8 Todesfällen pro 100.000 Personen (9,4 % der Krebstodesfälle) an dritter Stelle der Krebstodesursachen [Deutsches Krebsforschungszentrum, 2003] und im Jahr 2003 mit 2,9 % aller Todesfälle an siebter Stelle aller Todesursachen bei Männern [Statistisches Bundesamt, 2005].

**Inzidenz in
Deutschland:
ca. 40.000
Neuerkrankungen im
Jahr 2000**

**Prostatakarzinome:
an dritter Stelle der
Krebstodesursachen,
an siebter Stelle aller
Todesursachen**

Die jährliche Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter stark an und liegt bei den unter 60-Jährigen bei ca. 34 Fällen pro 100.000 und bei den über 75-Jährigen bei ca. 810 Fällen pro 100.000 Personen. Auch die altersspezifischen Mortalitätsraten nehmen mit steigendem Alter deutlich zu: Sind im Stratum von 55 – 59 Jahre noch 11 und im Bereich von 65 – 69 Jahren ca. 61 Todesfälle pro 100.000 Personen zu verzeichnen, steigt die Mortalitätsrate im Stratum von 75 – 79 Jahren auf ca. 237 und im Alter von 85 Jahren und darüber auf 734 pro 100.000 Personen an.

**Neuerkennungs- und
Mortalitätsraten mit
dem Alter ansteigend**

Durch den größer werdenden Anteil älterer Menschen steigt die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den westlichen Ländern derzeit jährlich um ca. 2 %. Während die Morbiditätsrate aus

Inzidenz zunehmend

diesem Grund, vermutlich aber auch wegen vermehrter Screening-Maßnahmen und verbesserter Nachweismethoden in den letzten Jahren gestiegen ist, bleibt die Mortalitätsrate auf dem o.g., im Vergleich dazu niedrigeren Niveau relativ konstant.

Diese epidemiologischen Angaben machen deutlich, dass das Prostatakarzinom zum einen eine sehr häufige Erkrankung, zum anderen vornehmlich eine Krankheit des älteren und alten Mannes darstellt. Prostatakarzinome werden zunehmend in einem frühen Stadium mit Merkmalen einer niedrigen Risikogruppierung diagnostiziert.

In den USA, aus denen die meisten Evaluationsstudien zur permanenten interstitiellen Brachytherapie stammen, zeigen sich vergleichbare epidemiologische Kennzahlen. Erwähnenswert ist jedoch, dass nach den Krebsregister-Daten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [Gloeckler Ries et al., 2003] die altersadjustierten Inzidenzraten bei Afroamerikanern mit ca. 272 Erkrankungsfällen pro 100.000 Personen höher liegen als bei Kaukasiern mit ca. 164 pro 100.000, und dass auch die altersadjustierte Mortalität mit ca. 73 Todesfällen auf 100.000 Personen bei Afroamerikanern diejenige von Kaukasiern mit ca. 30 pro 100.000 wesentlich übersteigt.

Die kausale Pathogenese des Prostatakarzinoms ist noch nicht endgültig geklärt. Wenngleich Prostatakarzinome in den meisten Fällen sporadisch auftreten, wird doch eine familiäre Häufung bei männlichen Erstgrad-Angehörigen mit Verdoppelung des Erkrankungsrisikos und früherem Erkrankungsbeginn als Hinweis für mögliche genetische Faktoren angesehen.

Als möglicherweise relevante Faktoren werden unter anderem auch Einflüsse von fettreicher und faserarmer Kost angesehen; aus diesem Grund sollen die Inzidenzraten bei asiatischen Männern niedriger liegen.

Nikotinabusus oder Strahlenbelastung haben offenbar keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Prostatakarzinomen [Breul, 2003], [Stenzl, 2004].

**Kausale
Pathogenese:
nicht geklärt**

familiäre Häufung

**Mögliche
Risikofaktoren:
fettreiche und
faserarme Kost**

5.4. Verlaufs- und Versorgungsaspekte sowie Krankheits- und Behandlungskosten

Zu Versorgungs- und Verlaufsaspekten sowie Behandlungshäufigkeiten bei Prostatakarzinomen wurden insbesondere aus den USA Daten aus Krankheitsregistern veröffentlicht. An dieser Stelle soll auf einige ausgewählte versorgungsepidemiologische und Verlaufsdaten, u.a. aus dem Prostate Strategic Urologic Research Endeavour (CaPSURE) und dem Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, eingegangen werden, welche für die Fragestellung dieses Evidenzberichts relevant sind.

Beim SEER Program handelt es sich um ein bevölkerungsbezogenes Krebsregister des National Cancer Institute, das etwa 26% der US-Bevölkerung abdeckt und daher Repräsentativität beanspruchen kann; bei CaPSURE handelt es sich um eine Datenbank der University of California in San Francisco, für welche in ca. 100 über die USA verteilten Behandlungszentren (hauptsächlich klinische Praxen) prospektiv naturalistische Longitudinaldaten zu Diagnostik, Therapie und Behandlungsverlauf bei Prostatakarzinomen erhoben werden.

(1) Behandlungshäufigkeiten

Cooperberg et al. berichten über versorgungsepidemiologische Daten aus den Jahren 1989 bis 2002 zu etwa 10.000 Patienten mit Prostatakarzinom aus der CaPSURE-Datenbank. Ca. 85% dieser Patienten wiesen ein Stadium T1 oder T2 auf, bei jeweils ca. 60% lag der Gleason-Score im Bereich von 2 bis 6 Punkten bzw. der initiale PSA-Wert bei ≤ 10 ng/ml. Der Anteil der Patienten mit einem niedrigen Risiko (Stadium T1c oder T2a, Gleason-Score < 7 , PSA-Wert ≤ 10 ng/ml) nahm von 31% in den Jahren 1989 bis 1990 auf ca. 47% in den Jahren 2001 bis 2002 zu. Bezogen auf Patienten aller Stadien, histopathologischer Gradings und Risikogruppen wurde eine radikale Prostatektomie bei ca. 41%, eine externe Strahlentherapie bei ca. 12%, und eine Brachytherapie bei ca. 10% durchgeführt. Bei ca. 6% der Patienten wurde ein Watchful Waiting angewandt; bei den übrigen Patienten kamen andere Verfahren zur Anwendung oder es fehlten entsprechende Angaben zur Behandlung. Bei Patienten mit niedrigem Risiko stieg die Häufigkeit der Brachytherapie von 4% in den Jahren 1993 bis 1995 auf 22% in den Jahren 1999 bis 2001 an, während in diesen Zeiträumen das Watchful Waiting von 20% auf 8% abnahm [Cooperberg et al., 2004b].

Harlan et al. berichten über die Behandlung derjenigen Patienten aus der CaPSURE-Datenbank, bei denen zwischen 1989 und 2000 ein lokal begrenztes Prostatakarzinom

Versorgungs- epidemiologische Daten

USA:

**Bei Großteil der
Patienten:
lokal begrenztes
Prostatakarzinom**

**bei knapp 50% der
Patienten:
lokal begrenztes
Prostatakarzinom mit
niedriger Risiko-
gruppierung**

**Brachytherapie bei
ca. 11% aller
Patienten mit
Prostatakarzinom
bzw. bei
ca. 22% der
Patienten mit lokal
begrenztem Prostata-
karzinom mit
niedriger Risiko-
gruppierung**

diagnostiziert wurde. Von 5.365 Patienten entschied man sich bei 402 (7,5%) für ein Watchful Waiting. Über den Zeitverlauf wiesen diese Patienten zunehmend häufig ein Stadium T1, einen initialen PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, und eine höhere Komorbidität auf [Harlan et al., 2003].

Zeitliche Veränderungen in den Risikogruppen von Prostatakarzinomen wurden von Cooperberg et al. aufgezeigt. Zwischen 1989/1990 und 2001/2002 veränderte sich der Anteil der CaPSURE-Patienten mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko von 40,9%, 28,0% und 31,2% auf 14,8%, 37,5% und 47,7%. Die Inzidenz von T1-Tumoren stieg von 16,7% auf 48,5%, der Anteil der Patienten mit einem relativ niedrigen initialen PSA-Wert ≤ 10 ng/ml nahm von 43,6% auf 77,7% zu [Cooperberg et al., 2003].

In einigen versorgungsepidemiologischen Studien aus den USA wurde gefunden, dass Afroamerikaner offenbar weniger häufig mit eingreifenden Therapiemaßnahmen wie radikaler Prostatektomie oder strahlentherapeutischen Verfahren behandelt werden als Weiße und / oder Männer lateinamerikanischer Herkunft [Harlan et al., 2001], [Hoffman et al., 2003], [Underwood et al., 2004], [Zeliadt et al., 2004]. In Bezug auf die Brachytherapie fanden sich die vergleichsweise größten Steigerungsraten bei Weißen [Underwood et al., 2005].

Nach Sadetsky et al. (ASCO, 2005) legen die CaPSURE-Daten nahe, dass die Wahl des Behandlungsverfahrens beim lokal begrenzten Prostatakarzinom in den USA vom Versicherungsstatus des Patienten abhängt. Bei ehemaligen Militärangehörigen ist die Wahrscheinlichkeit, mit einer Brachytherapie und nicht mit einer radikalen Prostatektomie behandelt zu werden, doppelt so groß wie bei Medicare-Patienten, während sie wiederum bei Versicherten einer Health Maintenance Organisation im Vergleich zu den Medicare-Patienten nur halb so groß ist [Sadetsky et al., 2005].

Zusammenfassend läßt sich aus den CaPSURE-Daten entnehmen, dass Prostatakarzinome zunehmend in einem niedrigeren bzw. mit einem niedrigeren Risiko verbundenen Stadium diagnostiziert werden; knapp 50% der Patienten werden zum Diagnosezeitpunkt in diese Gruppe mit niedrigem Risiko eingeordnet. Bei solchen Patienten kommt in steigendem Maße die Brachytherapie zur Anwendung.

Für das Jahr 1999 wurden aus den USA aus der "Patterns of Care Study in Radiation Oncology" versorgungsepidemiologische Daten zur Anwendung der LDR- und HDR-Brachytherapie veröffentlicht [Lee et al., 2003b]. Demnach sind Brachytherapie-Patienten mit im Schnitt 67,8 Jahren etwa 3

**USA:
Unterschiedliche
Therapiezugangs-
möglichkeiten**

**Prostatakarzinome
werden zunehmend
in einem niedrigeren
bzw. mit niedriger Ri-
sikogruppierung ver-
bundenen Stadium
diagnostiziert;
Brachytherapie wird
in steigendem Maße
angewandt**

**Brachytherapie-
Patienten:
etwas jüngerer Alter,
günstigere Risiko-
gruppeneinteilung**

Jahre jünger als EBRT-Patienten. Sie wiesen mit 9,9 ng/ml auch einen im Mittel etwas niedrigeren PSA-Ausgangswert auf als letztere (13,3 ng/ml); auch ihre prognostische Risikogruppen-Einteilung war günstiger. Bei 89% der Brachytherapie-Patienten wurde eine LDR-Brachytherapie durchgeführt, bei ca. 40% der Brachytherapie-Patienten wurde außerdem eine antiandrogene Hormontherapie angewandt; 46% erhielten zusätzlich eine externe Strahlentherapie. Unter den LDR-Brachytherapie-Patienten wurden 59% mit ^{125}I und 41% mit ^{103}Pd behandelt.

Für Deutschland konnten keine vergleichbaren versorgungsepidemiologischen Daten zu Risikotrends bzw. Behandlungshäufigkeiten bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom gefunden werden.

Deutschland:
versorgungs-
epidemiologische
Daten bisher nicht
publiziert

(2) Verlaufs- und Überlebensdaten

Zum natürlichen Krankheitsverlauf bei unbehandelten lokalisierten Prostatakarzinomen geben die Daten aus der schwedischen Örebro-Studie Auskunft. Nach Johansson et al. wies die 15-Jahres-Überlebensrate bei 223 Patienten (mit einem Tumor der Stadien T1-T2 Nx M0), behandelt mit Östrogen-Gabe oder Orchiektomie erst bei Auftreten von Symptomen, gegenüber 77 Patienten, die initial eine Strahlentherapie (oder in 2 Fällen mit radikaler Prostatektomie), Östrogen, Orchiektomie oder das Zytostatikum Estramustin erhielten, mit jeweils 81% keinen Unterschied auf [Johansson et al., 1997]. Daraus wurde geschlossen, dass bei Patienten mit einem lokalisierten Prostatakarzinom und günstigem histologischen Grading ein Watchful Waiting mit engmaschiger Verlaufskontrolle vertretbar erscheint. Im weiteren Fortgang zeigte sich jedoch nach einer mittleren Beobachtungszeit von 21 Jahren bei den initial unbehandelten Patienten, dass sich die krebssbedingte Mortalität von 15 pro 1000 Personenjahre während der ersten 15 Verlaufsahre auf 44 pro 1000 Personenjahre in der darauf folgenden Nachbeobachtungszeit verdreifachte [Johansson et al., 2004]. Da sich also im Langzeitverlauf nach 15 Jahren eine Tumorprogression zeigte, wurde von den Autoren eine früh einsetzende radikale Behandlung insbesondere bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 15 Jahren befürwortet.

Langzeitverlaufs-
studien zu Patienten
mit
Prostatakarzinom:

Tumorprogression
im Langzeitverlauf
noch nach 15 Jahren

Teilweise im Widerspruch hierzu stehen die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie von Albertsen et al. mit Daten aus dem Tumorregister des US-Bundesstaats Connecticut zu 767 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, welche über eine mediane Beobachtungszeit von 24 Jahren erhoben wurden [Albertsen et al., 2005]. Die krebssbedingte Mortalität von 33 pro 1000 Personenjahre während der ersten 15 Verlaufsahre unterschied sich Grading-adjustiert nicht signifikant von der in der darauf folgenden Nachbeobachtungszeit

Tumorprogression
auch im Langzeit-
verlauf vom Grading
abhängig:

Tumorprogression
offenbar gering bei
lokal begrenztem
Prostatakarzinom mit
niedrigem Gleason-
Score

beobachteten krebssbedingten Mortalität von 18 pro 1000 Personenjahren. Die Mortalitätsraten unterschieden sich jedoch in Bezug auf das histologische Grading: Bei einem Gleason-Score von 2 bis 4 betrug die krebssbedingte Mortalität sechs Fälle pro 1000 Personenjahre, bei einem Gleason-Score von 6 Punkten lag sie bei 30 Todesfällen und bei Gleason-Scores von 8 bis 10 bei 121 Todesfällen pro 1000 Personenjahre. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom und niedrigem Gleason-Grading keiner eingreifenden Behandlungsmaßnahmen bedürfen.

Vergleichbare Daten zum Langzeitverlauf aus Deutschland bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom unter Watchful Waiting oder ähnlichen Behandlungsbedingungen wurden nicht gefunden.

Die Daten von Prostatakarzinom-Patienten mit naturalistischem Behandlungsverlauf aus der Datenbank des SEER Program wurden von Brenner und Arndt mittels des von ihnen neu entwickelten Verfahrens der Periodenanalyse für die Jahre bis 2000 ausgewertet [Brenner und Arndt, 2005]. Es ergaben sich relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 99% bzw. 95%; die Exzess-Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung lag also bei 1% bis 5%. Bei ca. zwei Dritteln der Patienten fand sich lokal bzw. regional begrenztes Prostatakarzinom mit noch guter oder mäßiger Differenzierung; bei diesen Patienten fand sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sowohl nach 5 als auch nach 10 Jahren keine erhöhte Exzess-Mortalität. Für Deutschland wurden anhand der Daten des saarländischen Krebsregisters relative 10-Jahres-Überlebensraten von ca. 80% für Patienten mit Prostatakarzinom für die Jahre 2000 – 2002 gefunden [Brenner et al., 2005].

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Verlaufs- und Langzeitüberlebensdaten ableiten, dass das lokal begrenzte Prostatakarzinom – insbesondere bei niedrigem histologischem Grading bzw. niedriger Risikoeinstufung – eine vergleichsweise gute Prognose aufweist, und dass folglich lange Nachbeobachtungsperioden zur Evaluation von Therapiemaßnahmen erforderlich sind.

(3) Krankheits- und Behandlungskosten

Kostendaten sind häufig disparat und weisen eine breite Spannweite auf; in der Regel sind sie nur mit Einschränkungen zwischen verschiedenen Ländern vergleichbar. Im folgenden sollen daher nur einige wenige, im Hinblick auf die Brachytherapie relevante Aspekte beleuchtet werden.

USA:
*bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit noch guter oder mäßiger Differenzierung:
Keine Hinweise für Exzess-Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach 5 oder 10 Jahren*

Lokal begrenztes Prostatakarzinom:
wegen vergleichsweise guter Prognose lange Nachbeobachtungsperioden für Therapieevaluation notwendig

Kostendaten nur mit Einschränkungen zwischen verschiedenen Ländern vergleichbar

Die Behandlungskosten unter Brachytherapie und Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wurden in drei kleinen US-Kostenstudien mit einander verglichen. Makhlouf et al. erhoben bei 66 Patienten die durchschnittlichen direkten Krankheitskosten einer ^{103}Pd -Brachytherapie (26.320 \$; einschl. Kosten für Seeds von im Mittel 6.184 \$) und stellten diese dem vergleichbaren Kostenaufwand für eine radikale Prostatektomie (22.660 \$) gegenüber. Die ärztlichen Behandlungskosten waren für die Brachytherapie mit 7.575 \$ etwas geringer als für die Prostatektomie (9.531 \$) [Makhlouf et al., 2002]. Auch in der Studie Kohan et al. waren die Behandlungskosten mit durchschnittlich 13.905 \$ für die Prostatektomie und 13.886 \$ für die Brachytherapie mit ^{125}I oder ^{103}Pd vergleichbar [Kohan et al., 2000]; während bei ersterer die Kosten des operativen Eingriffs höher waren, erwies sich bei letzterer die postoperative Betreuung als kostenaufwendiger. Im Gegensatz hierzu errechneten Wagner et al. bei insgesamt 33 Patienten für die radikale Prostatektomie mit im Schnitt 15.097 \$ trotz eines durch einen dreitägigen stationären Aufenthalt bedingten Kostenaufwands in Höhe von 1.897 \$ signifikant geringere durchschnittliche Behandlungskosten als für die Brachytherapie mit ^{125}I oder ^{103}Pd (21.025 \$; Seeds: 7.032 \$) [Wagner et al., 1999]. – Eine weitere, sehr viel umfangreichere US-Kostenerhebung zu direkten medizinischen Kosten bei über 34.000 Patienten mit Medicare-Daten aus den Jahren 1992 und 1993 fand für die radikale Prostatektomie mit durchschnittlich 17.226 \$ signifikant um 23% höhere Kosten als für die externe Strahlentherapie mit 14.048 \$ [Burkhardt et al., 2002].

Die Auswirkungen einer klinischen Tumorprogression mit Metastasierung auf Kostenparameter wird durch die Untersuchung von Penson et al. unterstrichen: für einen 18monatigen Verlaufszeitraum vor und nach Progression lagen die Behandlungskosten bei Patienten mit Metastasen bei ca. 92.500 \$, ohne bei etwa. 58.000 \$; bei Patienten mit einem PSA-Rückfall beliefen sie sich auf ca. 69.300 \$ im Vergleich zu 58.350 \$ bei Patienten ohne einen solchen PSA-Anstieg [Penson et al., 2004].

Für Großbritannien wurde die Summe direkter und indirekter Krankheitskosten für eine Kohorte von jährlich 15.100 neu diagnostizierten Patienten auf knapp 93 Millionen £ im 5-Jahres-Verlauf geschätzt, davon entfielen allein auf die anti-androgene Hormontherapie ein Großteil in Höhe von ca. 63 Millionen £ [Sangar et al., 2005].

Für Deutschland hat die Literaturrecherche keine publizierten Kosten- bzw. Kosteneffektivitätsstudien zu PBT bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ergeben (s. hierzu jedoch auch **11.10 Synopse der Stellungnahmen zur Brachytherapie**; Punkte 20 und 21: Kostenmodellierung / Kosteneffektivitätsanalyse in der Stellungnahme von Amersham sowie eine

USA:
In der Mehrzahl der Studien: Behandlungskosten einer PBT vergleichbar mit denjenigen unter radikaler Prostatektomie

Kostenauswirkungen einer Tumorprogression und insbesondere Metastasierung sind beträchtlich

Großbritannien:
Bedeutung der anti-androgenen Hormontherapie für direkte Krankheitskosten

Deutschland:
bisher Kostendaten nicht publiziert

Kostenberechnung in der Stellungnahme von Amersham bzw. der Arbeitsgruppe Vaterstetten).

Nach dem deutschen G-DRG-System wurde der Seed-Implantation bei Prostatakarzinom im Jahr 2005 eine Bewertungsrelation von 2,030 zugeordnet (M07Z; Hauptabteilung). Bei einem hypothetischen Basisfallwert um 3.000 € ergäbe sich daraus eine fiktive Vergütung von 6.090 € pro Behandlungsfall.

Fallpauschale nach G-DRG

5.5. Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Anmerkungen zum evidenzbasierten Evaluationsstand des therapeutischen Nutzens

Die Behandlung des Prostatakarzinoms erfolgt stadienabhängig und kriterienorientiert, je nachdem, ob ein lokal begrenzter, lokal fortgeschrittener, metastasierender oder hormonresistenter Tumor, welcher Gleason-Score und welcher PSA-Wert vorliegen. Tabellen und Nomogramme dienen dem Staging und der besseren Risiko- und Prognoseabschätzung.

Hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten können zum einen kurative, zum anderen nicht-kurative Therapieverfahren

- (1) des lokalisierten Prostatakarzinoms,
- (2) des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, und
- (3) des metastasierten Prostatakarzinoms unterschieden werden.

Kurative Behandlungsverfahren gibt es nur für das lokalisierte Prostatakarzinom. Als Behandlungsoptionen werden hier die radikale Prostatektomie (mit nervenschonender Operationstechnik über verschiedene Zugangsvarianten einschl. Lymphadenektomie), die externe Strahlentherapie und die Brachytherapie (mit permanenten oder ggf. auch temporären Strahlenquellen) angesehen. Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom kommen vorwiegend die externe Strahlentherapie, ggf. auch kombiniert mit High Dose Rate-Brachytherapie, und Hormonentzugsverfahren zur Anwendung; ferner kann auch eine radikale Operation in Betracht kommen. Schließlich stehen eine neoadjuvante und/oder adjuvante antiandrogene Hormontherapie vor oder nach operativen bzw. strahlentherapeutischen Verfahren zur Verfügung. Die Behandlung des systemisch fortgeschrittenen Prostatakarzinoms erfolgt durch hormonablative Verfahren (bzw. Orchiektomie) sowie – bei hormon- und androgen-insensitiven Tumoren – eine zytostatische Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie.

An einigen Zentren werden auch alternative Verfahren wie z.B. Kryotherapie, hoch-intensivierter fokussierter Ultraschall oder Laserverfahren eingesetzt; diese können bisher nicht als kurative Verfahren angesehen werden.

Behandlungsmöglichkeiten bei Prostatakarzinomen: Radikale Prostatektomie, strahlentherapeutische Verfahren, antiandrogene Hormontherapie, Chemotherapie

Bis zum Tumorstadium T2c gilt das Prostatakarzinom als lokal begrenzt. Die Therapie erfolgt lokal unter kurativen Gesichtspunkten mit dem Ziel, das krankheitsfreie Überleben zu verlängern.

Im folgenden soll der evidenzbasierte Therapieevaluationsstand beim lokal begrenzten Prostatakarzinom anhand der derzeit verfügbaren Standardoptionen – zwei aktiven Therapieverfahren und Watchful Waiting als Vergleichsbedingung – dargestellt werden.

5.5.1 Radikale Prostatektomie

Der therapeutische Nutzen der retropubischen radikalen Prostatektomie einschl. pelviner Lymphknotendisektion wurde von der Scandinavian Prostatic Cancer Group in einer prospektiven randomisierten Evaluationsstudie über einen Nachbeobachtungszeitraum mit verblindeter Datenerhebung nachgewiesen. Zielvariablen waren hierbei zum einen das krankheitsbezogene Überleben, das Gesamtüberleben, sowie die kumulative Inzidenz von Fernmetastasen und lokaler Progression, zum anderen Morbiditätsparameter wie erektile Dysfunktion, Blasen- und Darm-Nebenwirkungen, psychische Symptome und Lebensqualität bei den Tumorstadien T1b – T2. In die Studie wurden in den Jahren 1989 – 1999 insgesamt 695 Patienten unter 75 Jahre mit einer geschätzten Lebenserwartung von ≥ 10 Jahren aufgenommen; bei 347 Patienten wurde gemäß Randomisierung eine radikale Prostatektomie vorgenommen, 348 Patienten wurden der Watchful-Waiting-Gruppe zugeteilt. Wie Holmberg et al. berichten, zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Jahren ein Vorteil für die Prostatektomie im krankheitsfreien Überleben (als erstem Endpunkt; HR: 0,50; 95%KI: 0,27; 0,91), nicht jedoch im Gesamtüberleben (HR: 0,83; 95%KI: 0,57; 1,2) [Holmberg et al., 2002]. Sowohl das Risiko für eine spätere Metastasierung (HR: 0,63; 95%KI: 0,41; 0,96) als auch für eine lokale Progression (HR: 0,31; 95%KI: 0,22; 0,44) wurde durch die Prostatektomie signifikant reduziert. Im weiteren Studienverlauf nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,2 Jahren war auch die Gesamtsterblichkeit durch die Prostatektomie gegenüber Watchful Waiting um 26% reduziert (HR: 0,74; 95%KI: 0,56; 0,99), die Tumorsterblichkeit war um 44% geringer (HR: 0,56; 95%KI: 0,36; 0,88). Wiederum waren sowohl das Risiko für eine spätere Metastasierung (HR: 0,60; 95%KI: 0,42; 0,86) als auch für eine lokale Progression (HR: 0,33; 95%KI: 0,25; 0,44) wurde durch die Prostatektomie signifikant reduziert [Bill-Axelsson et al., 2005]. Nach einer Sekundäranalyse zeigten sich die Überlebensvorteile nicht mehr bei Patienten über 65 Jahre.

**Scandinavian
Prostatic Cancer
Group:
Radikale
Prostatektomie:
therapeutischer
Nutzen in Lang-
zeitstudien belegt
(Evidenzstufe Ib)**

Unerwünschte Effekte und Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden bei einer Teilstichprobe von 367 Patienten mit einer Ausschöpfungsquote von 87% nach einem Follow-up von im Durchschnitt 4 Jahren erhoben [Steineck et al., 2002]. Nach Prostatektomie traten häufiger eine erektile Dysfunktion (80% vs 45%) und eine Urininkontinenz (49% vs 21%) auf, während die Patienten der Watchful-Waiting-Gruppe häufiger unter Miktionserschweren litten (44% vs 28%). Hinsichtlich der Darmfunktion, psychologischen Symptomen wie Angst oder Depression oder bei der Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Radikale Prostatektomie:
Nebenwirkungen**

Aufgrund dieser Studie der Scandinavian Prostatic Cancer Study Group kann daher der therapeutische Nutzen einer radikalen Prostatektomie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als gesichert gelten (Evidenzstufe Ib gemäß der G-BA-Verfahrensordnung vom 15.03.2005).

Die US-Studie der Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) zur Evaluation der radikalen Prostatektomie im Vergleich zu Watchful Waiting soll hier aus verschiedenen Gründen nicht ausführlich dargestellt werden (Rekrutierungsphase bereits in den Jahren 1967 – 1975, daher mit heutigen Standards nicht mehr vergleichbare Operationstechniken; methodische Schwächen mit vergleichsweise hoher Drop-out-Quote bei relativ kleinen Stichprobenumfängen, etc.) [Byar et al., 1981], [Graversen et al., 1990].

In den USA wird derzeit eine weitere Evaluationsstudie zum Vergleich von radikaler Prostatektomie und Watchful Waiting / Expectant Management durchgeführt (The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial; PIVOT), welche 1994 begonnen und für die zwischenzeitlich die Rekrutierung abgeschlossen wurde. Die Nachbeobachtungsdauer soll 15 Jahre betragen. Bisher liegen keine Veröffentlichungen zu Zwischenergebnissen vor.

**in USA:
laufende PIVOT-
Studie**

Eine radikale Prostatektomie umfasst die vollständige Entfernung der Prostata und der anhängenden Samenblasen (Prostatovesikulotomie) sowie eines Teils der Samenleiter. Bei dem in Deutschland in ca. 60% der Fälle vorgenommenen retropubischen Zugang kann gleichzeitig eine Lymphadenektomie durchgeführt werden; bei perinealem Vorgehen kann ggf. zweizeitig ein laparoskopischer Zusatzeingriff zur pelvinen Lymphadenektomie durchgeführt werden. Zu möglichen Vor- oder Nachteilen einer perinealen oder laparoskopischen im Vergleich zu einer retropubischen radikalen Prostatektomie sei auf [Deger et al., 2004] und [Gasser et al., 2004] verwiesen.

**Radikale Prostatektomie:
Zugangswege**

Die Wertigkeit der radikalen Prostatektomie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist unklar (s. hierzu [Fletcher

und Theodorescu, 2005]). Von Befürwortern wird darauf hingewiesen, dass nach Befunden älterer Fallserien eine radikale Prostatektomie im lokal fortgeschrittenen Stadium möglicherweise die Progression der Gesamterkrankung verzögern kann.

5.5.2 Externe [oder perkutane] Strahlentherapie, EBRT

In der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur existiert nach dem Wissensstand der HTA-Arbeitsgruppe derzeit keine aussagekräftige, prospektive randomisierte kontrollierte Studie, welche zur Frage des therapeutischen Nutzens der externen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom im Vergleich gegen eine Kontrollbedingung wie Watchful Waiting oder gegenüber einer Standardreferenz wie der radikalen Prostatektomie gesicherte Schlussfolgerungen zulassen würde.

Es fanden sich zwar zwei randomisierte kontrollierte Studien, in denen eine externe Strahlentherapie mit der radikalen Prostatektomie verglichen wurde, doch weisen diese Studien methodische Mängel auf, die eine Bewertung der Effekte erschweren. In der Studie der Uro-Oncological Research Group (UORG) [Paulson et al., 1982] handelt es sich dabei um relativ kleine Stichprobenumfänge, die Wahl einer teils niedrigen Strahlendosis, Veränderungen der Patientenzuteilung ohne Intention-to-treat-Analyse sowie unterschiedlich definierte Endpunkte ohne Angaben zu Überlebenszeiten). In die Untersuchung von Akakura et al. wurden ebenfalls vergleichsweise wenig Patienten aufgenommen, diese litten sowohl an organbegrenzten also auch lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen, wobei jedoch keine Subgruppenanalyse der Ergebnisse vorgenommen wurde, es wurde eine relativ niedrige Strahlendosis gewählt, und in beiden Gruppen wurde eine antiandrogene Hormontherapie verabreicht [Akakura et al., 1999].

Ältere Vergleichsstudien mit methodischen Problemen behaftet

Die im folgenden gegebene Darstellung der therapeutischen Wirksamkeit der externen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom stützt sich im wesentlichen auf die beiden kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeiten von [Brundage et al., 2002a] und [Nilsson et al., 2004] sowie auf das HTA von Hummel et al. [NCCHTA, 2003].

Übersichtsarbeiten zur Strahlentherapie

(A) Konventionelle externe Strahlentherapie

Zur konventionellen EBRT wurden 26 retrospektive Studien analysiert. Nach diesen kann die beim lokal begrenzten Prostatakarzinom unter kurativer Zielsetzung angewandte konventionelle EBRT als eine sichere Behandlungsmaßnahme angesehen werden. Üblicherweise werden Gesamtdosen von

70 bis 72 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche appliziert. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Datenanalyse waren die 5- und 7-Jahres-Raten der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit unter einer Strahlendosis ≥ 72 Gy (im Median 78 Gy) höher als mit einer Strahlendosis < 72 Gy (im Median 68,4 Gy) [Kupelian et al., 2004]. In Deutschland wird bei Patienten mit günstigen Prognosefaktoren bzw. niedriger Risikogruppierung eine Dosissteigerung über 70 Gy nicht empfohlen.

Die krankheitsspezifische 10 Jahres-Überlebensraten nach EBRT lagen bei gut, mäßig und wenig differenzierten lokal begrenzten Prostatakarzinomen im Bereich von 90%, 75% und 50%. Mit Bezug auf die 5-Jahres-PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit liegen die Quoten bei PSA-Ausgangswerten von < 4 ng/ml bzw. 4 – 10 ng/ml bzw. 10 – 20 ng/ml bzw. > 20 ng/ml im Bereich von 85%, 55%, 45% und 15%. – In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven US-Kohortenstudie aus Registerdaten des SEER Program wiesen bestrahlte im Vergleich zu operierten Prostatakrebs-Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 9 Jahren ein um 70% höheres Risiko für ein Rektumkarzinom auf (HR: 1,7; 95%KI: 1,4; 2,2) [Baxter et al., 2005].

EBRT: 10 Jahres-Überlebensraten bei gut, mäßig und wenig differenzierten lokal begrenzten Prostatakarzinomen: 90%, 75% und 50%

Evtl. höheres Risiko für Rektumkarzinom nach EBRT

(B) Konformale externe Strahlentherapie (dreidimensionale konformale EBRT, 3DCRT)

Bei der konformalen Technik erfolgt die Bestrahlung über mehrere isozentrische Stehfelder, wobei das gesunde Gewebe durch maßgeschneiderte, individuelle Abschirmblöcke oder Multileaf-Kollimatoren weitgehend geschont wird.

(a) Vergleich 3DCRT ohne Dosisescalation vs EBRT
In zwei randomisierten Studien wurde evaluiert, ob die 3DCRT gegenüber der EBRT bei gleicher Strahlendosis Vorteile bei der Verträglichkeit aufweist.

Konformale EBRT vs konventionelle EBRT: weniger Nebenwirkungen

Dearnaley et al. verglichen bei jeweils etwa 100 Patienten der Tumorstadien T1 – T4 (davon ca. 45% mit T1 oder T2) eine 3DCRT mit einer EBRT (Strahlendosis jeweils 64 Gy); über eine mediane Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren zeigten sich bei vergleichbaren Wirksamkeitsparametern Vorteile zugunsten der 3DCRT bei rektalen, nicht aber bei Blasen- nebenwirkungen [Dearnaley et al., 1999].

Auch Koper et al. fanden bei 266 Patienten der Stadien T1 – T4 (davon 59% mit T1 – T2) unter einer 3DCRT oder EBRT (Strahlendosis jeweils 66 Gy) signifikant weniger akute rektale bzw. anale Nebenwirkungen bei gleich häufigen Blasenstörungen [Koper et al., 1999].

Retrospektive Studien zur 3DCRT zeigten ebenfalls vergleichsweise geringere Nebenwirkungsraten.

(b) Vergleich dosiseskalierte 3DCRT vs EBRT

In drei prospektiven randomisierten Studien wurde eine Dosiseskulation bei 3DCRT gegenüber einer niedrigeren Strahlendosis bei EBRT bzw. 3DCRT verglichen.

Pollack et al. verabreichten bei jeweils ca. 150 Patienten der Tumorstadien T1 – T3 (davon ca. 80% mit T1 oder T2) entweder 78 Gy mit 3DCRT oder 70 Gy mit EBRT [Pollack et al., 2000b]. Nach einem medianen Follow-up von ca. 52 Monaten zeigte sich bei der PSA-anstiegsfreien und/oder krankheitsfreien Überlebenszeit mit 79% vs 69% ein grenzwertiger Vorteil der 3DCRT mit 78 Gy ($p=0,058$); bei einer Sekundäranalyse derjenigen Patienten mit $PSA > 10$ ng/ml erfüllten 75% der Patienten mit 78 Gy vs 48% der Patienten mit 70 Gy das o.g. Überlebenszeitkriterium ($p = 0,011$), und zwar auch dann, wenn nur T1 – T2-Patienten in die Auswertung eingingen. Bei 101 Patienten aus dieser Studie wurden zwei Jahre nach Abschluß der Bestrahlung späte Nebenwirkungen erhoben [Nguyen et al., 1998]; hierbei zeigten sich weniger Darm-Nebenwirkungen unter der 3DCRT mit der höheren Strahlendosis. Im weiteren Studienverlauf wurden zwei Jahre nach Bestrahlung bei 168 Patienten zusätzlich zu PSA-Messungen Prostata-Biopsien durchgeführt [Pollack et al., 2002]. Dabei zeigten sich bei 32% der Patienten in der 78 Gy-Gruppe und bei 28% in der 70 Gy-Gruppe positive Biopsiebefunde. Die PSA-Werte wurden anhand von vier Schwellenkriterien ($<0,5$; $0,5-1,0$; $>1,0-2,0$; $>2,0$ ng/ml) ausgewertet; Patienten mit der 78 Gy-3DCRT hatten häufiger einen Nadir $\geq 0,5$ ng/ml im Vergleich zu den Patienten mit der 70 Gy-EBRT. Auch unter Berücksichtigung der Biopsie-Ergebnisse zeigten sich für Patienten aller T-Stadien nach einem medianen Follow-up von 65 Monaten hinsichtlich des Zielkriteriums der PSA-anstiegsfreien und/oder krankheitsfreien Überlebenszeit keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Strahlendosis-Gruppen; bei Patienten mit einem $PSA > 10$ ng/ml erfüllten jedoch erneut mit 62% mehr Patienten aus der 78 Gy-Gruppe das o.g. Überlebenszeitkriterium im Vergleich zu 43% der Patienten aus der 70 Gy-Gruppe ($p = 0,01$). Eine Überprüfung der Nebenwirkungen nach 5 Jahren ergab vergleichbare Nebenwirkungsraten [Storey et al., 2000].

In einer weiteren, kürzlich publizierten Studie untersuchten Dearnaley et al. in einem 2x2-faktoriellen Design die Wirkungen unterschiedlicher 3DCRT-Strahlendosen (74 vs 64 Gy) und Randbreiten (1,5 vs. 1,0 cm) bei 126 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nach neoadjuvanter anti-androgener Hormontherapie. Nach 5 Jahren zeigten 71% der Patienten der 74 Gy-Gruppe und 59% der 64 Gy-Gruppe keinen PSA-Anstieg (HR: 0,64; 95%KI: 0,38; 1,10; $p = 0,10$);

Dosiseskalierte konformale EBRT vs konventionelle EBRT:
Hinweise – aber kein Beleg – für bessere Wirkung bei vergleichbaren Nebenwirkungen

Vorteile für dosis- eskalierte konformale EBRT insbesondere bei Patienten mit höheren PSA-Werten

die verschiedenen Randbreiten wirkten sich nicht unterschiedlich aus. Unter der höheren Strahlendosis bzw. Randbreite traten häufiger akute Nebenwirkungen und mehr Spätnebenwirkungen des Darms auf [Dearnaley et al., 2005]. In verschiedenen nicht-randomisierten Studien ergaben sich Hinweise, dass bei ungünstigen Risikofaktoren (PSA ≥ 10 ng/ml, Gleason-Score ≥ 7 , Tumorstadium $\geq T2b$) höhere 3DCRT-Strahlendosen möglicherweise bessere Wirkungen nach sich ziehen.

(C) Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (intensity-modulated radiotherapy, IMRT)

Die IMRT ist eine Fortentwicklung der konformalen Radiotherapie, von der eine bessere Erfassung des Zielvolumens und eine Schonung des Normalgewebes erwartet wird. Retrospektive Studien und Fallserien, in denen die IMRT zumeist der 3DCRT gegenübergestellt wurde, legen teils eine bessere Verträglichkeit mit insbesondere weniger rektalen Spätnebenwirkungen nahe. Gesicherte Aussagen – auch zur Langzeitverträglichkeit – sind bisher jedoch nicht möglich.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie: bisher keine gesicherten Aussagen möglich

Zur Strahlentherapie des Prostatakarzinoms – auch bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen – sei auf Stuschke et al., zur Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Persistenz oder –Anstieg auf Bottke et al. verwiesen [Stuschke et al., 2004], [Bottke et al., 2004].

Der therapeutische Nutzen einer EBRT oder 3DCRT ist bislang nicht gegenüber einer Kontrollbedingung wie Watchful Waiting / Expectant Management untersucht worden. Zusammenfassend zeigen die Studien zur EBRT und 3DCRT jedoch, dass die 3DCRT gegenüber der EBRT signifikante Vorteile in der Verträglichkeit – z.B. bei späten rektalen Nebenwirkungen – aufweist. Außerdem ergaben sich Hinweise, dass höhere 3DCRT-Strahlendosen eine etwas bessere Wirksamkeit entfalten, insbesondere bei Vorliegen ungünstigerer Risikokriterien wie z.B. PSA > 10 ng/ml.

Konformale EBRT: Vorteile bei Verträglichkeit, insbesondere bei späten rektalen Nebenwirkungen und bei Vorliegen ungünstigerer Risikofaktoren (PSA)

Nach den Beurteilungskriterien der evidenzbasierten Medizin kann die radikale Prostatektomie aufgrund der Studienlage einen Prioritätsanspruch gegenüber den anderen, hier dargestellten Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom beanspruchen. Bei Therapieentscheidungen zwischen Behandlungsalternativen sind jedoch auch potentielle Nebenwirkungen gegeneinander abzuwägen. So werden beispielsweise in Verlaufs- und Beobachtungsstudien zur Nebenwirkungshäufigkeit wie z.B. der Prostate Cancer Outcomes Study [Potosky et al., 2004] konsistent höhere Raten für erektile Dysfunktion oder Urinkontinenz nach

Evidenzbasiert: Priorität der radikalen Prostatektomie

Prostatektomie angegeben, während rektale Nebenwirkungen seltener als unter Strahlentherapie zu verzeichnen sind.

5.5.3 Weitere Optionen: Antiandrogene Hormontherapie, Chemotherapie

Optionen einer Hormontherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom sind (1) Orchiektomie, (2) LHRH-Agonisten, (3) Antiandrogen-Monotherapie, und (4) maximale Androgenblockade.

Eine Hormontherapie als Adjuvans zur Radiotherapie oder radikalen Prostatektomie zielt auf unentdeckte Krebszellen in den Beckenlymphknoten und außerhalb des Zielgebiets der jeweiligen primären Maßnahme ab.

Eine *neoadjuvante* Hormontherapie vor einer Prostatektomie oder einer externen Strahlentherapie führt zu einem „Downsizing“ und „Downgrading“ des Tumors und damit wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Heilungschancen, wobei einschränkend hinzugefügt werden muss, dass hierzu bislang keine Überlebenszeitdaten aus kontrollierten Studien vorliegen.

Eine *adjuvante* Hormontherapie mit z.B. LHRH-Agonisten wie Goserelin führt beim fortgeschrittenem Prostatakarzinom zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens nach radikaler Prostatektomie mit Lymphknotendissektion bzw. nach externer Strahlentherapie.

Eine maximale Androgenblockade führt gegenüber den anderen Verfahren einer hormonellen Therapie offenbar nicht zu höheren Überlebenszeiten - mit Ausnahme einer alleinigen Kastration: Hier zeigen Metaanalysen höhere Überlebenszeitdaten unter maximaler Androgenblockade als unter Orchiektomie bei allerdings mehr Nebenwirkungen und geringerer Lebensqualität [Schmitt et al., 2005].

Beim hormonresistenten Prostatakarzinom kommen eine Chemotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel, Mitomycin oder Methotrexat in Frage bzw. eine Kombination der vorgenannten Taxan-Zytostatika mit Estramustin, 5-Fluoruracil oder Doxorubicin [siehe z.B. Wirth und Nippgen, 2003]. Die Effektivität einer Chemotherapie ist allerdings vergleichsweise gering ausgeprägt. Eine fortgesetzte Androgensuppression kann jedoch auch beim hormonrefraktärem Prostatakarzinom zu Überlebensvorteilen führen, da offenbar nicht das gesamte Karzinom hormonresistent ist.

Optionen einer antiandrogenen Hormontherapie

**Neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie:
Downsizing,
Downgrading**

**Adjuvante antiandrogene Hormontherapie:
Verbesserung von Überlebenszeitparametern**

Maximale Androgenblockade

Chemotherapie

5.6. Outcomeparameter und Endpunkte

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Behandlungsmaßnahmen bei Karzinomerkrankungen werden üblicherweise Überlebenszeiten bzw. Überlebenszeitraten als Zielkriterien gewählt. Diese können wie folgt unterteilt werden:

- Überlebenszeit insgesamt [overall survival]
- erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival]
- rezidivfreie Überlebenszeit [event-free survival]
- progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival]

Die Messung der Überlebenszeiten erfolgt über Mediane oder Mittelwerte oder mittels der Überlebensraten über bestimmte Zeitperioden. Als für die Effektivität von Therapiemaßnahmen besonders aussagekräftig gilt das "overall survival".

Neben Überlebenszeiten spielen bei Therapiemaßnahmen von Karzinomerkrankungen weitere Zielkriterien wie insbesondere Lebensqualität, Verträglichkeits- bzw. Toxizitätsparameter und die Frage eines Funktions- (oder Organ)erhalts bei der Beurteilung von Therapiemaßnahmen eine Rolle.

Diese Outcomeparameter fanden Eingang in die methodischen Filterkriterien zur Literatursuche (s. **Abschnitt 11.2.3 2. Screening Primärliteratur**). Hinsichtlich der Zielgröße eines Funktionserhalts wurde dabei weniger auf Prostatafunktionen als vielmehr auf Potenz- und/oder Urinkontinenz-Erhalt abgehoben.

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gestaltet sich die Messung von Überlebenszeiten jedoch schwierig, weil hierfür lange Nachbeobachtungszeiträume von 10 – 15 Jahren veranschlagt werden müssen, und weil andererseits aufgrund des Alters der Patienten mit dem Eintreten anderer, nicht mit der Krebserkrankung verbundener Todesursachen sehr große Stichprobenumfänge für die Vergleichsgruppen gewählt werden müssten, um Wirkunterschiede nachweisen zu können. Es wurde daher als Surrogat-Zielgröße für Behandlungsmaßnahmen bei Prostatakarzinomen das Prostata-spezifische Antigen (PSA) festgelegt. Kriterien für die Definition eines PSA-Rezidivs nach erfolgter Therapie wurden im Rahmen eines Konsensusverfahrens von der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) zunächst für die EBRT vorgeschlagen (ASTRO, 1997); im Anschluss daran wurden diese Kriterien – teilweise in modifizierter Form – analog auch für die Brachytherapie angewandt.

Zielkriterien

Überlebenszeiten

Gesamt-Überleben

Krankheitsfreies Überleben

Rezidivfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben

PSA als Surrogat-Outcomeparameter

Outcomeparameter sollen zum einen klinisch- und patientenrelevante Endpunkte sein, zum anderen sollen sie Behandlungseffekte sensitiv messen können. Surrogat-Zielgrößen müssen nach der statistischen Definition von Prentice [Prentice, 1989] zum einen mit dem eigentlichen Endpunkt korreliert sein, zum anderen den Netto-Effekt der Behandlungsmaßnahme gänzlich abbilden können, und zwar unter Berücksichtigung aller möglicher Wirkungsmechanismen.

Anforderungen an Surrogat-Zielgrößen

Ein Surrogat-Parameter stellt folglich eine Ergebnisvariable dar, die einen definitiven Endpunkt ersetzen und Schlussfolgerungen bezüglich des Behandlungseffekts unverändert und vollständig abbilden soll. Surrogat-Parameter sollen mit hinlänglicher Häufigkeit und innerhalb eines adäquaten Zeitrahmens leicht und reproduzierbar auch bei kleineren Patienten Stichproben festgestellt werden können.

Beim Prostata-spezifischen Antigen handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein aus der Kallikrein-Familie mit der Funktion einer Serin-Protease. PSA wird in Prostatazellen unter der Kontrolle von Androgenen produziert, ist im Blut messbar und wird über Immuno-Assays im Serum bestimmt. Neben den üblichen Messmethoden gibt es auch ultrasensitive PSA-Essays, welche PSA-Konzentrationen bis zu einem Grenzwert von 0,001 ng/ml messen können.

PSA

Im Serum wird PSA an verschiedene Proteine gebunden, insbesondere an Alpha1-Antichymotripsin und Alpha2-Makroglobulin. Die Halbwertszeit im Serum beträgt ungefähr zwei bis drei Tage.

PSA wird von Prostatakrebszellen überwiegend vermehrt produziert, abhängig vom Differenzierungsgrad der Krebszellen. Je geringer die Differenzierung und je höher der Gleason-Score, desto vergleichsweise weniger PSA wird gebildet.

PSA steht unter Kontrolle durch Androgene, daher sinken unter antiandrogener Hormontherapie mit zum Beispiel LHRH-Agonisten, Androgenantagonisten oder 5-alpha-Reduktase Inhibitoren die PSA-Werte ab.

PSA: Wirkung von Antiandrogenen

Unter antiandrogener Begleittherapie können also PSA-Werte nicht eindeutig verschiedenen Therapiemodalitäten zugeordnet werden.

Unterschiedliche weitere Faktoren können die PSA-Konzentrationen beeinflussen, insbesondere das Alter und das Prostatavolumen. Dies ist insbesondere bei Vorliegen einer benignen Prostatahyperplasie wichtig, da PSA dann zumeist in der hyperplastischen Übergangszone der Prostata gebildet wird.

PSA: andere Faktoren der Beeinflussung

Bei Vorliegen einer Prostatitis oder zum Beispiel eines Harnverhalts können PSA-Werte ansteigen. Nach Biopsien steigt der PSA-Wert an und benötigt ca. zwei bis vier Wochen um wieder auf das Ausgangsniveau abzusinken.

Bei der PSA-Messung werden unterschiedliche Messgrößen unterschieden. Es wird das freie PSA vom komplexen PSA und vom gebundenen PSA unterschieden. Hierbei können auch Quotienten gebildet werden, insbesondere der Quotient von freiem zu Gesamt-PSA. Weiterhin werden unterschieden die sogenannte PSA-Dichte, die PSA-Transitionalzonen-Dichte und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit.

Diese Parameter können möglicherweise von Relevanz sein, wenn eine PSA-Messung i.S.e. Screenings durchgeführt wird; manchen Autoren gelten sie jedoch als wenig zuverlässig. Auf den strittigen Stellenwert des PSA-Screenings soll an dieser Stelle jedoch nicht eingegangen werden. Ob diese Parameter in Bezug auf die prognostische Validität für das Staging oder das Monitoring von Prostatakarzinomen eine Bedeutung haben, ist offen.

PSA-Konzentrationen im Serum können als Parameter für folgende Prognosemodelle verwendet werden:

1. Prädiktion eines PSA-Rückfalls
2. Prädiktion der Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Tumorstadiums
3. Prädiktion des Überlebens- bzw. der Überlebenszeit

PSA wird routinemäßig eingesetzt zum Monitoring nach einer radikalen Prostatektomie oder einer Strahlentherapie bei Prostatakarzinom. Hierbei werden die PSA-Werte in regelmäßigen Abständen von drei bis sechs Monaten bestimmt.

PSA dient hierbei als Surrogat-Marker für Progression; die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit wird als Surrogat-Endpunkt für das progressionsfreie Überleben angesehen (Übersichtsarbeiten bei Scher et al., 2004; Lieberman, 2004).

Nach einer radikalen Prostatektomie sinken die PSA-Werte in der Regel rasch auf Werte unter die Nachweisgrenze ab (innerhalb eines Monats). Falls die PSA-Werte im weiteren Verlauf wieder ansteigen, spricht dies für das Neuauftreten von Krebszellen.

Als Grenzwert für ein PSA-Rezidiv im post-interventionellen Monitoring nach radikaler Prostatektomie wird üblicherweise ein Wiederanstiegen der PSA-Werte auf über 0,2 bzw. 0,4 ng/ml angesehen [Scher et al., 2004].

PSA-Messung

PSA als Prognose- und prädiktiver Parameter

PSA als Surrogat-Zielparameter für progressionsfreies Überleben

PSA-Verläufe nach Therapie

a) Radikale Prostatektomie

Die Grenze, ab wann ein Anstieg des PSA-Wertes ein Therapieversagen anzeigt, wird unterschiedlich definiert; häufig ist dies abhängig von der Nachweisgrenze des PSA-Bestimmungsmethode.

Bei der Überwachung nach Strahlentherapie sinkt der PSA-Wert in der Regel nur langsam innerhalb von ein bis zwei Jahren auf den tiefsten Punkt (Nadir) ab. Der Nadir hängt ab vom prätherapeutischen PSA-Wert, dem Prostatavolumen und der Strahlendosis.

Beim Monitoring gibt es unterschiedliche Kriterien für einen Wiederanstieg. Ein Nadir von 0,5 ng/ml oder weniger korreliert mit einer PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit von fünf Jahren.

Der Verlauf eines PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie ist relativ stabil und beinhaltet eine stetige Progression. Die medianen Überlebenszeiten bei PSA-Rezidivs nach radikaler Prostatektomie liegen bei etwa 8 – 10 Jahren.

Die ASTRO empfiehlt mit Bezug auf die EBRT eine alternative Methode zur Definition eines PSA-Rezidivs. Hier wird ein PSA-Rückfall angenommen, wenn innerhalb von jeweiligen Messpunkten dreimal in Folge über den zuvor gemessenen Nadir ansteigen.

Dieses PSA-Rezidiv-Kriterien wird in den meisten Publikationen – teils modifiziert – mitgeteilt; es kann als allgemein etabliert gelten. Hierbei wird jedoch weiterhin die Notwendigkeit einer noch weitgehenden Standardisierung gesehen [McMullen und Lee, 2003].

Die Konsensus-Definition der ASTRO nimmt einen PSA-Rückfall dann an, wenn nach Abschluss der Bestrahlung und Erreichen des Nadirs der PSA-Wert bei 3 konsekutiven Messungen kontinuierlich über den Nadir ansteigt. Der Zeitpunkt des Therapieversagens wird dabei auf die Mitte zwischen dem Nadir und dem ersten bestätigten Anstieg gelegt. Dabei wird empfohlen, dass zwischen den verschiedenen PSA-Messungen mindestens drei Monate liegen sollen. Als Problem wird hierbei von manchen Autoren angesehen, dass die ASTRO-Definition konsekutive PSA-Anstiege in direkter Folge vorsieht, außerdem wird bemängelt, dass hierbei keine Größenordnung des PSA-Anstiegs gefordert wird. In diesem Zusammenhang ist auf die Lockerung des Kriteriums der Konsekutivität der PSA-Anstiege durch Kattan et al. hinzuweisen [Kattan et al., 2000]. - Als notwendiger, minimaler Beobachtungszeitraum für eine Evaluationsstudie werden im ASTRO-Konsensus 24 Monate angesehen.

**b) Externe
Strahlentherapie**

**ASTRO-Kriterien für
PSA-Rezidiv**

Ein kontroverser Punkt betrifft außerdem Definitionen des PSA-Rezidivs in Form von Absolutwerten als Hinweis für ein PSA-Rückfall. Hier werden unterschiedliche PSA-Werte von 1,0, 1,5, 2,0 und 2,5 ng/ml auf der Basis von ROC-Kurven angegeben. Von anderen Autoren werden niedrigere PSA-Werte von 0,5 oder 1,0 ng/ml als in prädiktiver Validität höherwertig angesehen. Hierbei müssen auch sogenannte PSA-Bounces berücksichtigt werden, die bei 12 % bis zu 61 % der Fälle berichtet werden. Bounces treten häufiger bei Patienten unter Brachytherapie auf. Ihre Wertigkeit ist umstritten [z.B. Patel et al., 2004 und Stock et al., 2003a]. Regeln, welche zwischen sogenannten benignen Bounces und tatsächlichen PSA-Rückfällen differenzieren, wurden bisher nicht hinreichend validiert.

**PSA-Rezidiv-
Definition mittels
Absolutwerten**

Neben absoluten Werten gehen auch andere Bestimmungsmethoden bzw. Kriterien in die Auswertung von PSA-Werten ein, wie zum Beispiel die PSA-Verdopplungszeit bzw. die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit.

**Einbezug von
Zeitdimensionen:
PSA-Verdopplungs-
zeit; PSA-Anstiegs-
geschwindigkeit**

Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von zwölf Monaten oder weniger nach Prostatektomie oder Strahlentherapie weisen vermutlich einen lokalen Rückfall auf.

Auch bei einer derartigen Bestimmung eines PSA-Rezidivs zum Monitoring von Therapieverfahren gibt es jedoch noch Unsicherheiten, diese betreffen die Frage, ob die PSA-Verdopplungszeiten auf Schwellenwerten fußen sollten, ob die PSA-Anstiege dabei konsekutiv sein sollten, welche Minimalanzahl von Messungen gefordert werden sollte, wie die Verdopplungszeit berechnet wird, welche Messfrequenz gefordert wird, und welches Zeitintervall hierfür vorgegeben werden sollte.

Die meisten Berechnungen fußen auf einer Kinetik erster Ordnung, wofür üblicherweise eine Mindestanzahl von drei PSA-Werten im Abstand von mindestens drei Monaten mit einer minimalen Differenz von 0,2 ng/ml zwischen den Werten gefordert wird. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass zumindest ein Drittel aller PSA-Profile einer Kinetik höherer Ordnung folgen. Das heißt, dass Gleichungen für die Verdopplungszeit auf Basis einer Kinetik erster Ordnung bei etwa einem Drittel aller Patienten zu Fehlberechnungen führen können.

**Berücksichtigung
kinetischer
Voraussetzungen**

**Mathematische
Modelle**

Es ist nicht ganz klar, wie der Übergang von einem PSA-Rückfall zur klinischen Manifestation von Metastasen dargestellt werden kann. In einer Analyse von Pound et al. ergaben sich Unterschiede bzgl. der metastasenfrien Überlebenszeit je nachdem, ob sich ein PSA-Rückfall innerhalb von zwei oder aber nach zwei Jahren nach radikaler Prostatektomie ereignete, oder ob die PSA-Verdopplungszeit weniger als 10 bzw. 10 oder mehr Monate betrug [Pound et al., 1999]. Für längere follow-up-Zeiträume kann die PSA-Verdopplungszeit offenbar das Risiko für Knochenmetastasen nach PSA-Rückfall besser vorhersagen als der Gleason-Score und die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit, s. [Scher et al., 2004].

**Zusammenhang
zwischen PSA-
Rezidiv und
klinischer
Progression**

Das Risiko, wegen des Prostatakarzinoms zu versterben, kann mit Hilfe von mathematischen Modellen zur PSA-Verdopplungszeit und zur PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit auch nach primärer Strahlentherapie vorhergesagt werden [Sandler et al., 2000], [D'Amico et al., 2002c], [D'Amico et al., 2003b]. Anhand von Registerdaten konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine PSA-Verdoppelungszeit von unter drei Monaten nach radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie als Surrogat-Parameter für die krankheitsfreie Gesamt- und Überlebenszeit nach PSA-Rückfall angesehen werden kann [D'Amico et al., 2003b]. In einer weiteren retrospektiven Untersuchung bei Patienten nach radikaler Prostatektomie wurde gefunden, dass insbesondere bei einer PSA-Verdopplungszeit von unter 3 Monaten, aber auch bei einer PSA-Verdopplungszeit von 3 bis 9 Monaten, die krankheitsfreie Überlebenszeit signifikant verkürzt ist (Freedland et al., 2005].

Weiterhin wurde berichtet, dass auch die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit vor radikaler Prostatektomie das Risiko, postoperativ an einem Prostatakarzinom zu versterben, vorherzusagen kann (Grenzwert: 2 ng/ml pro Jahr) [D'Amico et al., 2004].

Es ist bisher nicht hinreichend geklärt, ob verschiedene PSA-Rückfall-Kriterien auf unterschiedliche Therapieformen anzuwenden sind bzw. ob unterschiedliche Kriterien als gleichwertig angesehen werden können.

**Differenzierung von
PSA-Rezidiv-
Kriterien für unter-
schiedliche Therapie-
formen?**

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die PSA-Rezidivkriterien für operative und strahlentherapeutische Verfahren nicht identisch und damit die Progressionszeiten, teils wegen eines potentiell längeren Zeitraumes bis Erreichen des Nadirs, teils wegen unterschiedlicher Anforderungen an die Häufigkeit konsekutiver PSA-Anstiege im Beobachtungsverlauf, bei strahlentherapeutischen Verfahren möglicherweise nicht direkt vergleichbar sind.

Darüber hinaus gibt es offenbar keine kontrollierten Studien zur Frage, welche Therapie angezeigt ist, wenn ein PSA-Rückfall vorliegt. Die Wahl der Sekundärtherapie ist abhängig von der Art der durchgeführten Primärtherapie. Meist wird eine hormonablative Therapie, teilweise eine Bestrahlung (bei vorheriger radikaler Operation), in selteneren Fällen eine Salvage-Operation (bei vorheriger EBRT) durchgeführt. Nach Brachytherapie kann eine EBRT oder eine Salvage-Operation in Betracht gezogen werden.

**Therapeutisches
Eingreifen bei PSA-
Rezidiv**

Einschränkend muss festgestellt werden, dass PSA-Rezidive bzw. entsprechende Überlebenszeiten auch in unterschiedlichen Definitionen bisher nur vereinzelt in prospektiven Vergleichsstudien mit tatsächlichen Überlebenszeiten bzw. Überlebenszeitraten als prädiktiver Parameter i.S.e. quantitativen prognostischen Faktors validiert wurden.

**Validierungs-
anforderungen an
PSA als Surrogat-
Zielgröße**

Derartige Untersuchungsergebnisse wurden zwischenzeitlich von Valicenti et al. berichtet; in dieser Studie ließ sich eine PSA-Verdopplungszeit von unter 12 Monaten als aussagekräftiger Surrogat-Parameter für das prostatakrebs-spezifische Überleben (Follow-up im Median 71 Monate) anhand der o.g. Prentice-Kriterien validieren [Valicenti et al., 2005].

Auch in einer Brachytherapie-Kohorte konnte zwischenzeitlich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem 5-Jahres-krankheitsspezifischen Überleben und der PSA-Verdopplungszeit von unter 12 Monaten nachgewiesen werden [Potters et al., 2005].

6 Brachytherapie

6.1. Verfahrensbeschreibung

6.1.1 Einleitung

Im folgenden Kapitel der Verfahrensbeschreibung zur permanenten interstitiellen Brachytherapie beim lokalisierten Prostata-Ca wird ein allgemeiner Überblick über das Verfahren und die damit verbundenen Teilaspekte der praktischen Durchführung dargestellt. Zielgruppe der hier dargestellten Verfahrensbeschreibung ist der „allgemein“-medizinisch versierte Leser in Abgrenzung zum Urologen, Strahlentherapeuten oder Physiker als „Experten“. Da drei verschiedene Disziplinen, nämlich Urologie, Radiologie und Physik, zusammenfassend dargestellt werden müssen, ist die Thematik äußerst komplex.

Grundlage für dieses Kapitel ist die Literatur-Aufbereitung von ca. 80 Studien, die im Rahmen eines Screening-Verfahrens durch die HTA-Arbeitsgruppe als relevant für eine Berücksichtigung im Abschnitt Verfahrensbeschreibung eingestuft worden sind. Reviews und Übersichtsarbeiten über das Verfahren der Brachytherapie, die nicht systematisch waren, wurden im Rahmen des Literatur-Screeningverfahrens ausgeschlossen und finden deshalb keine Berücksichtigung.

Da die hier zu Grunde liegende Literatur auf die eigens durchgeführten Primärliteratur-Recherche focussiert ist und die Primärliteraturrecherche auf den Zeitraum von 2001 – 2004 limitiert ist, wurden keine Studien vor dem Jahr 2001 berücksichtigt.

*allgemeiner
Überblick über das
Verfahren und die
damit verbundenen
Teilaspekte der
praktischen
Durchführung*

*Grundlage:
Literaturaufbereitung
von ca. 80 Studien*

*Primärliteraturrecher-
che focussiert auf
Zeitraum 2001 bis
2004*

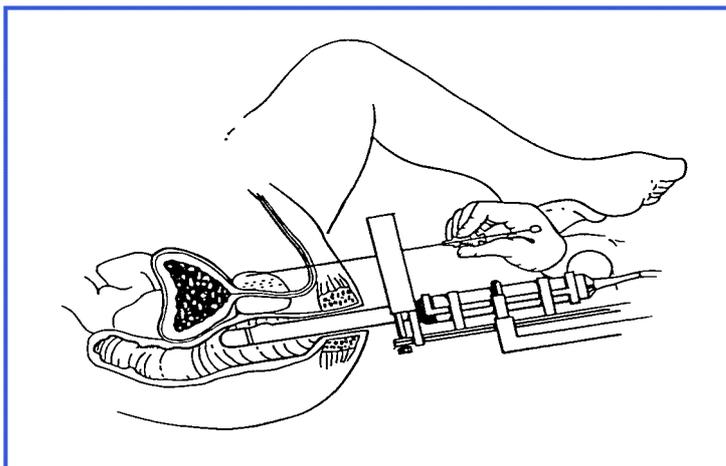


Abbildung 1: Patient in Steinschnittlage bei liegendem TRUS während der Seed-Implantation (freundlicherweise überlassen von Ullsteinhaus Berlin, Dres. Henkel und Kahmann)

6.1.2 Wirkprinzip der Brachytherapie

Bei der permanenten interstitiellen Seed-Implantation werden radioaktive Strahlenquellen in Form von einzelnen Seeds über Hohlnadeln in das Prostatagewebe eingebracht. Ziel dieses radiotherapeutischen Verfahrens ist es, das Zielvolumen Prostata mit einer ausreichend hohen Strahlendosis unter größtmöglicher Schonung der benachbarten Risikoorgane Urethra, Blase und Rektum zu erreichen. Die Halbwertszeit der Seeds ist begrenzt, die Strahlung klingt kurzfristig ab, die lokale Strahlungstiefe ist ebenfalls limitiert. Aufgrund der unterschiedlichen Dosisleistung können die Nominaldosen von PBT und EBRT nur mit Einschränkung biologisch vergleichbar gemacht werden; die Spickung der Prostata mit radioaktiven Seeds strebt im Vergleich zur externen Strahlentherapie eine lokal mehr fokussierte Dosisgabe innerhalb des Prostatagewebes bei damit relativer Schonung der Umgebungsorgane an [Wirth et al., 2002a], [Blasko et al., 2002], [Langeley und Laing, 2002].

PBT: radioaktive Strahlenquellen werden in Form von einzelnen Seeds über Hohlnadeln in das Prostatagewebe eingebracht

Bei der Implantation der radioaktiven Seeds in die Prostata gibt es verschiedene technische Modifikationen. Der Zugang kann z.B. pararektal oder transperineal erfolgen, die Durchführung kann z.B. unter TRUS-, CT- oder MRT-Führung erfolgen. Im Folgenden wird auf die in Deutschland verbreitete, üblicherweise transperineal, unter transrektaler Ultraschallkontrolle durchgeführte Seed-implantationstechnik näher eingegangen. Alternative Möglichkeiten, z.B. Seed-Implantation unter MRT-Führung [D'Amico et al., 2003a] oder pararektale Seedimplantation unter CT-Kontrolle [Koutrouvelis et al., 2003a], [Adeeb et al., 2002] werden nicht näher dargestellt. Der pararektale Zugang wird allerdings von einigen Autoren als obsolet eingestuft.

Zugang z. B. pararektal oder transperineal, Durchführung z. B. unter TRUS-, CT- oder MRT-Führung

6.1.3 LDR versus HDR-Brachytherapie

Zwei methodisch unterschiedliche brachytherapeutische Verfahrensansätze stehen zur Therapie des Prostatakarzinoms zur Verfügung. Bei der permanenten Seed-Implantation, der so genannten Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) werden Jod-125 oder Palladium-103 als Strahlenquelle verwendet, die dauerhaft in der Prostata verbleiben. Bei der temporären Seed-Implantation in Afterloading-Technik, der so genannten High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie), wird in der Regel Iridium-192 als Strahlenquelle verwendet, wobei hier die Strahlenquelle nach einer kurzen Einwirkungszeit wieder aus der Prostata entfernt wird. Die HDR-Brachytherapie wird meist in mehreren Sitzungen durchgeführt und in der Regel mit einer perkutanen externen

LDR: Low-Dose-Rate-Brachytherapie mit Jod-125 oder Palladium-103

HDR: High-Dose-Rate-Brachytherapie mit Iridium-192

Bestrahlungstherapie kombiniert. Die LDR-Brachytherapie wird beim lokal begrenztem Prostata-Ca mit Low-Risk-Prognose meist als Monotherapie durchgeführt und erfordert nur eine Sitzung, da die Seeds lebenslang in der Prostata verbleiben.

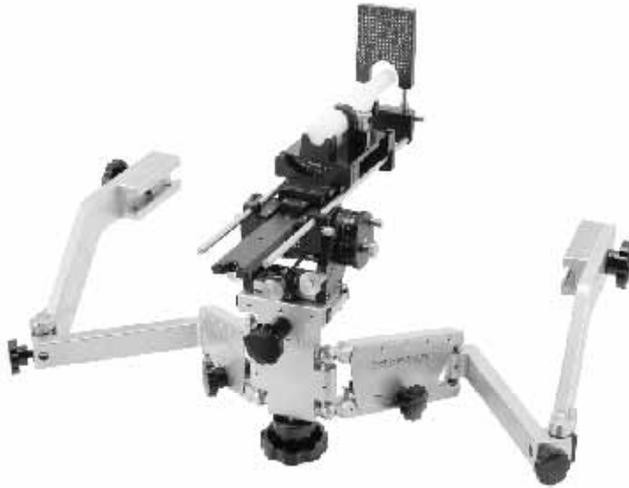


Abbildung 2: Steppeinheit mit Template zur Befestigung am OP-Tisch
(freundlicherweise überlassen von Ullsteinhaus Berlin, Dres. Henkel und Kahmann)

6.1.4 Vorbereitung der Seed-Implantation

Für die Durchführung der permanenten Seed-Implantation ist ein multidisziplinäres Team bestehend aus Strahlentherapeut, Strahlenphysiker, Urologe, Anästhesist und OP-Pflegepersonal erforderlich. Der Urologe ist für die exakte sonographische Vermessung der Prostata und die eigentliche Durchführung der Seed-Ablegung in der Prostata verantwortlich. Die Dosimetrieplanung für die Therapie ist Aufgabe des Strahlentherapeuten, hierbei wird für jeden Teilbereich der Prostata die gewünschte Strahlendosis definiert. Der Physiker ist verantwortlich für die Bereitstellung der radioaktiven Seeds (z.B. Zuschneiden der Strands) sowie für die Einhaltung der Strahlenschutzvorschriften.

Die Seed-Implantation erfolgt unter OP-Bedingungen und ist sowohl unter Vollnarkose als auch unter Regionalanästhesie durchführbar. Für den Eingriff wird der Patient katheterisiert und in Steinschnittlage gebracht. Die Blase wird zur radiologischen Abgrenzung mit Kontrastmittel gefüllt, so dass sie sich unter Durchleuchtung sicher von der Prostatabasis abgrenzen lässt.

Die Urethra wird durch den liegenden Katheter visualisiert. Eine Ultraschallsonde, die zur exakten Positionierung auf einer Führungsschiene, der so genannten Stepp-Einheit (s. Abbildung 2), fixiert ist, wird transrektal eingeführt. Die Ultraschallsonde ist mit einem Planungsrechner verbunden, der die übermittelten sono-graphischen Schnittbilddaten der

Durchführung der PBT mit multidisziplinärem Team aus Strahlentherapeut, Strahlenphysiker, Urologe, Anästhesist und OP-Pflegepersonal

PBT unter OP-Bedingungen unter Vollnarkose oder Regionalanästhesie

Prostata mittels Software aufarbeitet und dann als verrechnete und visualisierte Daten auf einem separaten Bildschirm darstellt. Zusätzlich kann bei Bedarf mittels Röntgendurchleuchtungskontrolle der Seed-Implantationsvorgang überwacht werden.

Die Prostata wird für den Eingriff fixiert, um Lageveränderungen während der Seed-Implantation zu minimieren. Dies gelingt mittels Haltenadeln, die perineal in das Prostatagewebe eingeführt werden. Für die Seednadel-Positionierung wird die Prostata symmetrisch auf einem Template abgebildet (s. Abbildung 3), das auf der Stepp-Einheit unmittelbar vor dem Perineum fixiert ist.

Das Template mit Markierungen in horizontaler und vertikaler Ausrichtung dient in Form einer Schablone als Rasterverteilungsmuster für die Seed-Nadeln. Eine exakte Positionierung der Seeds innerhalb des Prostatagewebes ist mit Hilfe des Templates durch die parallele Führung der einzelnen Nadeln und durch die Zuweisung der einzelnen Nadeln zu bestimmten Koordinaten unter fortlaufender Ultraschall-Realtime-Kontrolle möglich.

Fixierung der Prostata, um Lageveränderungen während der Seed-Implantation zu minimieren

Template in Form einer Schablone als Rasterverteilungsmuster



Abbildung 3: vor dem Perineum liegendes Template zur Führung der Seednadeln (freundlicherweise überlassen von: Ullsteinhaus Berlin, Dres. Henkel und Kahmann)

6.1.5 Vorbestrahlungsplan

Bis zu drei Wochen vor der eigentlichen Seed-Implantation wird für den Patienten ein Vorbestrahlungsplan mittels transrektaler Sonographie erstellt. Alternativ kann dies auch mittels MRT- oder CT-Grundlage erfolgen. Die Vorplanung ist zum einen aus logistischen Gründen für die Ermittlung der benötigten Seed-Anzahl im Rahmen der Isotopen-Materialbestellung erforderlich, zum anderen ist der Ausschluss von Kontraindikationen bzw. die Überprüfung der

Vorbestrahlungsplan anhand transrektaler Sonographie

technischen Durchführbarkeit in Form einer Implantationspraktikabilität erforderlich. So muss beispielsweise die Steinschnittlage für den Eingriff möglich sein und die gesamte Prostata muss mit perinealer Punktion erreichbar sein [Wirth et al., 2002a].

Ein enger Winkel des Os Pubis (pubic arch interference / Schambeinwinkelinterferenz) kann unter Umständen den ventrolateralen Bereich der Prostata, insbesondere bei größeren Drüsen, teilweise überlappen und so die perineale Punktion beeinträchtigen. Aus diesem Grund muss vorab der Schambeinwinkel beurteilt werden. Genauso müssen Volumendefekte der Prostata nach TURP berücksichtigt werden, da diese Defekte die sichere Platzierung der Seeds in der Prostata erschweren können. Vielfach werden größere Volumendefekte nach TURP bzw. ein zu enger Winkel des Os Pubis als PBT-Kontraindikationen angesehen.

6.1.6 Pre-Planning-Methode

Bei der permanenten Seed-Implantation werden zwei verschiedene Therapie-Planungsmethoden unterschieden. Bei der so genannten Pre-Planning-Methode ist eine exakte transrektal-sonographische Planimetrie der Prostata erforderlich, die zeitlich vor der eigentlichen Seed-Implantation stattfindet. Hierbei werden sonographische Schnittbilder der Prostata in 5mm-Abständen erstellt und mittels Datenübertragung an einen Computer weitergeleitet. Mittels geeigneter Software rekonstruiert der PC die 3-dimensionale Struktur der Prostata und der Risikoorgane. Aufgrund dieser Organ-Datenbasis wird dann rechnerisch durch Simulation einer geeigneten Seedverteilung die genaue Anzahl, Stärke und Position der Seeds und die daraus resultierende Dosisverteilung innerhalb der Prostata als OP-Plan für die Seed-Implantation bestimmt. Von besonderer Bedeutung ist die manuell durchzuführende Organ-Konturierung von Prostata, Urethra und Rektum auf allen Schnittbildern, da von deren Genauigkeit die Präzision der Folgeschritte abhängt.

Bei der Dosisverteilung wird berücksichtigt, dass die Tumorregion eine möglichst hohe Dosis und gleichzeitig die umliegenden Risiko-Organen wie Rektum und Urethra eine möglichst niedrige Strahlendosis erhalten. Bei der zu einem späteren Zeitpunkt stattfindenden Seed-Implantation muss dann die Situation der transrektalen Planungssonographie so exakt wie möglich rekonstruiert werden, damit die Seeds gemäß dem Vorbestrahlungsplan an die gewünschten Stellen implantiert werden.

Kommt es zu Lagerungsungenauigkeiten oder treten während der Durchführung der Seed-Implantation Plan-Abweichungen bei der Seedplatzierung im Prostatagewebe auf, ändert sich die vorher kalkulierte Dosisverteilung. Dies kann dazu führen,

Pre-Planning-Methode: exakte transrektal-sonographische Planimetrie der Prostata erforderlich

Rekonstruktion der transrektalen Planungssonographie

dass Bereiche innerhalb der Prostata dann einer höheren Strahlendosis ausgesetzt werden und gleichzeitig andere Prostatabereiche eine niedrigere Strahlendosis als geplant erhalten.

6.1.7 Online-Planung

Bei der so genannten Online-Planung dient der Vorbestrahlungsplan lediglich als grobe Orientierungshilfe, u.a. zur Abschätzung des benötigten radioaktiven Materials. Die Erstellung des endgültigen Bestrahlungsplans erfolgt erst im OP unmittelbar vor Durchführung der Seed-Implantation. Die exakte Rekonstruktion der transrektalen Vorplanungssituation ist hierbei nicht erforderlich, da aktuelle Lage-, Größe und Form der Prostata unmittelbar vor der Seed-Spickung berücksichtigt werden. Die transrektal-sonographische Volumenbestimmung der Prostatadiet genau wie bei der Pre-Planning-Methode als Grundlage für die Berechnung des Bestrahlungsplans.

Das Verfahren der Online-Planung kann noch weiter modifiziert werden im Hinblick auf Optimierung des Seed-Implantationsergebnisses unter dosimetrischen Aspekten, wenn außer dem intraoperativen Pre-Planning weitere Berechnungen durchgeführt werden. Hierfür ist spezielles technisches Equipment mit entsprechender Software erforderlich.

Hierzu stehen neben verschiedenen kommerziellen Systemen wie beispielsweise Interplant system (Burdette Medical System, Champaign, USA), PIPER (RTek, Pittsford / USA) SPOT (Nucletron Corporation, Veenendaal / Niederlande), Strata (Rossees Medical Systems, Columbia / USA) oder VariSeed (Varian Medical Systems, Palo Alto / USA) auch institutions-basierte Systeme wie die des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) oder des Brigham and Women's Hospital in Boston zur Verfügung [Nag et al., 2001]. Die einzelnen Systeme differieren in technischen Details deutlich voneinander und unterliegen durch technische Innovationen einem permanenten dynamischen Entwicklungsprozess.

Durch zusätzliche weitere intraoperative Datenübermittlung von der Sonographieeinheit an den Computer unter Echtzeitverhältnissen und intraoperative Neuberechnungen sind Korrekturen und Modifikationen im Bestrahlungsplan während der Seed-Implantation möglich. Kommt es intraoperativ zu dosimetrischen Abweichungen vom Vor-Bestrahlungsplan, z.B. weil eine Seednadel nicht an die vorher berechnete Stelle platziert wurde, kann intraoperativ darauf reagiert werden. Anzahl und Lage der noch zu implantierenden

**Online-Planung:
Vorbestrahlungsplan
lediglich als grobe
Orientierungshilfe**

**Modifizierung der
Online-Planung zur
Optimierung des
Seed-
Implantationsergebnis-
ses unter
dosimetrischen
Aspekten**

**Modifikation
während der Seed-
Implantation durch
intraoperative
Datenübermittlung
unter
Echtzeitverhältnisse
n und daraus
resultierende
intraoperative
Neuberechnungen**

Seeds können nach erneuter intraoperativer Berechnung angepasst werden.

So können bei der Online-Methode im Gegensatz zur präoperativen Pre-Planning-Methode durch den Patienten induzierte Lage-, Größen- und Formveränderungen der Prostata minimiert werden und aufgrund intraoperativer weiterer dosimetrischer Computerberechnungen während der Seed-Implantation permanente Optimierungen am Bestrahlungsplan vorgenommen werden.

6.1.8 Aufbau der Seeds

Seeds zur Behandlung des Prostata-Ca sind reiskorngroße radioaktive Implantate. Sie haben üblicherweise eine Titankapsel (4,5mm x 0,8mm), in die die radioaktive Strahlenquelle eingearbeitet ist. Die Seeds werden mittels Punktionsnadeln in das Prostatagewebe eingebracht. Hierfür stehen je nach Art der verwandten Seeds verschiedene Applikationssysteme zur Verfügung. Bei der permanenten Seed-Implantation werden üblicherweise Jod-125 oder Palladium-103 als lokal sehr eng fokussierte Strahlenquelle verwendet, wobei bisher in Studien kein klinisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Tumorkontrollrate zwischen den Isotopen festgestellt werden konnte [Langeley und Laing, 2002] [Potters, 2003b].

Verschiedenen Leitlinien sind deskriptive Darstellungen für verschiedene Fallkonstellationen bzw. prognostische Faktoren bezüglich der Verwendung von Jod-125 oder Palladium-103 zu entnehmen, jedoch finden sich derzeit keine expliziten Empfehlungen.

Die Halbwertszeit von Jod-125 mit ca. 60 Tagen ist im Vergleich zu Palladium-103 mit ca. 17 Tagen um den Faktor 3,5 erhöht. Die von den radioaktiven Stoffen ausgehende Dosisleistung im bestrahlten Gewebe hängt vom Energiespektrum und der Aktivität des Strahlers ab. Abgesehen von der Beta-Strahlung, die in der Seedumhüllung vollständig absorbiert wird, emittieren die Isotope ausschließlich Gamma-Strahlung und durch Umstrukturierung in der Atomhülle bedingt charakteristische Röntgenstrahlung.

Bei den Seeds kann man zwischen „Einzel-Seeds“ und „Strands“ unterscheiden. Strands sind Einzel-Seeds, die in definierten Abständen in einen steifen Vicrylfaden eingebracht sind. Dieses Perlenkettenprinzip soll das Risiko der postoperativen Migration von Seeds im Vergleich zur Verwendung von Einzel-Seeds minimieren. Die Migration der Seeds kann entweder innerhalb der Prostata erfolgen und damit lokal auf die Prostata begrenzt bleiben, oder die Seeds verlassen die Prostata und es kommt somit zur extraprostatatischen Seedmigration.

Als Folge einer Seedmigration können embolische Ereignisse auftreten, z.B. Embolisation von pulmonalen Kapillargefäßen. Desweiteren kann das Abwandern von Seeds aus der vorher berechneten Zielposition die dosimetrischen Parameter beeinflussen, die im Rahmen der Qualitätskontrolle postoperativ bestimmt werden [Al Quaisieh et al., 2004], [Fuller et al., 2004], [Merrick et al., 2000b], [Tapen et al., 1998].

**reiskorngroße
radioaktive
Implantate mit
üblicherweise Jod-
125 oder Palladium-
103 als
Strahlenquelle**

**Halbwertszeit von
Jod-125 ca. 60 Tage
von Palladium-103
ca. 17 Tage**

**Einzel-Seeds versus
Strands**

**Folge einer
Seedmigration:
embolische
Ereignisse**

6.1.9 Verteilung der Seeds

Bei der Platzierung der Seeds in der Prostata kann man verschiedene Vorgehensweise unterscheiden. Beim „uniform loading“ wird die Prostata homogen mit Seeds beladen, was zu hohen Urethraldosen führen kann. Beim „peripheral loading“ wird ausschließlich die Peripherie der Prostata mit Seeds gespickt, was zu Unterversorgungen im Zentralbereich und bedingt durch Seed-Implantationen im Kapselbereich zur Migration von Seeds führen kann. Bei der Kombination beider Verfahren, beim so genannten „modified peripheral loading“, kann durch Dosisverteilung, z.B. 75% der Dosis in der Peripherie und 25% der Dosis im Zentralbereich, eine Strahlendosisreduktion des Risikoorgans Urethra erfolgen. Bei dieser modifizierten peripheren Beladung der Prostata gibt es zwei verschiedene Ansätze bei der Bestrahlungsplanung. Bei der „inversen Bestrahlungsplanung“ wird im Gegensatz zur „konventionellen“ vom Planungsprogramm ein Dosisplan vorgegeben, der dann nachträglich vom Radiotherapeuten von Hand optimiert wird.

Plazierung der Seeds: uniform-loading, peripheral loading und modified peripheral loading

6.1.10 Durchführung der Seed-Implantation

Nach erfolgter Vorbereitung mit optimaler Einstellung und Fixation der Prostata kann begonnen werden, die Prostata mit Seeds zu spicken. Der Vorbestrahlungsplan gibt dem Urologen die Position der Punktionsnadeln im Template, die Eindringtiefe der Punktionsnadeln in die Prostata und die Anzahl der Seeds pro Nadelstichkanal vor. Mittels Ultraschall und eventuell zusätzlicher, mittlerweile aber selten durchgeführter Durchleuchtung wird der Vorgang der Punktionsnadelpositionierung überwacht und kontrolliert. Ist die Punktionsnadel in die vorher berechnete Position gebracht worden, kann der radioaktive Seed bzw. der radioaktive Strand in die Prostata abgelegt werden, was je nach Art des verwandten Applikationssystems unterschiedlich erfolgt. Dieser technisch schwierige Teil der Implantation erfordert ein hohes Maß an Präzision des Urologen, da die Seeds millimetergenau platziert werden müssen und eine Korrektur der einmal abgelegten Seeds im Prostatagewebe nicht mehr möglich ist.

Der Vorbestrahlungsplan gibt die Position der Punktionsnadeln im Template, die Eindringtiefe der Punktionsnadeln in die Prostata und die Anzahl der Seeds pro Nadelstichkanal vor

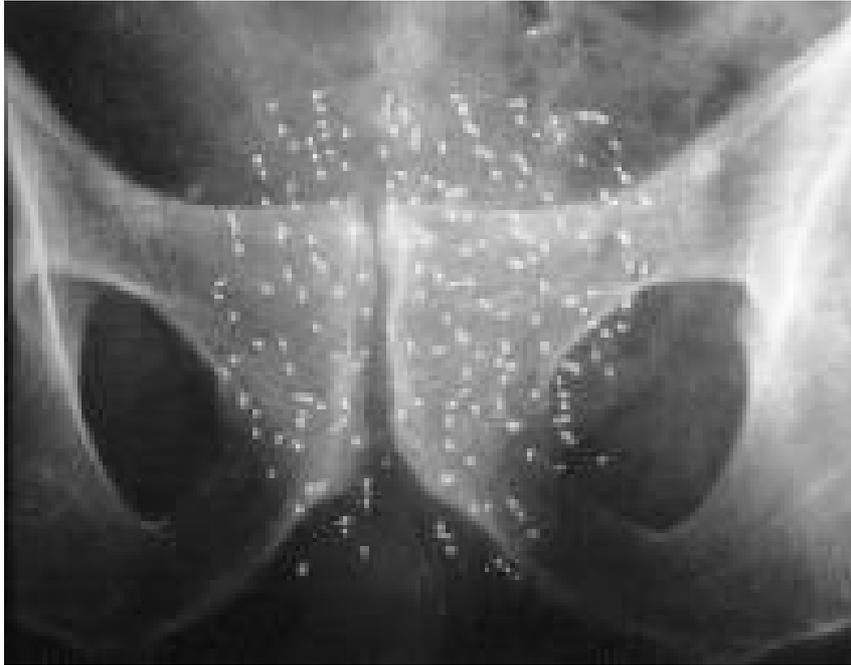


Abbildung 4: Postoperative Röntgenübersichtsaufnahme zur Kontrolle von Lage und Anzahl der Seeds

(Quelle: <http://www.emedicine.com/med/topic3147.htm>)

Wenn alle Seeds implantiert sind, kann der Patient wieder aufwachen. In der Regel erfolgt noch eine Urethrozystoskopie, um zu überprüfen, dass keine Seeds in die Harnröhre oder in die Harnblase abgelegt worden sind. Eine Röntgenübersichtsaufnahme (s. Abbildung 4) sollte die Lage und die Anzahl der implantierten Seeds dokumentieren. Der gesamte Eingriff dauert in der Regel etwa 1-2 Stunden. Die Zeit für den Eingriff kann in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren variieren.

***Dauer des Eingriffs
in der Regel ein bis
zwei Stunden***

Hierzu zählt beispielsweise die Größe des Prostatavolumens, die ausschlaggebend für die Anzahl der zu applizierenden Seeds ist. Genauso beeinflusst die Pre-Planning-Methode durch den erhöhten Zeitaufwand für die Lagerungsrekonstruktion die Zeit für den Eingriff anders als die Real-Time-Methode mit intraoperativen Datenberechnungen und eventuellen intraoperativen Korrekturen des Bestrahlungsplans.

6.1.11 Behandlungsform: stationär oder ambulant

Die permanente Seed-Implantation ist grundsätzlich ambulant durchführbar [Wirth et al., 2002a]. Ob ein kurzstationärer Aufenthalt erforderlich ist, kann von mehreren Faktoren abhängen. So können neben ökonomischen Aspekten auch medizinische Aspekte wie Verträglichkeit der Narkose oder Zusatzerkrankungen des Patienten bei der Entscheidung für

***Durchführung der
PBT: grundsätzlich
ambulant möglich***

einen kurzstationären Aufenthalt ausschlaggebend sein. Ferner können auch Strahlenschutzbestimmungen Anlass für eine stationäre Therapie sein [nach Angaben eines Peer Reviewers ist die ambulante Durchführung des Verfahrens in Sachsen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Bestimmungen in den einzelnen Bundesländern nicht zugelassen].

Nach Entlassung soll der Patient ein Begleitpapier erhalten, mit welchem die Unbedenklichkeit für die Umwelt bescheinigt wird (Richtlinie über den Strahlenschutz in der Medizin vom 24. Juni 2002, Abschnitt 10).

Begleitpapier des Patienten als Bescheinigung der Unbedenklichkeit für die Umwelt

6.1.12 Grundlagen der Dosimetrie

Die bei der Seed-Implantation wirksame Strahlendosis wird von den Eigenschaften der verwandten radioaktiven Implantate, der Anzahl der implantierten Seeds und von deren Verteilungsgeometrie beeinflusst. Im Rahmen der Dosimetrie wird die Strahlendosis und deren Verteilung in Prostata und Umgebungsorganen nicht real gemessen, sondern mit computergestützten Berechnungen simuliert.

wirksame Strahlendosis wird von den Eigenschaften der verwandten radioaktiven Implantate, der Anzahl der implantierten Seeds und von deren Verteilungsgeometrie beeinflusst

Je nach Zeitpunkt der Dosisberechnung unterscheidet man die vor Therapie geplante Prä-Implantationsanalyse bei der Pre-Planning-Methode, die während der Therapie durchgeführte Implantationsanalyse bei der Online-Planung und die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Post-Implantationsanalyse.

Nach der amerikanischen Task-Gruppe 43 der American Association of Physicists in Medicine (TG 43) beträgt die übliche Verschreibungsdosis bei Jod-125 seit dem Jahr 1995 145 Gy, nachdem der Berechnungsalgorithmus geändert worden ist (alte Dosis 160 Gy). Nach der amerikanischen NIST-99 des National Institute of Standards and Technology sollte für Palladium-103 eine Verschreibungsdosis von 125 Gy (alte Dosis 115 Gy) gelten. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) von 1999 finden sich keine Angaben zur Verschreibungsdosis. Es wird lediglich als Gesamtdosis für PBT als Monotherapie beim Prostatakarzinom ein Bereich von 120-160 Gy als MPD (mean peripheral dose) angegeben [Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1999, 11. Interstitielle Brachytherapie beim Prostatakarzinom].

übliche Verschreibungsdosis bei Jod-125: 145 Gy für Palladium-103 125 Gy

Bei der Strahlendosisermittlung in Prostata und Umgebungsorganen können verschiedene dosimetrische Parameter ermittelt werden. Der D_{100} -Wert, auch Minimaldosis der Prostata genannt, gibt die Dosis an, die 100% des Prostatavolumens bedeckt. Der V_{100} -Wert ist der

verschiedene dosimetrische Parameter: z. B. D_{100} -Wert und/oder V_{100} -Wert

Volumenanteil der Prostata, der 100% der Verschreibungsdosis erhält. Dementsprechend können im Rahmen der Dosimetrie auch die Werte für D_{90} , D_{80} , D_{50} , V_{80} , V_{90} , V_{150} und V_{200} sowie die 50%, 80%, 90%, 100%, 150% und 200% Isodosenlinien (s. Abbildung 5) ermittelt werden. Das Verhältnis von V_{150} bzw. V_{200} zu V_{100} gilt als Indikator für die Homogenität der Dosis.

Beispielsweise bedeutet ein V_{200} von 33,3% bei einer Verschreibungsdosis von 145 Gy für Jod-125, dass bei einer 45 ccm großen Prostata als Zielvolumen der Radiotherapie ein Teil-Volumen von 15 ccm (entspricht 33,3%) das Doppelte (200%) der Verschreibungsdosis von 145 Gy erhält. Ein D_{50} von 180 Gy bedeutet beispielsweise, dass 50% der Prostata von einer 180 Gy-Dosis umschlossen werden.

Beispiel: V_{200} von 33,3% bei einer Verschreibungsdosis von 145 Gy für Jod-125

6.1.13 Dosimetrische Parameter

Wichtig für eine effektive und zugleich nebenwirkungsarme Brachytherapie ist die richtige Strahlendosierung. Bei zu niedrigen Strahlendosen im Prostatagewebe werden nur suboptimale biochemische Tumorkontrollraten erreicht [Kollmeier et al., 2003]. Sind die verwandten Strahlendosen zu hoch, muss vermehrt mit dem Auftreten radiogener Nebenwirkungen gerechnet werden. Potters et al., der bei 883 konsekutiven Patienten im Behandlungszeitraum 1992 -1998 in einer multivariaten Analyse Einflussfaktoren auf das PSA-freie Überleben nach Brachytherapie untersuchte, ermittelte die D_{90} bei seiner Analyse als den wichtigsten prädiktiven Faktor für das PSA-freie Überleben ohne hierbei einen Cut-off-Wert als Schwellenwert für die D_{90} zu definieren [Potters et al., 2003a]. In einer anderen Studie von Potters et al. bei 719 konsekutiven Patienten im Zeitraum 1995 - 1999 wurde ein Cut-off-Wert für die $D_{90} \geq 90\%$ der Verschreibungsdosis des Radionuklids definiert. Das entsprach für Palladium-103 in dieser Studie bei einer Verschreibungsdosis von 120 Gy einer D_{90} von ≥ 108 Gy. Entsprechend galt für Jod-125 bei einer Verschreibungsdosis von 144 Gy eine D_{90} von ≥ 130 Gy als signifikanter prädiktiver Faktor für das PSA-freie Überleben [Potters et al., 2001a].

Richtige Strahlendosierung für eine effektive und zugleich nebenwirkungsarme PBT

D_{90} als wichtiger prädiktiver Faktor für das PSA-freie Überleben

Nach Stock et al., der bei 181 Patienten im Behandlungszeitraum 1990 - 2000 das PSA-freie Überleben in Abhängigkeit von der postoperativen CT-Dosimetrie untersuchte, sollten 125-Jod-Prostata-Implantate bei der CT-Post-Implantationsanalyse optimalerweise eine D_{90} zwischen 140 - 180 Gy aufweisen. Niedrigere Dosen ($D_{90} < 140$ Gy) stehen im Zusammenhang zu steigenden PSA-Rezidiven, höhere Dosen ($D_{90} > 180$ Gy) stehen in Zusammenhang zu einem leichten Anstieg der langfristigen Harn-Nebenwirkungen [Stock et al., 2002c].

CT-Post-Implantationsanalyse optimalerweise eine D_{90} zwischen 140 - 180 Gy [Stock et al., 2002c].

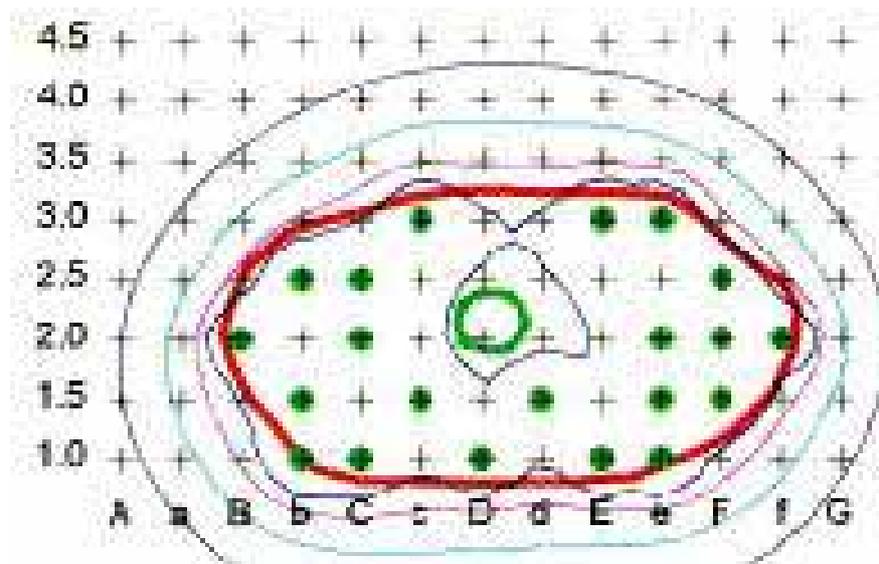


Abbildung 5: Dosimetrieplan mit Isodosenlinien
(Quelle: <http://www.emedicine.com/med/topic3147.htm>)

Kontrovers wird die Bedeutung verschiedener lokaler dosimetrischer Parameter als Ursache von Nebenwirkungen nach Brachytherapie diskutiert. Lokale dosimetrische Parameter können an den verschiedenen Risikoorganen wie beispielsweise Urethra oder Rektum bestimmt werden und unter Umständen je nach Höhe der ermittelten Strahlendosis mit der Inzidenz von entsprechenden Nebenwirkungen korrelieren.

Zum Beispiel steht nach Merrick et al. die erektile Dysfunktion nach Brachytherapie in Zusammenhang mit der Strahlendosis, die auf den Bulbus penis eingewirkt hat. Deshalb sollte die D_{50} am Bulbus penis unmittelbar nach Therapie („day 0 Dosimetrie“) kleiner als 50 Gy gehalten werden, um das Risiko einer erektilen Dysfunktion zu minimieren [Merrick et al., 2001d].

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, insbesondere rektale und urethrale Nebenwirkungen der Brachytherapie mit ev. Abhängigkeit von bestimmten dosimetrischen Parametern, sind im Kapitel **8 Datenlage zu Nebenwirkungen und Lebensqualität** dargestellt.

Amerikanische (ABS), europäische (ESTRO) und deutsche Fachgesellschaften (DEGRO und DGU) sprechen keine Empfehlungen für konkret einzuhaltende dosimetrische Parameter in ihren Leitlinien aus. Insbesondere werden keine Vorgaben für die dosimetrischen Parameter D_{90} , V_{100} oder die V_{150} genannt.

Beispielsweise werden in der französischen Leitlinie von Pommier et al. die folgenden Angaben gemacht: die Urethra-Dosis sollte < 240 Gy sein, der Urethra-Anteil mit $> 200\%$ der Verschreibungsdosis sollte dokumentiert werden und die

**Kontroverse
Bedeutung lokaler
dosimetrischer
Parameter als
Ursache von
Nebenwirkungen
nach PBT**

**ABS, ESTRO und
DEGRO: keine
Empfehlung für
konkret
einzuhaltende
dosimetrische
Parameter**

Länge des Rektums mit 100% bzw. 120% der Verschreibungsdosis darf höchstens 10 bzw. 5 mm betragen [Pommier et al., 2001].

6.1.14 Nachplanung zur Qualitätskontrolle

Zur Bestimmung der tatsächlich dem Patienten applizierten Strahlendosis wird als Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung üblicherweise innerhalb der ersten 6 Wochen nach durchgeführter Seed-Implantation eine Dosis-Nachberechnung durchgeführt. Hierbei wird der Patient in der Regel einer CT- oder MRT-Untersuchung unterzogen, um die dreidimensionale Lage der Seeds in Abhängigkeit von den Umgebungsorganen der Prostata zu rekonstruieren.

Aus der Lage der einzelnen Seeds in Relation zur Prostata und zu den Risikoorganen wird die Dosis in jedem Punkt innerhalb der Prostata und der Umgebungsorgane computergestützt berechnet. Isodosenlinien visualisieren hierbei Areale mit gleicher Dosis, womit sich Dosis-Volumen-Histogramme und dosimetrische Parameter wie D_{90} oder V_{100} , berechnen lassen.

Bei der Berechnung der Post-Implantationsdosimetrie stellt das Konturieren der Prostatagrenzen bei der CT-Technik ein Problem dar [Crook et al., 2002b]: die Prostataorganengrenze lässt sich im CT schlecht abgrenzen, die Seeds hingegen können gut dargestellt werden. Bei der MRT-Technik ist das Verhältnis umgekehrt: schlechte Identifikation der Seeds bei guter Prostataorganabgrenzung [Block et al., 2001a]. Wird aufgrund der schlechten Organabgrenzung im CT das Prostatavolumen falsch eingeschätzt oder aufgrund der schlechten Darstellung der Seeds im MRT die Seedgeometrie nicht richtig abgebildet, führt dies zu einer Verzerrung bei der rechnerischen Ermittlung der Strahlendosisverteilung.

Eine aufwendige und kostenintensive Möglichkeit, die die Vorteile beider Verfahren kombiniert, ist mit der „image fusion“ gegeben [z.B. Kahmann et al., 2001]. Hierbei werden vom Patienten nacheinander CT- und MRT-Bilder angefertigt, die dann in einem weiteren Schritt rechnerisch in Überlagerungstechnik mittels geeigneter Software zu einem gemeinsamen Bild zusammengeführt werden. Auf den so gewonnenen „image-fusion-Bildern“ ist dann sowohl die Prostatakantur als auch die Seedgeometrie exakt darstellbar und so eine unverzerrte Berechnung der Post-Implantations-Dosimetrie möglich.

Der genaue Zeitpunkt für die Durchführung der Dosis-Nachplanung wird kontrovers diskutiert [Merrick et al., 2003h], [Potters, 2003b] [Waterman und Dicker, 2003b]. Je nach Zeitpunkt der Dosimetrie-Kontrolluntersuchung kann man unterschiedliche Strahlendosen im Rahmen der Qualitätskontrolle

Dosisnachberechnung als Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung üblicherweise innerhalb der ersten sechs Wochen nach PBT

Dosis-Volumen-Histogramme und dosimetrische Parameter wie D_{90} oder V_{100}

Probleme bei der Postimplantationsdosimetrie: Konturieren der Prostatagrenzen, Identifikation der Seeds

Image-fusion als aufwendige und kostenintensive Alternative

Kontroverse Diskussion über den genauen Zeitpunkt für die Durchführung der Dosis-Nachplanung

ermitteln. Dem postoperativen Ödem kommt hierbei eine wichtige Rolle zu. Nach Implantation der Seeds kommt es kurzfristig zu einem postoperativen Anschwellen der Prostata, bei dem sich die Prostata bis auf das Doppelte des Ausgangsvolumens vergrößern kann [Badziozamani et al., 1999]. Aufgrund der Zunahme des Prostatavolumens nimmt die errechnete Strahlendosis innerhalb des Prostatavolumens ab. Bildet sich das Ödem im weiteren postoperativen Verlauf langsam wieder zurück, kommt es bedingt durch die Prostatavolumenabnahme zu einem Anstieg der errechneten Strahlendosis innerhalb des Prostatagewebes.

Neben dem postoperativen Prostataödem muss auch die Halbwertszeit des verwandten Radioisotops berücksichtigt werden, die in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Nachplanung direkt Einfluss auf die Dosimetrie hat. Bei Palladium-103 mit ca. 17 Tagen Halbwertszeit ist der postoperative Seed-Aktivitätsabfall wesentlich schneller als bei Jod-125 mit ca. 60 Tagen Halbwertszeit. Desweiteren muss auch die potentiell mögliche Migration von Seeds berücksichtigt werden: erfolgt die Dosimetriekontrolluntersuchung unmittelbar postoperativ wird die unter Umständen nachfolgende Seedmigration, zu der sowohl die intraprostatische Migration als auch die Migration nach extraprostatatisch zählt, berücksichtigt werden, da es infolge der Änderung der Verteilungsgeometrie zu Dosisveränderungen kommen kann.

Problem:
postoperatives
Prostataödem,
Halbwertszeit des
verwandten
Radioisotops

6.1.15 Nachimplantation von Seeds

Sollte sich im Rahmen der Qualitätskontrolle eine relevante Unterdosierung eines Prostataanteils z.B. durch Migration von einzelnen Seeds oder z.B. als Folge möglicher Durchführungsungenauigkeiten herausstellen, ist prinzipiell eine Nachimplantation möglich. Hierfür wäre dann ein erneuter Eingriff erforderlich, bei dem durch das Implantieren zusätzlicher Seeds eine entsprechend Korrektur der Dosisverteilung erfolgen könnte.

Relevante
Unterdosierung im
Rahmen der
Qualitätskontrolle

Der umgekehrte Fall mit nachgewiesener Überdosierung einzelner Prostataanteile bei der Qualitätskontrolle ist bei einmal im Prostatagewebe abgelegten Seeds nicht mehr zu korrigieren, sofern man von einer Prostatektomie absieht [Tai, 2003a]. Diese eher theoretisch denkbare, operative Intervention wird faktisch nicht durchgeführt. Zudem könnten in diesem Fall die radiogenen Nebenwirkungen, die eventuell schon durch die radiogene Überdosierung induziert worden sind, nicht mehr rückgängig gemacht werden, da die Qualitätssicherung zeitlich versetzt nach Durchführung der Seed-Implantation erfolgte.

Nachgewiesene
Überdosierung im
Rahmen der
Qualitätskontrolle

6.2. Zulassungsproblematik und zugelassene Indikation

Die Arbeitsgruppe ging zunächst davon aus, dass radioaktive Seeds – ähnlich wie z.B. Radionuklide zur Durchführung der Positronenemissionstomographie – als Arzneimittel gelten, die eine arzneimittelrechtliche, indikationsbezogene Überprüfung ihrer Wirksamkeit und Risiken für eine Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (oder der EMEA auf europäischer Ebene) voraussetzen, bevor sie am Menschen zur Anwendung kommen dürfen.

Dies ist offenbar nicht der Fall. Auf eine entsprechende Anfrage teilte das BfArM vielmehr Ende Juli 2004 mit, dass Radionuklid-Seeds zur Behandlung von Prostatakarzinomen seit dem 1. Januar 1995 dem Medizinprodukte-Recht unterliegen. Der Marktzugang erfolgt für diese Produkte europaweit über ein sog. „Konformitätsbewertungsverfahren“ hierzu benannter Stellen. Nach Mitteilung des BfArM ist eine Behörde in dieses Verfahren nicht mehr involviert, eine staatliche Zulassung existiere nicht mehr (Schriftwechsel s. 11.16 Anfrage an das BfArM vom 03.06.2004 und 11.17 Antwort des BfArM vom 29.07.2004).

Radioaktive Seeds unterliegen nicht der arzneimittelrechtlichen Überprüfung,

sondern gelten seit 1.1.1995 als Medizinprodukte

6.3. Leistungrechtlicher Status

Die permanente Seed-Implantation bei Prostatakarzinom wird sowohl stationär wie ambulant durchgeführt:

Nach aktuellen Auskünften der Geschäftsführung des Bewertungsausschusses der Ärzte und Krankenkassen, der gemäß § 87 Abs.2 SGB V gesetzlich beauftragt ist, Inhalt und Bewertung der abrechnungsfähigen Leistungen der vertragsärztlichen Gebührenordnung (EBM) zu bestimmen, ist diese Therapie jedoch nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Das heißt sie kann nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ambulant oder belegärztlich durchgeführt werden.

Im stationären Bereich wird die Seed-Implantation für GKV-Versicherte nach den dort geltenden stationären Entgelten, Fallpauschalen oder DRG'S mit den Krankenkassen abgerechnet.

Der Ausschuss "Gebührenordnung" der Bundesärztekammer hat zur Seed-Implantation bei lokal begrenztem Prostatakarzinom Abrechnungsempfehlungen für die Amtliche Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) ausgearbeitet. Nach Zustimmung durch den Vorstand der Bundesärztekammer wurden diese Abrechnungsempfehlungen im Deutschen Ärzteblatt vom 30. September 2005, Jg. 102, Heft 39, S. A2659, veröffentlicht.

PBT ist keine vertragsärztliche Leistung (nicht nach EBM abrechnungsfähig)

Stationäre Abrechnung über DRG's

Privatärztliche GOÄ-Vergütung

6.4. Strahlenschutzrechtliche Bestimmungen

Die Voraussetzungen und Grenzen der Anwendung ionisierender Strahlen in der Medizin sind in Deutschland geregelt durch die „Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) 25. Juli 2001 und die „Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung – RöV) vom 8. Januar 1987 zuletzt geändert durch Verordnung vom 18. Juni 2002“.

Mit diesen Verordnungen sind die Richtlinie 96/29/Euratom des Rates der Europäischen Gemeinschaft vom 13. Mai 1996 zur Festlegung der grundlegenden Sicherheitsnormen für den Schutz der Gesundheit der Arbeitskräfte in der Bevölkerung gegen die Gefahren durch ionisierende Strahlungen und die Richtlinie 97/43/Euratom des Rates der EG vom 23. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlen bei medizinischer Exposition in nationales Recht umgesetzt. Die europäischen Richtlinien folgen wiederum den von der internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) formulierten Grundsätzen zum Strahlenschutz in der Medizin. Die Eckpunkte sind die *Rechtfertigung* des Einsatzes ionisierender Strahlen und die *Optimierung*.

Sowohl die Strahlenschutzverordnung als auch die Röntgenverordnung setzen deshalb für den Einsatz ionisierender Strahlen die sogenannte rechtfertigende Indikation (§ 80 StrSchV; § 23 RöV) voraus. Die rechtfertigende Indikation beinhaltet als notwendigen Bestandteil die Feststellung, dass der Nutzen der Anwendung ionisierender Strahlen am Menschen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.

Die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen darf nur erfolgen von Personen, die als Ärzte approbiert sind oder denen die Ausübung des ärztlichen Berufs erlaubt ist und die die erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz besitzen (§ 82 StrSchV; Abs. 1: § 24 Absatz 1 RöV). Darüber hinaus ist geregelt, welche Personen bei der technischen Durchführung mitwirken dürfen (§ 82 StrlSchV Abs. 2; § 24 Abs. 2 RöV).

Für die therapeutische Anwendung von ionisierender Strahlung bzw. radioaktiver Stoffe ist zusätzliche die Hinzuziehung eines Medizinphysikexperten erforderlich (§ 82 StrSchV Abs. 4).

Der Medizinphysikexperte hat eine wichtige Funktion bei der Optimierung der Strahlenanwendung indem er bei der Erstellung des Strahlenplans die Dosierung nach Referenzwerten – soweit vorhanden – oder nach Stand von Wissenschaft und Technik festlegen hilft (§ 81 StrSchV; § 27 RöV).

Jede Anwendung ionisierender Strahlung bedarf der

Genehmigung durch die nach Landesrecht zuständige Behörde. Die Genehmigung ist immer eine Einzelfallentscheidung auf der Basis von Röntgenverordnung (§ 3 RöV) oder Strahlenschutzverordnung (§ 7 StrSchV). Da es keine verbindlichen bundeseinheitlichen Vorgaben für die Genehmigung gibt, kann es je nach Formulierung des Antrages zu unterschiedlichen Auflagen bei der Genehmigung kommen, in Grenzfällen kann in einem Bundesland sogar eine Anwendung versagt werden, die in einem anderen Bundesland genehmigt wird.

Für die Anwendung von radioaktiven Stoffen oder ionisierender Strahlung am Menschen in der Forschung sind zusätzliche besondere Aufklärungspflichten verankert (§ 87 StrSchV ff; § 28 b bis f RöV). Besonders zu beachten ist für die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung der Genehmigungsvorbehalt durch das Bundesamt für Strahlenschutz (§ 23 StrSchV; § 28 a RöV). Zur Abgrenzung zwischen medizinischer Forschung und Heilkunde bei der Anwendung radioaktiver oder ionisierender Strahlung in der Therapie ist vom Bundesamt für Strahlenschutz als Ergebnis eines Fachgesprächs vom 6. März 2003 u.a. festgehalten, dass ein Strahlentherapieverfahren als klinisch anerkanntes Therapieverfahren gilt, wenn

- aktuelle nationale oder internationale Richtlinien, Leitlinien oder Empfehlungen von Fachgesellschaften oder
- aktuelles nationales oder internationales Lehrbuchwissen vorliegen.

(s. 11.14 Anlage zu den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen)

7 Datenlage zum therapeutischen Nutzen

7.1. HTA-Berichte

Es wurden insgesamt acht HTA-Berichte und ein systematischer Review aus den Jahren 1999 bis 2003 ausgewertet (aus einer Grundgesamtheit von knapp 20 HTAs und systematischen Reviews).

Die ausgewerteten HTAs sowie der systematische Review werden im folgenden aufgeführt; die jeweiligen Einzelauswertungen sind im Abschnitt **11.8 Auswertungen der HTA-Berichte** in alphabetischer Ordnung aufgeführt.

Auflistung der für eine Einzelauswertung ausgewählten HTAs

- AHFMR (Alberta Heritage Foundation for Medical Research), Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer; HTA 17. 1-60. 1999. Canada, The Alberta Heritage Foundation for Medical Research
- ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante). Les traitements du cancer localise de la prostate (HTA record 20030001). 1-114. 2001
- CAHTA (Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research), Oliva G. Braquiterapia en cancer de prostata. 1-50. 2001
- CCOPGI (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative), Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ 2001a Apr 3;164(7):975-81
- CEDIT (Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques). Curietherapie dans le Cancer Localise de la Prostate. 1-88. 2001
- CETS (Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec). Brachytherapy and prostate cancer. Report 99-5 RE. 99-5 RE, 1-25. 2000. Montreal
- MSAC (Medical Services Advisory Committee). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer (November 2000); MSAC application no. 1029. 1-45. 2001
- NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol.Assess. 7[33], 1-170. 2003
- SMM (Senter for Medisinsk Metodevurdering), Norwegian Centre for Health Technology Assessment. Brachytherapy for prostate cancer; SMM-report 2/2002. 1-62. 2002

Die methodische Qualität der HTA-Berichte kann insgesamt als zufriedenstellend bis gut angesehen werden.

Bei der Mehrzahl der HTAs werden die Kriterien für die Auswahl der gesuchten Primärstudien explizit benannt, jedoch nicht immer durchgängig für alle der relevanten Studienmerkmale wie Studientyp/Prüfplan, Patientenkollektiv, Vergleichsinterventionen oder Zielkriterien.

Im Hinblick auf die Literaturrecherche und –auswahl finden sich ebenso fast durchgängig Angaben zu den durchsuchten Datenbanken (Ausnahme: CEDIT) und den Recherche-strategien (Ausnahme: CEDIT, CETS); üblicherweise erfolgt dabei eine Beschränkung auf einige wenige relevante Suchwörter ohne ausgearbeitete Verknüpfung oder die Verwendung methodischer Filter. In einigen HTAs wurde eine umfassende Literaturrecherche für alle relevanten Vergleichs-Behandlungsverfahren durchgeführt (z.B. ANAES, NCCHTA).

Einzelheiten sind den Einzelauswertungen in Anhang **11.8 Auswertungen der HTA-Berichte** zu entnehmen.

Die in den HTAs ausgewerteten Primärstudien werden durchgängig – wiederum mit Ausnahme des CEDIT-HTAs einer Qualitätsbewertung unterzogen, wobei sich deren Kriterien in der Regel auf eine hierfür verwandte Evidenzklassifikation beziehen. Eine formale Evidenz-einstufung wird nicht in allen HTAs vorgenommen; jedoch erfolgt in allen ausgewerteten Dokumenten eine inhaltliche qualitative Studienbewertung auf narrativer Grundlage.

Teilweise stützen sich die ausgewerteten HTAs auf zuvor publizierte Informationssynthesen (z.B. NCCHTA, CAHTA, SMM) und definieren für die Literaturrecherche dann einen begrenzten Zwischenzeitraum seit Fertigstellung der zugrunde liegenden HTAs.

In fast allen HTAs finden sich Auswertungen der relevanten Studien aus der Primärliteratur in Form von Tabellen bzw. von Datenextraktionsbögen; nur in wenigen Fällen werden die Studien narrativ ausgewertet (z.B. CEDIT).

Die ausgewerteten HTAs können damit eine ausreichende bis hohe Aussagekraft und eine zufriedenstellende bis gute Transparenz bezüglich Recherche, Auswahl und Auswertung der Informationsquellen beanspruchen. Aktuelle methodische Standards wurden also weitgehend eingehalten; bezüglich möglicher Probleme ist hauptsächlich auf das Fehlen von bzw. fehlende Angaben zu Filterkriterien der Literatúrauswahl oder zur Anforderung einer Zweitbegutachtung durch einen weiteren unabhängigen Bewerter hinzuweisen.

Bei der Auswahl der HTAs für eine Auswertung wurde ein Publikationszeitraum der letzten fünf Jahre zu Grunde gelegt, wobei der AHFMR-HTA aus dem Jahr 1999 noch eingeschlossen wurde.

**Methodische Qualität
der HTAs**

Publikationszeitraum

Alle HTAs thematisieren die PBT als Behandlungsoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom; nur in einigen Fällen ergeben sich Erweiterungen insofern, als neben der LDR- auch die HDR-Brachytherapie thematisiert wird (MSAC, CETS, CEDIT) oder über die Brachytherapie hinaus noch weitere, neue Technologien bewertet werden (NCCHTA, ANAES).

Thematisierung der PBT

Die Aussagen zur Wertigkeit und zur klinischen Bedeutung der PBT und die Empfehlungen zur Einführung oder ggf. Kostenübernahme gestalten sich relativ homogen. In allen HTAs bzw. Reviews wird die Einschätzung vertreten, dass aufgrund des Fehlens aussagekräftiger randomisierter kontrollierter Studien eine sichere Aussage zur klinischen Wirksamkeit der PBT z.Zt. noch nicht möglich ist; teilweise wird explizit die Durchführung solcher Studien empfohlen. Im allgemeinen wird die PBT mit Verweis auf noch ergänzungsbedürftige Langzeitdaten vorsichtig positiv bewertet und eine Ein- bzw. Durchführung der PBT in einigen wenigen spezialisierten Zentren empfohlen. Dies gilt auch für die beiden HTAs, die aufgrund der bisher unzureichenden Datenlage und/oder qualitativ nicht als hinreichend bewerteter (Surrogat)-Zielkriterien eine kritische Haltung einnehmen (CETS, CEDIT). Eine explizite Ablehnung der PBT wird also in keiner der ausgewerteten Informationssynthesen vorgenommen.

Einschätzungen des Stellenwerts der PBT in den HTAs

Aussagen zur Bewertung der Wirksamkeit bzw. zum Wirksamkeitsvergleich der PBT werden in Bezug auf andere Therapieoptionen im wesentlichen hinsichtlich der radikalen Prostatektomie, der EBRT und dem watchful waiting getroffen. In keiner der ausgewerteten Informationssynthesen wird die PBT jedoch als Standard-Behandlungsmaßnahme oder gar als primäre Therapie bzw. Therapie der ersten Wahl angesehen. Eine Überlegenheit der PBT gegenüber anderen Behandlungsformen wird in keiner der ausgewerteten Informationssynthesen angenommen. Meist fungiert die PBT als eine (weitere) Behandlungsoption im Spektrum aus radikaler Prostatektomie und EBRT-Varianten (Einschränkungen hinsichtlich einer Gleichwertigkeit bei CEDIT, CETS und teilweise NCCHTA). Hinsichtlich Kriterien für eine mögliche Bevorzugung wird teilweise auf Nebenwirkungsprofile verwiesen.

PBT als Standard-Behandlungsoption

In den meisten HTAs werden die Therapieempfehlungen für PBT und alternative Behandlungsoptionen nach Tumor- und Patientencharakteristika gegliedert. Eine Empfehlung für die PBT bzw. eine Darstellung der PBT als mögliche Therapieoption findet sich in der Regel für günstige prognostische Faktoren bzw. eine niedrige Risikogruppierung wie T-Stadium $\leq T2a$, PSA-Ausgangswert ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 (z.B. MSAC, CAHTA, CETS), teilweise werden im Hinblick auf die Indikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms auch keine Angaben zu Risikogruppen gemacht (SMM). In einigen HTAs (NCCHTA) wird auf Empfehlungen verzichtet bzw. diese werden nur deskriptiv angeführt (CEDIT).

PBT insbesondere bei Niedrigrisiko-Patienten

Angaben zu unerwünschten Effekten finden sich in allen HTAs, zum Teil in ausführlichen tabellarischen Zusammenstellungen mit Unterteilungen in die drei Nebenwirkungs-Hauptgruppen urethral, rektal und erektil (NCCHTA, ANAES, CAHTA, CEDIT, CETS, besonders instruktiv im MSAC). Systematisch vergleichende Bewertungen mit Angaben von Häufigkeitsraten alternativer Behandlungsoptionen fehlen jedoch (Ausnahme NCCHTA), wobei teilweise auf die Studienlage verwiesen wird, welche eine sichere Bewertung noch nicht zulasse. Häufig wird eine einzelne Nebenwirkung ausgewählt und hervorgehoben. Mögliche Vorteile der PBT werden überwiegend im Erhalt der Potenz (NCCHTA, CETS, CAHTA, MSAC, AHFMR, ANAES) oder teilweise der Urinkontinenz (MSAC, CAHTA) gesehen.

Nebenwirkungen und Lebensqualität

Tabellarische Zusammenstellungen von Nebenwirkungen finden sich insbesondere im NCCHTA- und im MSAC-HTA; s. hierzu die entsprechenden Einzelauswertungen in Abschnitt **11.8 Auswertungen der HTA-Berichte.**

Bei den Daten zur Lebensqualität werden im allgemeinen keine Unterschiede zwischen der PBT und den Behandlungsalternativen gesehen. Zumeist wird auf die bisher noch unzureichende Datenlage verwiesen. Hummel et al. verweisen in ihrem NCCHTA-Bericht auf gematchte Fall-Kontroll-Serien, in welchen die PBT bzgl. der Lebensqualität schlechter abschnitt als die radikale Prostatektomie oder die EBRT, und verweisen im übrigen darauf, dass die bis anhin vorliegenden retrospektiven Lebensqualitätsdaten kein eindeutiges Bild ergeben [NCCHTA, Hummel et al., 2003].

In allen HTAs finden sich vor dem Hintergrund einer nötigen vergleichenden Wirksamkeits-Verträglichkeits-Bewertung fast durchgängig explizite Hinweise auf die Bedeutung der Berücksichtigung der Patientenpräferenz.

Patientenpräferenz

Explizite Angaben zu Kontraindikationen oder Einschränkungen bei einer Anwendung der PBT finden sich nur in einer Minderzahl der HTAs (z.B. im MSAC: hier wird die PBT als kontraindiziert angesehen bei Tumoren mit ungünstigen Prognosefaktoren und TURP-vorbehandelten Patienten); bei den übrigen sind Anwendungseinschränkungen bei höherer Risikogruppierung indirekt aus den gegenteiligen Indikationsempfehlungen ableitbar (s. oben).

Auffällig ist, dass im Vergleich zu Leitlinien Angaben zu Kontraindikationen deutlich seltener gemacht werden.

Kontraindikationen

Technische und Verfahrensaspekte der PBT werden in einigen HTAs eingehend erörtert – besonders dann, wenn sich die entsprechende Fragestellung auch auf Punkte wie Ein- oder Durchführung der PBT, Standardisierung oder apparative und logistische Anforderungen bezieht (z.B. im CEDIT-HTA).

Im allgemeinen werden technische Aspekte nur kurz skizziert bzw. im Hinblick auf technische Neuerungen erwähnt. Diese Gesichtspunkte werden insgesamt jedoch seltener als in Leitlinien behandelt.

Technische Aspekte der PBT

Insgesamt findet sich in allen HTAs der Hinweis auf die bisher noch nicht befriedigende Evidenzlage und das Fehlen definitiver randomisierter kontrollierter Studien zur klinischen Wirksamkeit. In der überwiegenden Mehrzahl der Informationssynthesen wird dennoch eine begrenzte Ein- bzw. Durchführung der PBT befürwortet. Hierbei wird eine Durchführung der PBT in spezialisierten Behandlungszentren und eine Berücksichtigung der Patientenpräferenzen bei ausführlicher Information vor dem Hintergrund zu erwartender Nebenwirkungen und des Settings der zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden ausdrücklich empfohlen.

Zusammenfassung

7.2. Leitlinien / Konsensuspapiere

Generalisierbare Aussagen zum therapeutischen Nutzen der PBT sind anhand des gesichteten und ausgewerteten Leitlinienmaterials kaum möglich. Eine wesentliche Einschränkung ergibt sich allein aus der sehr unterschiedlichen methodischen Qualität der Leitlinien. Unter Zugrundelegung wesentlicher Kriterien zur Bestimmung der Qualität einer Leitlinie, wie sie etwa im Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ bzw. im AGREE-Instrument niedergelegt sind, muss für viele der zur PBT recherchierten Leitlinien nur eine eingeschränkte Aussagekraft konstatiert werden. Dies betrifft u.a. eine fehlende oder zumindest mangelhafte Transparenz bezüglich der Recherche nach den Informationsquellen einer Leitlinie, aber auch die meistens unterbliebene Bewertung und Interpretation der Evidenzstärke von Aussagen und Empfehlungen. Von den 60 im Rahmen des Literaturscreenings entdeckten und durchgesehenen Leitlinien zum Thema PBT wurden auf Basis in der HTA-Arbeitsgruppe konsentierter Filterkriterien (s. **11.3 Methodische Filterkriterien zur Auswahl von Leitlinien**) daher nur ca. ein Drittel in eine detaillierte Auswertung einbezogen (s. **11.9 Auswertungen der Leitlinien**).

Nur wenige methodisch anspruchsvolle Leitlinien zur Brachytherapie stehen derzeit zur Verfügung

Die ausgewerteten Leitlinien werden im folgenden aufgeführt; die jeweiligen Einzelauswertungen sind unter **11.9 Auswertungen der Leitlinien** in alphabetischer Ordnung aufgeführt.

Auflistung der für eine Einzelauswertung ausgewählten Leitlinien

- 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 Dec;57(3):315-21
- Aus G, Abbou C-C, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU (European Association of Urology), editor. 1-80. 2003
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Klinische Brachytherapie; AWMF Leitlinien-Register Nr 052/012 Entwicklungsstufe: 1+ IDA. 1999
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Prostatakarzinom (ICD 185). 1-4. 1996
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Radiotherapie des Prostatakarzinoms; AWMF-Leitlinie-Register Nr. 052/003. 1-12. 1998. Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie"
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. *Der Urologe* 1999b;6(38):630-9
- Hakenberg OW, Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, et al. Recommendations for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy. *Urol Int* 2003;70(1):15-20

- Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami LC. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. The Canadian journal of urology 2001 Aug;8(4):1314-22
- Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. Semin Urol Oncol 2000a May;18(2):133-6
- National Cancer Institute (NCI). Prostate Cancer. 1-57. 23-3-2005
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer (Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1.2005). 2005
- NHMRC (National Health and Medical Research Council). Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer; A report of the Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. 2002
- Pommier P, Villers A, Bataillard A, Brune D, Fervers B, Bachaud JM, et al. Standards, Options et Recommandations pour la curiethérapie des patients atteints de cancer de la prostate: efficacité et toxicité. Standards, Options, and Recommendations for brachytherapy in patients with prostate cancer: efficacy and toxicity. Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique 2001 Dec;5(6):770-86
- RCSI (Royal College of Surgeons in Ireland). Guidelines for the Management of Prostate Cancer. 2002
- Singapore Ministry of Health, NMRC (National Medical Research Council), NCCC (National Committee On Cancer Care). Prostate Cancer; Clinical Practice Guidelines. 1-42. 2000
- Villers A, Pabot du CP, Pommier P, Soulie M, Bataillard A, Fervers B, et al. Standards, Options et Recommandations 2001 pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non metastatique: Elements de la decision therapeutique. [Standards, Options and Recommendations for the management of prostate cancer: Therapeutic decision criteria.]. Bulletin du Cancer (Montrouge) 2002;89(6):619-34
- Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). Br J Cancer 2003 Aug;89(Suppl 1):S50-S58

Lediglich vier dieser ausgewerteten Leitlinien thematisieren explizit die Brachytherapie als Behandlungsoption des Prostatakarzinoms [Nag, 2000a], [Hakenberg et al., 2003], [Ash et al., 2000], [Pommier et al., 2001], die übrigen Leitlinien widmen sich der Therapie ohne Beschränkung auf eine bestimmte Methode unter mehr oder minder ausführlicher Schilderung der Brachytherapie. Fünf der ausgewerteten Leitlinien stammen aus Deutschland, davon erfüllt nur die Leitlinie der interdisziplinären Arbeitsgruppe von DGU/DEGRO/BVDSt/BDU [Hakenberg et al., 2003] die Einschlusskriterien für eine detaillierte Analyse in diesem Bericht; die Inhalte der übrigen deutschen Leitlinien wurden jedoch ungeachtet der methodischen Mängel ebenfalls dargestellt. Neben der ausgeprägten Streuung in der formalen Qualität der Leitlinien ist auch ein sehr vielgestaltiges äußeres Erscheinungsbild bzgl. Umfang, Detailgenauigkeit, Aufbau,

**Berücksichtigung
der PBT in Leitlinien**

Zielgruppenadressierung und weiterer Strukturmerkmale festzustellen.

Kaum weniger heterogen als die Qualität und Gestaltung der Leitlinien sind deren Aussagen und Empfehlungen zur praktischen Durchführung und zur klinischen Bedeutung der PBT. Während einige Leitlinien für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittels BPT „ausreichende Erfahrungen“ vorliegen sehen [Hakenberg et al., 2003], verweisen andere Leitlinien auf den derzeitigen Mangel an vergleichenden Studien und ausreichender Nachbeobachtungszeit, so etwa die Leitlinien der European Association of Urology [Aus et al., 2003] oder des National Cancer Instituts [National Cancer Institute (NCI), 2005]. Anzumerken ist allerdings eine prospektiv optimistische Einschätzung des Entwicklungspotentials der BPT selbst bei den in ihrer derzeitigen Einschätzung zurückhaltenderen Leitlinien, d. h., es wird antizipiert, dass die ausstehenden Langzeitbeobachtungen die überwiegend positiven Eindrücke bestätigen werden.

***Unterschiedliche
Einschätzungen des
Stellenwerts der PBT
in den Leitlinien***

Vergleichend-wertende Aussagen zur Wirksamkeit der PBT in Bezug auf andere Therapieoptionen (RP, EBRT, watchful waiting, Hormontherapie) finden sich nur in wenigen Leitlinien. Ausführlichere Vergleiche bieten etwa die Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network und des National Cancer Instituts, in denen die stadienabhängigen Auflistungen der verschiedenen Therapieoptionen eine Rangfolge andeuten, ohne dass dies allerdings ausdrücklich in Form expliziter Empfehlungen geschieht [National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2005)], [National Cancer Institute (NCI), 2005]. Die PBT rangiert hierbei für alle Stadien hinter RP, EBRT und watchful waiting, wobei als Vorbehalt gegen die PBT v. a. die fehlenden Langzeitergebnisse angegeben werden. Die australische NHMRC-Leitlinie enthält sich trotz ausführlicher Darstellung aller Therapieoptionen einer Rangfolgenbildung mit Verweis auf die derzeit dazu nicht ausreichende Datenlage [NHMRC (National Health and Medical Research Council), 2002]. Die französische FNCLCC-Leitlinie [Villers et al., 2003b] unterscheidet zur Behandlung von Patienten mit T1-T2-Stadien zwischen „Standards“ und „Optionen“ und ordnet die PBT der letzteren Gruppe zu (als Standards genannt sind dagegen RP und EBRT). In der Leitlinie der EAU [Aus et al., 2003] findet eine ausführliche Beschreibung aller Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms inklusive Darstellung der PBT statt. In den zusammenfassenden Behandlungsempfehlungen dieser Leitlinie, die nach Tumor- und Patientencharakteristika gegliedert sind, wird die PBT jedoch nicht aufgeführt.

***Zurückhaltende
Empfehlungen für
PBT als Standard-
Behandlungsoption***

Da in den meisten Leitlinien eindeutig wertende Aussagen zur therapeutischen Wirksamkeit der PBT gegenüber anderen Behandlungsoptionen unterbleiben – meist unter Verweis auf noch fehlende Studienergebnisse –, gewinnen Abwägungen der Nebenwirkungen stärker an Bedeutung. In der Regel wird dabei zwischen akuten, d. h. perioperativen Nebenwirkungen (z. B. Blutungen), und Spätnebenwirkungen (z. B. Proktitis, Potenzstörungen etc.) differenziert. Einige Leitlinien liefern konkrete Angaben zu den Häufigkeiten des Auftretens solcher Behandlungsfolgen, häufig ohne dass erkennbar wird, auf welche Quellen und damit auf welche Evidenz sich die Zahlenangaben stützen. So findet sich etwa in der auf verschiedene Indikationen zur Brachytherapie eingehende DEGRO-Leitlinie der konkrete Hinweis, dass die Häufigkeit einer Proktitis nach PBT bei 18% läge [Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1999]. Nähere Angaben, etwa zum Risikoprofil des Patientenkollektivs, fehlen aber ebenso wie die Angabe der Quelle, der diese Zahl entnommen ist. (Zum Vergleich: die EAU-Leitlinie gibt die Inzidenz einer Proktitis mit 1-2% an und zitiert dabei Blasko et al., 1996: Literaturreferenz bei [Aus et al., 2003]). Die deutsche Leitlinie von DGU/DEGRO/BVDSt/BDU [Hakenberg et al., 2003] bzw. deren deutschsprachige Parallelpublikation ([Wirth et al., 2002a] bzw. [Wirth et al., 2002b]) beschreibt die PBT als „im Vergleich mit den Therapiealternativen weniger belastend“ erscheinend und hebt „vor allem die geringen Nebenwirkungen im Hinblick auf die Harnkontinenz“ hervor. Auch hier bleibt unklar, welche Quellen diesen Aussagen zuzuordnen sind.

Systematisch vergleichende Bewertungen in den Leitlinien sind häufig unvollständig, indem lediglich eine singuläre Nebenwirkung ausgewählt und hervorgehoben wird, nicht jedoch das vollständige Spektrum aller Nebenwirkungen. So stellt die NCI-Leitlinie einen hohen Potenserhalt nach PBT mit 86-92% unter Nennung mehrerer Studien heraus ([Wallner et al., 1996], [D'Amico und Coleman, 1996], [Ragde et al. 1997]: Literaturreferenzen bei [National Cancer Institute (NCI), 2005]); die Vergleichsraten für RP (10-40%) oder EBRT (40-60%) sind hingegen nicht eindeutig einer Quelle zuzuordnen [National Cancer Institute (NCI), 2005].

Angaben zu anderen Nebenwirkungen sind außerdem weitaus weniger konkret oder fehlen ganz. Die australische NHMRC-Leitlinie hebt ebenfalls eine im Vergleich zu RP und EBRT „signifikant geringere“ Rate der PBT für das Auftreten von Potenz-Beeinträchtigungen hervor und stellt dazu die Ergebnisse mehrerer Studien ([Wallner et al., 1994], [Kaye et al., 1995]; [Stock et al. 1996]: Literaturreferenzen bei [NHMRC, 2002]) in Tabellenform dar, allerdings ohne hier die Studienergebnisse für RP oder EBRT direkt gegenüberzustellen [NHMRC, 2002]. Die klare Aussage

Für Nebenwirkungen werden in vielen Leitlinien selektiv günstige Ergebnisse für PBT hervorgehoben, gleichzeitig wird auf die schwache Evidenzlage verwiesen

Vergleichende Nebenwirkungsbewertungen in Leitlinien umfassen häufig nicht das gesamte Nebenwirkungsspektrum

zugunsten der PBT wird an anderer Stelle in dieser Leitlinie auch wieder relativiert, indem auf den Mangel kontrollierter Studien zur sicheren Beurteilung der Nebenwirkungen hingewiesen wird. Ähnlich verfährt die Leitlinie des singapurischen Gesundheitsministeriums [Singapore Ministry of Health NMRC, 2000], in der ein Potenserhalt nach PBT mit 86% (zitiert werden: [Wallner et al., 1996], [Critz, 1996], [Ragde et al. 1998]: Literaturreferenzen bei [Singapore Ministry of Health NMRC, 2000]); hervorgehoben wird (vgl. [National Cancer Institute (NCI), 2005]), von einer bevorzugten Empfehlung für die PBT oder eine der anderen Behandlungsoptionen aber mit der Begründung mangelnder Evidenz ausdrücklich abgesehen wird.

Die Unklarheit bei der Beurteilung der Nebenwirkungen nach PBT ist Ende 2000 auch Gegenstand einer Konsensuskonferenz kanadischer Radioonkologen gewesen [Lukka et al., 2001]. Die uneinheitlichen Beratungsergebnisse - die Mehrheit der Konferenzteilnehmer stufte die langfristigen Nebenwirkungen der PBT als „acceptable“ ein, eine Minderheit betonte hingegen die unsichere Evidenzlage und warnte u. a. ausdrücklich vor einer Überschätzung des oft angeführten Potenserhalts – unterstreichen eine zurückhaltende Beurteilung der in vielen Leitlinien zu findenden Aussagen zu Nebenwirkungen.

Eine weitgehende Übereinstimmung der Leitlinienaussagen ist bei der ausdrücklichen Selektion von Patientengruppen erkennbar, für die eine PBT als besonders geeignet dargestellt wird. Dabei handelt es sich fast immer um niedrige Tumorstadien und Patienten mit geringer Risikoeinstufung, d. h. maximale Ausdehnung des Tumors bis T2a (N0M0), PSA \leq 10ng/ml, Gleason \leq 6-7. Bei fortgeschritteneren Tumorstadien (ab T3) wird die reine PBT bei den meisten Leitlinien entweder kategorisch ausgeschlossen oder es erfolgen zumindest deutliche Hinweise auf die investigative Natur eines solchen Behandlungsansatzes. Ausnahmen sind die Leitlinie der DKG/DKH/DGU [Deutsche Krebsgesellschaft, 1999b] und die Radiotherapie-Leitlinie der DEGRO [Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1998], in denen der PBT im Gegensatz zur HDR in Kombination mit EBRT (bei fortgeschrittenen Tumorstadien) praktisch gar kein Stellenwert im Sinne einer zu empfehlenden Behandlungsoption eingeräumt wird – hierbei ist allerdings das ältere Erscheinungsdatum dieser Leitlinien zu berücksichtigen.

*Teilweise
uneinheitliche
Beurteilung von
Nebenwirkungen*

*Übereinstimmung bei
der Selektion von
Niedrigrisiko-
Patienten*

Unterschiedlich differenziert ist die Angabe von Kontraindikationen oder zumindest Einschränkungen bei einer Anwendung der PBT. Die am häufigsten genannten Einschränkungen betreffen die Größe der Prostata (Volumen sollte kleiner als 50 ccm sein) sowie eine bereits durchgeführte TURP, seltener aufgeführt werden eine Lebenserwartung unter 5 Jahren, Blutgerinnungsstörungen sowie bestehende Miktionsbeschwerden.

Auffällig ist, dass die Einbeziehung der Patienten in die Therapieplanung als explizite Handlungsempfehlung an den durchführenden Arzt eher selten in den Leitlinien zu finden ist, insbesondere im Vergleich mit den ausgewerteten HTA-Berichten zu PBT, wo dieser Hinweis trotz einer anderen Zielgruppe durchaus häufig gegeben wird.

Ebenfalls unterschiedlich in den Leitlinien ist die Darstellungstiefe der technischen Details zur Durchführung einer PBT. Hier sind erwartungsgemäß diejenigen Leitlinien, die sich ausschließlich der PBT widmen [Nag, 2000a], [Hakenberg et al., 2003], [Ash et al., 2000], [Pommier et al., 2001] ausführlicher als die unter der allgemeinen Fragestellung der Behandlung des Prostatakarzinoms geschriebenen Leitlinien. Zur konkreten Prozedur der Seed-Implantation einschließlich dosimetrischer Fragestellungen liegen eher uneinheitliche Beschreibungen vor. Einige Leitlinien betonen, dass die Durchführung einer PBT Erfahrung bzw. Training erfordere [z. B. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, 1999; Villers et al., 2003b].

Wesentliche Unterschiede in der Anwendung von Jod oder Palladium existieren laut Leitlinie der interdisziplinären Arbeitsgruppe von DGU/DEGRO/BVDSt/BDU [Hakenberg et al., 2003] nicht bzw. werden als nicht bekannt beschrieben [Villers et al., 2003b]; die übrigen Leitlinien verzichten ganz auf Vergleiche zwischen den beiden Radioisotopen. Insgesamt wird bestätigt, dass die PBT eine noch stark evolvierende Technik ist.

Die inhaltliche Aussagetendenz der Leitlinien lässt sich als abwartend-wohlwollend zu PBT zusammenfassen, wobei übereinstimmend Patienten mit niedrigem Risikoprofil als Zielgruppe betrachtet werden. Relativ homogen ist auch die stark an Nebenwirkungen orientierte Indikationsstellung für eine PBT, zumindest offene Widersprüche sind – trotz der ansonsten sehr unterschiedlichen Gestaltung der Leitlinien – nicht zu erkennen.

Kontraindikationen:

**Prostatavolumen > 50 ml,
Lebenserwartung < 5 Jahre,
vorherige TURP,
Blutgerinnungsstörungen,
vorbestehende Miktionsbeschwerden**

Technische Aspekte der PBT

Notwendigkeit eines ausreichenden Trainings

Keine wesentlichen Unterschiede in der Anwendung von Jod- oder Palladium-Radionukliden

Zusammenfassung:

**inhaltliche Aussagetendenz der Leitlinien:
abwartend wohlwollende Haltung**

Insgesamt lassen sich aus den Leitlinien nur begrenzt Informationen im Sinne der Zielsetzung des vorliegenden Berichts extrahieren. Die Mehrzahl der gesichteten Leitlinien erfüllt zwar den Anspruch, explizit ausformulierte und konkrete Entscheidungshilfen bereitzustellen (was als wesentliches Abgrenzungsmerkmal zu HTA-Berichten gilt; s. Leitlinien-Manual von ÄZQ und AWMF [Lorenz et al., 2001]), eine systematische und transparent dargelegte Bewertung wissenschaftlicher Evidenz zur Klärung unterschiedlicher Standpunkte (die bei der Behandlung des Prostatakarzinoms zweifellos vorhanden sind) kann jedoch nicht durchgängig festgestellt werden. An dieser Stelle bleibt der Rückgriff auf die den Leitlinien hinterliegende Primärliteratur (sofern angegeben!) unerlässlich.

Nur in der Minderzahl der Leitlinien systematische und transparent dargelegte Bewertung wissenschaftlicher Evidenz

7.3 MDK-Gutachten

Der HTA-Arbeitsgruppe liegen fünf verschiedene Dokumente der MDK-Gemeinschaft zur permanenten interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vor. Diese Dokumente wurden auf einzelnes aktives Nachfragen zur Verfügung gestellt:

Fünf verschiedene Dokumente der MDK-Gemeinschaft

- (1) MDK Berlin-Brandenburg (Reiner-Theisen, I.; Draheim-Landmann, E.). Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, Grundsatzstellungnahme. 1-66. 2000.
- (2) MDK Nordrhein KCO (Thiele, K.-P.; Heyll, A.). Grundsatzgutachten über die Leistungspflicht der GKV für ambulante Brachytherapie des Prostatakarzinoms. 1-11. 6-8-2001.
- (3) Gutachten von Prof. Heyll, Leiter des KC Onkologie, das in einem Gerichtsurteil vom 12.06.02 erwähnt wird
- (4) Gutachten des KC Onkologie von Frau Dr. H. Pape in der Version vom 10.03.2002
- (5) Stellungnahme der AG Onkologie zur Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittels permanenter Seeds-Implantation in der Version vom 05.11.2002

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die hier aufgeführten Dokumente hinsichtlich Dokumententyp, Ausarbeitungsumfang und verfassender Institution differieren. Die Dokumente stammen alle aus dem Zeitraum 2000-2002 und wurden von ihren jeweiligen Verfassern anhand ihres Dokumententyps in Grundsatzstellungnahme, Grundsatzgutachten, Gutachten,

Dokumente differieren hinsichtlich Dokumententyp, Ausarbeitungsumfang und verfassender Institution

Stellungnahme und Gutachten klassifiziert. Nur das älteste Dokument stammt ausschließlich allein vom MDK, bei allen anderen Dokumenten ist das KC Onkologie bzw. die AG Onkologie involviert.

Am 26.09.2003 ist im Deutschen Ärzteblatt „die permanente interstitielle Brachytherapie mit der Implantation zugelassener Isotope bei lokal gegrenztem Prostatakarzinom“ als Beratungsthema des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht worden. Der HTA-AG sind keine weiteren aktuellen Gutachten oder Stellungnahmen des MDK bekannt, die nach Stellung des Beratungsantrages im Bundesausschuss erstellt worden wären.

*Am 26.09.2003
Veröffentlichung der
PBT als
Beratungsthema des
Bundesausschusses
der Ärzte und
Krankenkassen*

Die fünf verschiedenen MDK-Dokumente wurden systematisch anhand des Datenextraktionsbogens für Informationssynthesen (s. 11.4 Konsentierete Auswertungsbögen der Arbeitsgruppe) durch die HTA-Arbeitsgruppe ausgewertet (s. 11.11 Auswertung der MDK-Gutachten). Teilweise wurde in Abhängigkeit vom Ausarbeitungsumfang der einzelnen MDK-Dokumente Modifikationen im Sinne einer Kürzung des Datenextraktionsbogen vorgenommen.

*Systematische
Auswertung anhand
Datenextraktionsbö-
gen*

Die Methodik, inhaltlichen Aussagen und Schlussfolgerungen der oben genannten MDK-Dokumente sind im Kapitel 11.11 Auswertung der MDK-Gutachten dargestellt.

7.4 Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung des Beratungsthemas sind insgesamt sechs Stellungnahmen eingegangen, die sich alle am einheitlichen, durch die HTA-Arbeitsgruppe vorgegebenen Fragebogen orientierten:

*Eingang von sechs
Stellungnahmen auf
Grund der
Veröffentlichung des
Beratungsthemas*

1. BVMed, Bundesverband Medizintechnologie, Hr. O. Winkler, Berlin, vom 29.08.2002
2. Klinik am Ring, Dr. S. Neubauer; Dr. P. Derakhshani, Urologen, Köln, vom 30.07.2002
3. Klinik am Ring, Dr. G. Spira, Arzt für Strahlentherapie und Radioonkologie, Köln, 30.07.2002
4. Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Prof. Dr. M. Wirth, Dresden, vom 31.10.2002, antwortet für:
 - Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
 - Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)
 - Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
5. Amersham Buchler GmbH & Co. KG, Hr. R. Tschurtsch, Ismaning, vom 27.08.2002
6. Arbeitsgruppe Vaterstetten, Dr. T. Block, Dr. U. Maurer, Dr. H. Czempel, Vaterstetten, vom 23.08.2002

Diese Stellungnahmen von unterschiedlichen Interessenvertretern, nämlich wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Interessensverbänden, Anwendern und Herstellerfirma, wurden systematisch ausgewertet und in einer Tabelle zusammengestellt (s. 11.10 Synopse der Stellungnahmen zur Brachytherapie).

Stellungnahmen von unterschiedlichen Interessenvertretern

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostata-Ca waren die folgenden Frageschwerpunkte des Fragenkatalogs besonders relevant:

Besonders relevante Frageschwerpunkte des Fragenkatalogs

- Nr. 4: Therapeutische Zielsetzung
- Nr. 5: Ein- und Ausschlusskriterien
- Nr. 6: Belegte Wirksamkeit
- Nr. 7: Diagnostische Verfahren zur Beurteilung der therapeutischen Ergebnisse
- Nr. 11: Wirksamkeit im Vergleich zu etablierten Behandlungsmethoden,
- Nr. 14: Therapieschema, Frequenz, Festlegung der Standards
- ggf. Nr. 21: ergänzende Aspekte

Die Beantwortung des Fragenkatalogs zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostata-Ca erfolgte von den Stellungnehmenden unterschiedlich differenziert und lässt sich daher nicht ohne weiteres vereinfacht zusammenfassen. Die Differenziertheit ist in der Synopse der Stellungnahmen berücksichtigt worden (s. 11.10 Synopse der Stellungnahmen zur Brachytherapie), indem bei jedem Frageschwerpunkt über einen Zahlenschlüssel (1-6) die individuelle Antwort aller Stellungnehmenden aufgeführt wurde.

Berücksichtigung der Differenziertheit der unterschiedlichen Stellungnahmen in einer Synopse

Zusammenfassend kann aus den Stellungnahmen entnommen werden, dass die permanente interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostata-Ca im Vergleich zu den etablierten Behandlungsmethoden in Abhängigkeit von der Indikationsstellung als kurative Therapiealternative angesehen wird. Vorteile im Vergleich zu den etablierten Verfahren werden je nach Ausgangskonstellation des Patienten in der Möglichkeit der ambulanten Durchführbarkeit, einer kurzen Behandlungsdauer, einer geringeren perioperativen Morbidität und einer evtl. besseren posttherapeutischen Lebensqualität gesehen.

PBT als kurative Therapiealternative

Wie im Kapitel Methodik beschrieben wurden die in den Stellungnahmen angegebenen Literaturquellen zunächst vollständig in die Gesamt-Literaturliste der HTA-Arbeitsgruppe aufgenommen und dann in einem weiteren Schritt einem zweistufigen Screening-Verfahren unterzogen. Das Screening-Verfahren durch die HTA-Arbeitsgruppe wurde nach denselben Kriterien durchgeführt wie bei der eigenen Primärliteratur-Recherche, um der Literatur der Stellungnehmenden dieselbe Bedeutung wie der Literatur aus der eigenen Recherche beizumessen.

**Zweistufiges
Screening-Verfahren**

Eine besondere Bedeutung kommt den Literaturquellen der Stellungnehmenden mit Angaben zur Wirksamkeit zu. Wurden im Rahmen des zweiten Literaturscreenings durch die HTA-Arbeitsgruppe einzelne Literaturquellen als relevant für eine Kurz- oder Langauswertung identifiziert, hat die HTA-Arbeitsgruppe differenziert, ob diese Literaturquellen bereits in HTA-Berichten anderer Organisationen ausgewertet wurden. Lag für eine Literaturquelle bereits eine Auswertung in einem anderen HTA-Bericht vor und ist dieser HTA-Bericht im Rahmen dieser Arbeit an anderer Stelle ausgewertet worden, hat die HTA-Arbeitsgruppe auf eine zusätzliche separate Einzelauswertung verzichtet. Nach Auffassung der HTA-Arbeitsgruppe konnten solche Literaturquellen zur Wirksamkeit, die in der Regel alle vor dem Jahr 2001 publiziert worden sind, ausreichend systematisch und differenziert im Rahmen der Bewertung der HTA-Berichte als Informationssynthesen einzelner Studienauswertungen berücksichtigt werden.

**Besondere
Bedeutung der
Literaturquellen mit
Angaben zur
Wirksamkeit**

Von Stellungnehmenden benannte Literaturquellen zur Wirksamkeit, die nicht im Kapitel Wirksamkeit aus HTA-Berichten berücksichtigt worden sind, wurden einer systematischen Einzelauswertung durch die HTA-Arbeitsgruppe unterzogen.

7.5 Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen (Primärliteratur)

Die Bewertung zum therapeutischen Nutzen der Methode fand auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz statt.

**Bewertung nach dem
Prinzip der „best
evidence“**

Von den ca. insgesamt 1.800 gefundenen Dokumenten wurden nach Abschluss des durch je zwei Auswerter durchgeführten Screening-Prozesses (s. 4.3 Informationsauswahl, -auswertung und -bewertung) 37 Publikationen zu Wirksamkeitsaspekten strukturiert ausgewertet (s. 11.4 Konsentiierte Auswertungsbögen der Arbeitsgruppe) und der in 11.5

**standardisierte und
systematische Aus-
wertung der wissen-
schaftlichen Literatur
durch gemeinsame
Arbeitsgruppe**

Evidenz-Klassifizierung von Unterlagen gemäß § 18 (Abs. 3) der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA aufgelisteten Evidenzhierarchie zugeordnet.

Dabei wurde die von einem Bearbeiter der AG vorgenommene Einzelauswertung anschliessend von einem weiteren Bearbeiter der AG überprüft. Die Ergebnisse der Einzelauswertungen wurden sodann anhand des ausgefüllten Datenextraktionsbogens in der HTA-Arbeitsgruppe diskutiert und konsentiert.

Die ausgewerteten Publikationen zum therapeutischen Nutzen werden im folgenden aufgeführt; die jeweiligen Einzelauswertungen sind unter 11.7 Einzelauswertungen der Primärstudien zum therapeutischen Nutzen in alphabetischer Ordnung aufgeführt.

Auflistung der für eine Einzelauswertung ausgewählten Publikationen

a) Langauswertung

- [Kupelian et al., 2004]: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer
- [Potters et al., 2004a]: Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation
- [Wallner et al., 2002a]: I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial
- [Wallner et al., 2003]: 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial

b) Kurzauswertung

- [Adeeb et al., 2002]: CT guided pararectal seed implant for localized prostate cancer: a preliminary report
- [Barrett et al., 2004]: Efficacy of brachytherapy for prostate cancer in African Americans compared with Caucasians
- [Battermann, 2001]: Jod-125 interstitielle Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom. Ergebnisse der Universität Utrecht. Interstitial iodine 125 therapy in localized prostatic carcinoma. Results at the Utrecht University
- [Battermann et al., 2004]: Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution
- [Beyer et al., 2003c]: Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer
- [Clarke et al., 2002]: The role of endorectal coil MRI in patient selection and treatment planning for prostate seed implants
- [D'Amico et al., 2003a]: Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate
- [Ellis et al., 2003c]: Four-year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal

- | | |
|--|---|
| <p>brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Grills et al., 2004]: High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds • [Kollmeier et al., 2003]: Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality • [Koutrouvelis et al., 2003a]: High and intermediate risk prostate cancer treated with three-dimensional computed tomography-guided brachytherapy: 2-8-year follow-up • [Koutrouvelis et al., 2003b]: Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup • [Kwok et al., 2002]: Risk group stratification in patients undergoing permanent (125)I prostate brachytherapy as monotherapy • [Lee et al., 2002b]: Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation • [McMullen et al., 2004]: Cancer control after low-dose-rate prostate brachytherapy performed by a multidisciplinary team with no previous prostate brachytherapy experience • [Merrick et al., 2001a]: Five-Year Biochemical Outcome after Prostate Brachytherapy for Hormone-Naive Men \leq 62 Years of Age • [Merrick et al., 2001f]: Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer • [Merrick et al., 2001g]: Perineural invasion is not predictive of | <p>biochemical outcome following prostate brachytherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Merrick et al., 2002c]: Biochemical outcome for hormone-naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy • [Merrick et al., 2002h]: Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland • [Merrick et al., 2002j]: The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction • [Merrick et al., 2004a]: Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy • [Merrick et al., 2004d]: Prognostic significance of percent positive biopsies in clinically organ-confined prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external-beam radiation • [Patel et al., 2004]: PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant • [Potters et al., 2001a]: A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy • [Potters et al., 2002b]: External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer • [Potters et al., 2003a]: Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy • [Potters et al., 2003c]: The effect of isotope selection on the prostate-specific antigen response in patients treated with permanent prostate brachytherapy |
|--|---|

- [Potters et al., 2003d]: The prognostic significance of Gleason Grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy treatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms
- [Stock et al., 2002c]: What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, post-treatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms
- [Sharkey et al., 2002]: Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer
- [Stock et al., 2003a]: Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications
- [Zelevsky et al., 2000a]: Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer

Die übrigen Publikationen zu Behandlungsaspekten wurden aus verschiedenen formalen und inhaltlichen Gründen (z.B. Doppelpublikationen bzw. Patientendaten schon in einer anderen Publikation mitgeteilt, Therapiedaten nicht zuverlässig extrahierbar bzw. zuordenbar, etc.) nicht einer Einzelauswertung unterzogen (s. 11.2 Screening-Kriterien).

7.6 Auswertung der Primärliteratur zum therapeutischen Nutzen

Die eingeschlossenen Studien bezogen sich in aller Regel – wie in der Literaturrecherche vorgegeben – auf das lokal begrenzte Prostatakarzinom. Nur ausnahmsweise waren in Studien darüber hinaus auch Patienten mit dem Tumorstadium T3 eingeschlossen worden [Merrick et al., 2001g], [Merrick et al., 2001f], [Merrick et al., 2002c], [Merrick et al., 2004a]. Die folgenden Aussagen und Wertungen beziehen sich dessen ungeachtet immer nur auf das lokal begrenzte Prostatakarzinom.

Unter den für den Zeitraum 2001 bis 06/2004 vorgefundenen Studien befindet sich eine prospektive, randomisierte kontrollierte Evaluationsstudie [Wallner et al., 2003]. Diese Studie vergleicht jedoch die klinischen Effekte unterschiedlicher Radionuklide (^{125}I vs ^{103}Pd) ohne Einschluss einer Leer- oder Standardreferenzbedingung. Die 3-Jahres-bNED-Daten lagen für beide Radionuklide bei ca. 90%.

Zu dieser Studie wurden außerdem in einer separaten Publikation [Wallner et al., 2002a] urethrale und rektale Nebenwirkungen während der ersten zwölf Monate nach Seed-Implantation mitgeteilt.

Dieses RCT wurde einer Langauswertung unterzogen (s. 11.7.1 Langauswertungen der Primärstudien).

Ferner wurden im Literaturrecherche-Zeitraum vergleichende Wirksamkeitsdaten aus einer umfangreichen retrospektiven Kohortenstudie publiziert, in welcher die Ergebnisse nach PBT und einer Kombination aus PBT und EBRT denjenigen einer

T-Stadium Studien bezogen sich auf lokal begrenztes Prostatakarzinom

Einziges RCT (Wallner et al., 2003) vergleicht zwei verschiedene Radionuklide miteinander

Retrospektive Kohortenstudien mit Vergleich der PBT vs EBRT vs radikale Prostatektomie

alleinigen EBRT und einer radikalen Prostatektomie gegenüber gestellt wurden [Kupelian et al., 2004]. Die 5- und 7-Jahres-bNED-Raten lagen für PBT bei 83% bzw. 76% und waren damit vergleichbar mit denjenigen nach EBRT \geq 72 Gy und radikaler Prostatektomie. Bei mehr als 20% dieser Patienten wurde jedoch eine neoadjuvante antiandrogene HT der jeweiligen Intervention vorgeschaltet.

Vermutlich aus derselben Kohorte stammen Ergebnisdaten zu PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie ohne begleitende antiandrogene HT [Potters et al., 2004a]. Erneut waren 7-Jahres-bNED-Raten für PBT mit 74% denjenigen nach EBRT und radikaler Prostatektomie vergleichbar. Auch bzgl. der Raten von Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben nach einem medianen Follow-up von 58 Monaten waren keine Unterschiede zwischen den o.g. drei Behandlungsgruppen nachweisbar.

Diese retrospektiven Ergebnisdaten wurden aufgrund der umfangreichen Patientenkollektive, der multiplen Vergleichsgruppen und relativ langer Nachbeobachtungsperioden ebenfalls in Langauswertungen begutachtet (s. **11.7.1 Langauswertungen der Primärstudien**).

Darüberhinaus wurden 33 Publikationen mit retrospektiven Daten einer kurzen Einzelauswertung unterzogen. In zwei dieser Studien wurde die PBT ebenfalls mit der radikalen Prostatektomie verglichen. Bei D'Amico et al. zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsmodalitäten kein Wirkunterschied bzgl. des 5-Jahres-bNED [D'Amico et al., 2003a]. Auch nach Meinung von Sharkey et al. zeigte sich die PBT gegenüber der radikalen Prostatektomie bzgl. des 3- und 5-Jahres-bNED insgesamt als gleichwertig und bei ungünstigeren Prognosefaktoren möglicherweise sogar als tendenziell überlegen [Sharkey et al., 2002].

Beim Vergleich von EBRT und PBT mit der radikalen Prostatektomie ist darauf hinzuweisen, dass die PSA-Rezidivkriterien nicht identisch sind, bspw. wird in der Arbeit von [D'Amico et al., 2003a] für ein PSA-Rezidiv ein einmaliger signifikanter Anstieg gefordert, für die PBT jedoch nach den ASTRO-Kriterien drei konsekutive Anstiege. Die Tatsache, dass bei strahlentherapeutischen Verfahren ein PSA-Nadir im Vergleich zur radikalen Operation vergleichsweise erst später definiert werden kann, sollte sich auf die Berechnung PSA-anstiegsfreier Überlebenszeiten und insbesondere -raten nach einer Beobachtungsdauer von 5 bzw. 7 Jahren wie in den Arbeiten von [Kupelian et al., 2004] und [Potters et al., 2004a] nicht auswirken. Allerdings werden auch in diesen Studien unterschiedliche Häufigkeiten von Anstiegen zur Definition eines PSA-Rezidivs gefordert (zwei Anstiege $> 0,2$ ng/ml bei der radikalen Prostatektomie, drei konsekutive Anstiege über Nadir gemäß ASTRO bei den strahlentherapeutischen Verfahren).

*Retrospektive
Kohortenstudien mit
Vergleich der PBT vs
radikale Prostat-
ektomie*

Eine weitere Untersuchung verglich die temporäre HDR-Brachytherapie mit der LDR-PBT [Grills et al., 2004]; hierbei zeigten sich bzgl. des 3-Jahres-bNED vergleichbare Ergebnisse.

Die weiteren mittels Kurzauswertung begutachteten Studien wiesen keine Vergleichsgruppe auf. In diesen Untersuchungen wurden PBT-Verlaufsdaten – in der Regel zum bNED – mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung (prognostische Faktoren, Risikogruppen, Strahlendosis, etc.) dargestellt. Diese Untersuchungen konnten aufgrund des Prüfplans mit Fehlen einer Vergleichsgruppe evidenzbasiert nicht zum Nachweis einer genuinen Wirksamkeit der PBT beitragen.

Retrospektive Kohortenstudien zur PBT ohne Vergleichsgruppe

In einigen Studien fanden sich Hinweise auf differentielle Wirkungen unterschiedlicher Strahlendosen auf bNED-Parameter.

Wirkungen unterschiedlicher Strahlendosen

Als prognostische Faktoren bzw. Merkmale für Risikogruppierungen wurden in der Mehrzahl der Studien das T-Stadium, der Gleason-Score und der initiale PSA-Wert evaluiert; in einigen außerdem die Anzahl positiver Biopsien oder das Vorliegen einer perineuralen Tumordinfiltration. Generell konnte die prognostische Bedeutung des T-Stadiums, des Gleason-Scores und des initialen PSA-Werts bestätigt werden. Hinsichtlich der prädiktiven Bedeutung einer niedrigen Risikogruppierung für die Wirksamkeit einer PBT waren die Ergebnisse nicht einheitlich. In der retrospektiven Vergleichsstudie von Kupelian et al. zeigte sich in der niedrigen Risikogruppe kein 7-Jahres-bNED-Unterschied zwischen PBT, EBRT \geq 72Gy und radikaler Prostatektomie, bei der Gesamtgruppe der Patienten mit mittlerer und hoher Risikogruppierung war die EBRT \geq 72Gy der PBT und der radikalen Prostatektomie überlegen [Kupelian et al., 2004]. In einer weiteren retrospektiven Fallserie [Sharkey et al., 2002] ergaben sich über alle drei Risikogruppierungen hinweg ebenfalls keine Unterscheide beim 5-Jahres-bNED zwischen der PBT und der radikalen Prostatektomie; bei der höheren Risikogruppe zeigte sich sogar im Gegensatz ein Trend zugunsten der PBT gegenüber der radikalen Prostatektomie.

Unterschiedliche prognostische Faktoren und Risikogruppen

In den retrospektiven Studien ohne Vergleichsgruppe wurde unter PBT bei den Risikogruppierungen bei der Mehrzahl der Studien ein besserer Behandlungseffekt bei niedrigerer Risikogruppierung beobachtet [Merrick et al., 2002h], [Merrick et al., 2004d], [Battermann, 2004], [Beyer et al., 2003c], [Ellis et al., 2003c], [Kollmeier et al., 2003]; [Koutrovelis et al., 2003b]; [Lee et al., 2002b], bei der Minderzahl der Studien zeigten sich keine Beziehung zwischen Risikogruppierung und bNED [Merrick et al., 2001a], [Merrick et al., 2001f],

[Koutrovelis et al., 2003a]. In einer weiteren Studie ergab sich eine Risikogruppen-Ergebnis-Beziehung nur für das bNED, nicht jedoch für das Gesamtüberleben [Kwok et al., 2002].

Die Kurzauswertungen sind im einzelnen im Abschnitt **11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien** dargestellt.

7.7 Zusammenfassende Bewertung der Primärliteratur zum therapeutischen Nutzen

Die Qualitätskriterien von Evaluationsstudien, anhand derer die Primärliteratur-Artikel beurteilt werden, wurden bereits im Abschnitt **4.3** des Methoden-Kapitels dargestellt.

Das einzige in der Literaturrecherche detektierte RCT kann wegen Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung nicht zum Nachweis einer genuinen Wirksamkeit im Hinblick auf die klinisch-therapeutisch relevanten Outcomeparameter beitragen.

In anderen Studien wurden zwar adäquate Kontrollgruppen mitgeführt, doch sind diese mangels Randomisierung bei der Therapiezuweisung ebenso wenig zum Wirksamkeitsnachweis zu verwenden.

Es wurden im übrigen auch keine prospektiven Studien zu Fragen der Wirksamkeit ohne Randomisierung in der Literaturrecherche aufgefunden.

Die vorgefundenen retrospektiven Studien sind im Hinblick auf Wirksamkeitsdaten wegen eines möglichen Selektionsbias bei der Patientenrekrutierung nur mit Einschränkungen interpretierbar; Vorsicht ist daher wegen einer möglichen Strukturheterogenität der Vergleichsgruppen geboten.

In keiner der retrospektiven Studien wurde hinreichend bzgl. möglicherweise auf Wirksamkeitsparameter Einfluß nehmende Begleittherapien kontrolliert; es wurden allenfalls entsprechend „bereinigte“ Auswertungen vorgenommen. Eine Behandlungsgleichheit – abgesehen von den interessierenden Aspekten der Prüf- vs. Vergleichsintervention – kann daher nicht mit hinreichender Sicherheit vorausgesetzt werden.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass in vielen Studien die PBT nicht als Monotherapie, sondern geplant in Kombination mit EBRT und/oder antiandrogener HT durchgeführt wurde. Zusätzlich ist aufgrund unterschiedlicher Verfahrensmodifikationen der PBT auch die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen PBT-Kohorten eingeschränkt.

Eine weitere Schwierigkeit ist, dass in retrospektiven Studien ein Follow-up-Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Fehlen eines aussagekräftigen RCT

Bias in retrospektiven Studien:

Selektionsbias

Bias durch mangelnde Behandlungsgleichheit

Bias durch mangelnde PBT-Standardisierung

Follow-up-Bias

Ein wesentliches Problem bei der Beurteilung der Studien stellen die gewählten Zielkriterien dar. Nur in wenigen Studien wurden „harte“ Endpunkte wie Gesamt-Überleben und / oder krankheits- bzw. progressionsfreies Überleben evaluiert (z.B. [Beyer et al., 2003c], [Potters et al., 2002b], [Potters et al., 2004a]). Als Surrogat-Zielparameter wurde in allen Studien die PSA-anstiegsfreie [rezidivfreie] Überlebenszeit ausgewertet. Zur Definition eines PSA-Rezidivs wurden jedoch in verschiedenen Studien unterschiedliche Kriterien und Modifikationen angewandt; teilweise wurden auch PSA-Rezidive mit weiteren Parametern wie positiven Biopsien, klinischen Rezidiven oder Auftreten von Metastasen kombiniert. Nur in Ausnahmefällen wurden verschiedene PSA-Rezidivkriterien bzw. „harte“ Überlebenszeitdaten vergleichend evaluiert. Problematisch ist auch, dass die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit hinsichtlich ihrer Validität als Surrogat-Endpunkt nicht als zweifelsfrei gesichert gelten kann (s. Abschnitt 5.6 Outcomeparameter und Endpunkte).

Eine weitere mögliche Verzerrung ist in einigen Studien dadurch gegeben, dass PSA-Werte teilweise nicht in regelmäßigen Abständen erhoben wurden, was sich möglicherweise auf die gemessenen Anstiege ausgewirkt haben könnte.

Auch zwischen den Studien wurden PSA-Werte zu unterschiedlichen Intervallen bestimmt.

Abschließend ist festzuhalten, dass in der Literaturrecherche für den Zwischenzeitraum 2001 – 06/2004 keine definitiv beweiskräftige Evaluationsstudie mit adäquater Kontrollgruppe zum therapeutischen Nutzen der PBT gefunden werden konnte, insbesondere keine Untersuchung der Evidenzstufen I oder II nach der aktuellen G-BA-Verfahrensordnung. In vergleichenden umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien der Evidenzklasse III fanden sich keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie hinsichtlich des Surrogat-Zielpunkts bNED. In einer vergleichenden retrospektiven Studie [Potters et al., 2004a] wurden auch Gesamt- und krankheitsfreies Überleben untersucht, ohne dass Unterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie nachweisbar waren. .

Problematik des Surrogat-Endpunkts der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit

Zusammenfassung

keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie hinsichtlich bNED und Gesamt- und krankheitsfreies Überleben (Evidenzstufe III)

8 Datenlage zu Nebenwirkungen und Lebensqualität

8.1 Auswertung einzelner wissenschaftlicher Publikationen zu Nebenwirkungen und Lebensqualität

Grundlage für dieses Kapitel ist die Literatur-Aufbereitung von 136 Artikeln, die schwerpunktmäßig als Ergebnis des eigenen Primärliteratur-Screenings für den Zeitraum 2001-2004 von der HTA- Arbeitsgruppe als relevant für eine Berücksichtigung im Abschnitt Nebenwirkungen / Lebensqualität eingestuft worden sind. Diese 136 Artikel sind im weiteren Bearbeitungsprozess anhand einer Checkliste systematisch weiter differenziert worden (s. 11.2.4 3. Screening Primärliteratur zu Nebenwirkungen).

Neben dieser Primärliteratur wurde außerdem ein HTA identifiziert, der sich in besonderem Maße mit Nebenwirkungen der PBT und ihrer Therapiealternativen auseinandersetzt [NCCHTA, Hummel et al., 2003]. Hierauf wird in Kapitel 11.8 Auswertungen der HTA-Berichte eingegangen.

Das Ausmaß der unerwünschten, akuten und späten Strahlenreaktionen wird von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) organbezogen klassifiziert und in Schweregrade eingeteilt (s. 11.15 RTOG-Klassifikation). Auf diese RTOG-Klassifikation wird in verschiedenen der ausgewerteten Studien Bezug genommen.

Die vorgenannte RTOG-Klassifikation bezieht sich auf die strahleninduzierten Nebenwirkungen, während in der gesichteten wissenschaftlichen Literatur neben den strahlenbedingten ausdrücklich auch operativ/interventionsbedingte Nebenwirkungen behandelt werden.

Im vorliegenden Fall der Auswertung der 136 Artikel zu unerwünschten Effekten und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität werden die Auswertungsergebnisse in dieser Ausarbeitung der HTA-Arbeitsgruppe konkret in sechs Gruppen zusammengefasst: rektale Nebenwirkungen, urethrale Nebenwirkungen, erektile Nebenwirkungen / Potenzprobleme, Seed-Dislokationen, Lebensqualität im Allgemeinen und sonstige Nebenwirkungen.

Anhand der Abbildung 6 wird deutlich, dass die erektilen, die urethralen und die rektalen Nebenwirkungen mit fast 80% den Hauptteil der Nebenwirkungen in der zugrundeliegenden Literatur ausmachen.

Literatur-Aufbereitung von 136 Artikeln, die für Nebenwirkung / Lebensqualität relevant sind

Literaturgrundlage mit Fokus auf Zeitraum 2001 – 2004

RTOG-Klassifikation

80% der Literatur beschäftigen sich mit urethralen, rektalen und sexuellen Nebenwirkungen

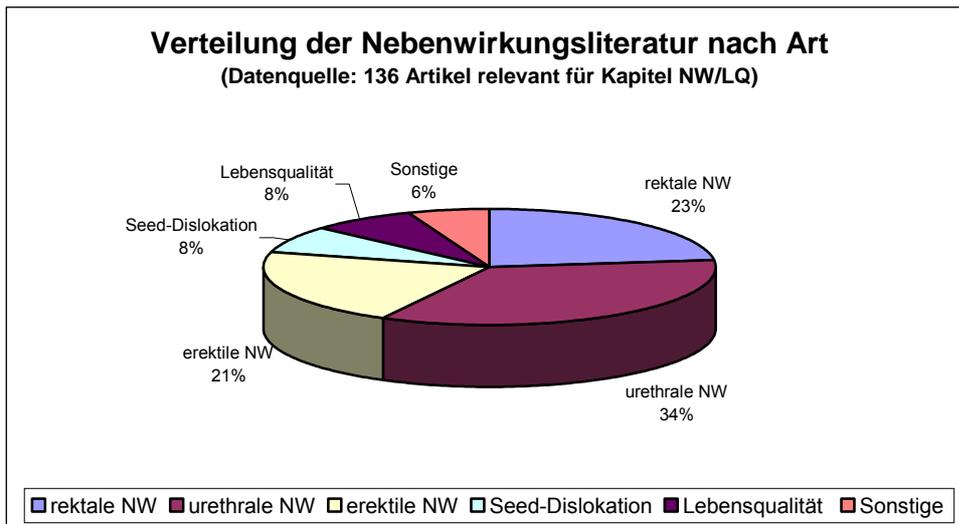


Abbildung 6: Verteilung der Nebenwirkungs-Literatur nach Art

Je nach Studientyp lassen sich die 136 Artikel weiter in Kasuistiken, systematische Übersichtsarbeiten, narrative Übersichtsarbeiten, Kohortenstudien mit Sicherheit als Primärparameter, Kohortenstudien mit Sicherheit als Sekundärparameter, Querschnittstudie / Survey und Audit / Monitoring mit Fragebogen differenzieren. Aus Abbildung 7 geht hervor, dass mehr als die Hälfte der Nebenwirkungs-Artikel Kohortenstudien sind, wobei 71 Artikel Sicherheit als Primärparameter und 4 Artikel Sicherheit als Sekundärparameter haben. Von diesen 71 Kohortenstudien mit Sicherheit als Primärparameter sind 23 Artikel hinsichtlich des Erhebungsmodus retrospektiv, 20 prospektiv und 28 beim ersten orientierenden Lesen nicht eindeutig zuzuordnen (eine exakte Zuordnung erfolgte bei der späteren Bearbeitung).

Im folgenden wird abschnittsweise für die verschiedenen Arten der Nebenwirkungen (rektal, urethral, erektil, Seed-Dislokation, Lebensqualität und sonstige) die Literatur in narrativer Form zusammenfassend dargestellt, wobei eine Hierarchisierung der Literatur anhand des Studientyps (Übersichtsarbeiten, Kohortenstudie, Querschnittsstudien / Survey's, Audits / Monitorings und Kasuistiken) Berücksichtigung findet (11.5 Evidenz-Klassifizierung von Unterlagen gemäß § 18 (Abs. 3) der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA).

Differenzierung der Literatur in Übersichtsarbeiten, Kohorten-Studien, Surveys und Audits

Narrative Literaturlaufbereitung unter hierarchischer Berücksichtigung ds Studientyps

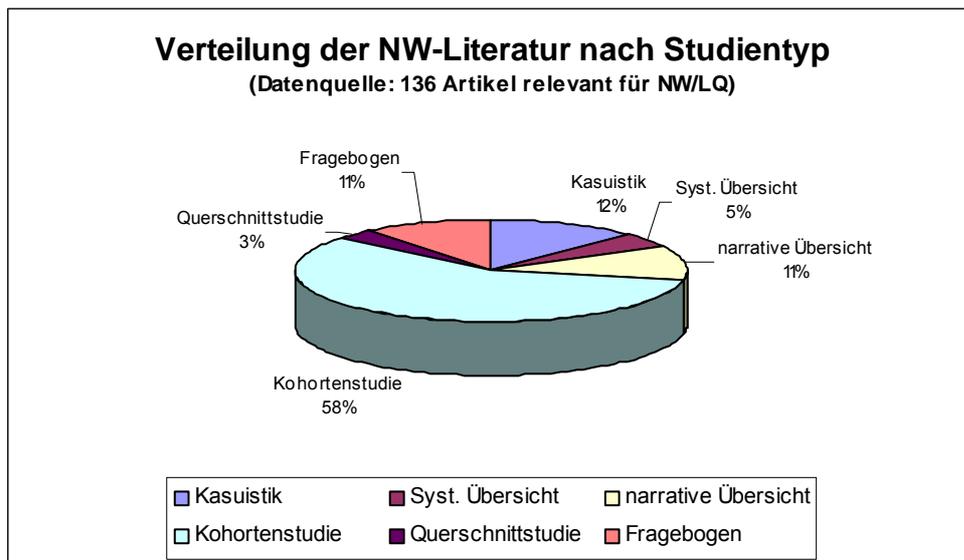


Abbildung 7: Verteilung der Nebenwirkungs-Literatur nach Studientyp

Um bei der Bewertung der Nebenwirkungen auch ggf. sehr selten auftretende Effekte zu berücksichtigen, wurden beim Literaturscreening die methodischen Kriterien für eine nachfolgende Auswertung so angesetzt, dass z.B. auch kleinere Fallserien bis hin zu Einzelfallberichten bei der Auswertung berücksichtigt wurden. Durch die Fokussierung auf den Zeitraum 2001-2004 wurden die neuesten Artikel zu Nebenwirkungen erfasst und somit auch insbesondere Nebenwirkungen bei der Anwendung moderner Verfahrensmodifikationen wie z.B. Online-Planung und Verwendung von Strands berücksichtigt.

Fokus: neueste Artikel zu Nebenwirkungen, Berücksichtigung neuerer Verfahrensmodifikationen

8.1.1 Seed-Dislokationen

Im postoperativen Verlauf nach Seed-Implantation kann es zur Migration von Seeds aus dem Zielorgan Prostata in die Peripherie kommen. Seeds können beispielsweise durch den Venenplexus der Prostatakapsel über das venöse System bis in die rechte Herzkammer und in den Lungenkreislauf gelangen. Bei anatomischen Besonderheiten, z.B. offenes Foramen ovale, ist auch eine Seedmigration in die linke Herzkammer und damit in den großen Körperkreislauf möglich. Alternativ zum Weg über das venöse Blutsystem können Seeds auch über den Harntrakt (Harnblase und Harnröhre dislozieren und zu Seedverlusten in der Prostata führen. Einflussfaktoren für das Auftreten von Seed-Verlusten bzw. die Migration von Seeds können beispielsweise sein: Verwendung von Einzel-Seeds versus Verwendung von Strands, Gesamtanzahl der implantierten Seeds und Anzahl der extraprostatatisch implantierten Seeds.

Migration von Seeds aus dem Zielorgan Prostata in die Peripherie

Verwendung von Einzel-Seeds versus Verwendung von Strands

Die folgenden Publikationen werden zusammenfassend unter Berücksichtigung ihrer Evidenzklassifizierung dargestellt:

- [Al Qaisieh et al., 2004]: The use of linked seeds eliminates lung embolization following permanent seed implantation for prostate cancer.
- [Ankem et al., 2002]: Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy.
- [Blair et al., 2004]: In vivo detection of an ¹²⁵I seed located in the intracardiac region after prostate permanent brachytherapy
- [Boppana et al., 2001]: Lung histopathology from radioactive seed embolization following prostate brachytherapy.
- [Chen und Blair, 2003]: Accurate and efficient detection of pulmonary seed embolization in prostate iodine-125 permanent brachytherapy with a collimated gamma scintillation survey meter.
- [Davis et al., 2002]: Prostate brachytherapy seed migration to a coronary artery found during angiography.
- [Di Muzio et al., 2003]: Seed migration in prostate brachytherapy: a re-implant case report.
- [Eshleman et al., 2004]: Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: Extraprostatic seed placement correlates with migration.
- [Fuller et al., 2004]: Prostate brachytherapy seed migration and dosimetry: analysis of stranded sources and other potential predictive factors.
- [Older et al., 2001]: Radioactive implant migration in patients treated for localized prostate cancer with interstitial brachytherapy.
- [Shanahan et al., 2004]: Image Guided I125 Prostate Brachytherapy with Hybrid Interactive Mick Technique in the Community Setting: How Does it Compare?
- [Stutz et al., 2003]: Seed loss through the urinary tract after prostate brachytherapy: examining the role of cystoscopy and urine straining post implant.

- [Tapen et al., 1998]: Reduction of Radioactive Seed Embolization to the Lung following Prostate Brachytherapy.

Kohortenstudien-prospektiv

Chen und Blair stellten bei einer Kohorte von 79 Patienten bei 19 Patienten (24%) thorakale Seedmigrationen fest, wobei hierbei Angaben zur Verwendung von Einzel-Seeds oder Strands fehlen [Chen und Blair, 2003].

**Chen und Blair, 2003 :
thorakale
Seedmigrationen**

Stutz et al. untersuchten bei insgesamt 1.794 Patienten, die auf 2 verschiedene Kohorten aufgeteilt waren, den Seedverlust über den Harnweg mittels Cystoskopie und Urinsieben (bis 7 Tage nach Seedimplantation durch den Patienten). Bei der ersten Kohorte (n=997) mit Behandlungszeitraum 1997-1999 traten 650 Seedverluste auf, bei der zweiten Kohorte mit Behandlungszeitraum 2001-2002 traten 394 Seedverluste auf. Die Seedverluste wurden zu 90% bei der unmittelbar nach Seedimplantation durchgeführten Cystoskopie entdeckt. Eine Differenzierung des Seedverlusts zwischen Einzelseeds und Strands wurde nicht vorgenommen [Stutz et al., 2003].

**Stutz et al., 2003:
Seedverluste über
den Harnweg**

Shanahan et al. untersuchten bei einer Subgruppe von 175 Patienten (gesamte Studienpopulation 333 Patienten), denen anscheinend nur Einzelseeds und keine Strands implantiert worden sind, Seedmigrationen 90 Tage nach Implantation: 2% der Patienten hatten einen oder mehrere Seeds in der Blase, 18% der Patienten hatten einen oder mehrere Seeds in der Lunge (4% der Patienten hatten 2 oder mehr Seeds in der Lunge) [Shanahan et al., 2004].

**Shanahan et al.,
2004 :
Seedmigration nach
90 Tagen**

Fuller et al. analysierten in ihrer Studie ein Kollektiv von 60 Patienten, denen insgesamt 9706 Seeds implantiert worden sind. In der Strandgruppe haben 23 Patienten 4018 Seeds erhalten, in der Einzelseedgruppe haben 37 Patienten 5688 Seeds erhalten. Jedem Patienten der Strandgruppe wurde sowohl Einzel-Seeds als auch Strands als Mix implantiert (im Median 74% der Nadeln pro Patient mit Strands). 74 Seeds von den insgesamt 9706 implantierten Seeds (0,76%) verteilt auf 31 Patienten (52%) migrierten in Lunge, Samenblase, Lymphgefäße oder distal in Richtung Perineum kumuliert im Zeitraum bis 12 Monate postoperativ. Von den insgesamt 74 migrierten Seeds gehörten 62 Seeds zur Gruppe der 5688 Einzelseeds (1,09%) verteilt auf 23 Patienten (62%) und 12 Seeds zur Gruppe der 4018 Strands (0,3%) verteilt auf 8 Patienten (35%) [Fuller et al., 2004].

**Fuller et al., 2004 :
Einzelseeds versus
Strands**

Kohortenstudien retrospektiv

Al Quaisieh et al. konnten bei 238 Patienten unmittelbar postoperativ bei der ausschließlichen Verwendung von Strands

**Al Quaisieh et al.,
2004:**

keine Seedverluste anhand von Beckenübersichtsaufnahmen feststellen. Auch nach durchschnittlich 55 Tagen war bei einer Subgruppe von 100 Patienten kein radiologischer Hinweis auf eine thorakale Seedembolisation zu finden [Al Quaisieh et al., 2004].

Verlust von Strands

Ankem et al. untersuchten bei 58 Patienten, bei denen ausschließlich Einzelseeds verwendet wurden, postoperative Röntgenthoraxbilder (45 Tage median) und fanden bei 21 Patienten (36%) pulmonale Seedmigrationen. Hierbei migrierten 34 Seeds von insgesamt 4755 implantierten Seeds (0,71%), wobei jedem Patienten durchschnittlich 83 +/- 19 Seeds implantiert wurden. Bei diesen 21 Patienten konnten im weiteren Verlauf (mediane Follow-up 16 Monate) keine erneuten Seedmigrationen bei weiteren Röntgen-Thorax-Untersuchungen festgestellt werden [Ankem et al., 2002].

*Ankem et al., 2002:
Migration von
Einzelseeds*

Eshleman et al. fanden bei 55 von 100 Patienten (55%), denen ausschließlich Einzel-Seeds implantiert wurden, thorakale Seedmigrationen. Hierbei wurden anhand von Thorax-Röntgenaufnahmen 119 Seeds bei insgesamt 12.135 implantierten Seeds (0,98%) entdeckt [Eshleman et al., 2004].

*Eshleman et al.,
2004 :
thorakale Seed-
migrationen von
Einzelseeds*

Older et al. fanden bei 32 von 110 Patienten (29%), denen ausschließlich Einzel-Seeds implantiert wurden, thorakale Seedmigrationen. Hierbei wurden anhand von Thorax-Röntgenaufnahmen 52 Seeds entdeckt [Older et al., 2001].

Tapen et al. untersuchten 289 Patienten nach thorakalen Seedmigrationen und differenzierten dabei zwischen Einzelseeds und Strand. Insgesamt wurden bei 17 von 289 Patienten (5,9%) 20 pulmonale Embolisationen durch Seeds festgestellt anhand postoperativer (1 Tag postoperativ) Röntgen-Thoraxbilder. In der Gruppe der Strands trat dieses Ereignis mit 1 von 143 Patienten (0,7%) im Vergleich zur Gruppe der Einzel-Seeds mit 16 von 146 Patienten (11%) signifikant weniger auf. Bei der Gruppe der Strands wurden durchschnittlich auch 8-10 Einzelseeds zusätzlich zu den Strands implantiert. Bei einem Follow-up von 2 Jahren sind keine pulmonalen Symptome als Folge einer Seedmigration berichtet worden [Tapen et al., 1998].

*Tapen et al., 1998 :
thorakale
Seedmigrationen:
Einzelseeds versus
Strands*

Kasuistiken

Blair et al. schildern bei einem 69-jährigen Patienten, dem 92 Seeds implantiert wurden (61 als Strand und 31 als Einzel-Seeds), eine kardiale Seed-Migration, die anscheinend keine kardialen oder pulmonalen Symptome verursachte [Blair et al., 2004].

*Blair et al., 2004 :
kardiale Seed-
Migration*

Davis et al. berichten von einer intrakoronaren Seed-Migration bei einem 77 Jahre alten Mann mit KHK-Anamnese, dem mehr als 80 Einzel-Seeds implantiert worden sind. Laut Einschätzung der behandelnden Kardiologen konnte kein Zusammenhang zwischen kardialen Symptomen des Patienten, die Anlass für eine Koronarangiographie waren, und dem in die Koronararterie migrierten Seed festgestellt werden [Davis et al., 2002].

***Davis et al., 2002 :
intrakoronare Seed-
Migration***

Boppana et al. berichten über die Obduktion eines 70-jährigen Brachytherapie-Patienten, bei dem post mortem ein Seed in der Lunge auffiel. Die Autoren kamen aufgrund der Ergebnisse der Lungenhistologie zu dem Schluss, dass eine Seed-Migration keine substantiellen histopathologischen Effekte im Lungengewebe verursacht [Boppana et al., 2001].

***Boppana et al., 2001:
Lungenhistologie
nach Seed-Migration***

Di Muzio et al. fanden bei einem 54-jährigen Patienten, bei dem nach Brachytherapie mit Einzel-Seeds insgesamt 14 Seeds von der Prostata in die Lunge migriert sind und der deshalb einer Reimplantation unterzogen worden ist, keinen Anhalt für ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen im Follow-up [Di Muzio et al., 2003].

***Di Muzio et al., 2003:
Reimplantation
wegen 14 migrierten
Seeds in die Lunge***

Zusammenfassung der Seed-Dislokationen

Migrationen von Seeds aus dem Zielorgan Prostata im postoperativen Verlauf sind möglich und kommen in unterschiedlichen Häufigkeiten vor: bei der hier beschriebenen, ausgewerteten Literatur kam es bei 0% bis 62% der untersuchten Patienten zu Seedmigrationen. Seed-Dislokationen können nach Auffassung mancher Autoren durch die Verwendung von Strands minimiert werden. Betroffene Organe können Lunge, Herz, Harntrakt, Samenblase und Lymphgefäße sein. Auch andere betroffene Organe (z.B. Abdominalorgane) sind denkbar, wurden in der gesichteten Literatur aber nicht beschrieben. Bereits migrierte Seeds können über den Harntrakt mit dem Urin oder mit Samenblasen-Ejakulat weiter nach extern gelangen.

***Seedmigrationen bei
einer Spannweite
von 0-62% je nach
Verwendung von
Einzelseeds oder
Strands***

Hinweise auf organische Funktionsbeeinträchtigung oder Krankheitswert als Folge der beschriebenen Seedmigrationen konnten anhand der gesichteten Literatur nicht entnommen werden. Auch die häufig beschriebene pulmonale Embolisation durch radioaktive Seeds scheint ein asymptomatisches Ereignis zu sein.

***Kein Hinweis auf
organische
Funktionsbeeinträch-
tigung oder
Krankheitswert als
Folge der
Seedmigration***

Inwieweit durch die migrierten Seeds in anderen Organen eine ungewollte Strahlenbelastung auftritt, die eventuell für die Induktion eines Zweittumors verantwortlich ist, kann anhand der gesichteten Literatur nicht abgeschätzt werden. Hierfür ist

***Strahlenbelastung
durch migrierte
Seeds in andere
Organe***

aber auch eine zeitliche Differenzierung zu berücksichtigen, da eine unmittelbar postoperativ auftretende Seed-Migration, anders hinsichtlich einer möglichen Strahlenschädigung zu bewerten ist als eine erst nach 34 Tagen (entspricht der doppelten Halbwertszeit von 103-Palladium) auftretende Seed-Migration.

8.1.2 Rektale Nebenwirkungen

Aufgrund der anatomischen Nähe der Prostata zum Rektum kann als Komplikation einer Brachytherapie eine radiogen induzierte Proktitis im postoperativen Verlauf nach der Seed-Implantation auftreten. Die Proktitis kann mit lokalen Blutungen einhergehen und in seltenen Fällen im weiteren Verlauf zu rektalen Ulzerationen bis hin zu rektalen Fisteln führen. Therapeutisch kommen in Abhängigkeit von Art, Ausmaß, und Schweregrad der rektalen Nebenwirkungen beispielsweise lokale entzündungshemmende Medikamentenapplikationen, Formalin-Instillationen, endoskopische Thermalablations-techniken (z.B. Elektrokauter oder Argon-Plasma-Koagulation) und / oder operative Eingriffe (z.B. Colostomie) zum Einsatz.

*radiogen induzierte
Proktitis im
postoperativen
Verlauf nach
Seedimplantation*

Die folgenden Publikationen werden zusammenfassend unter Berücksichtigung ihrer Evidenzklassifizierung dargestellt:

- [Albert et al., 2003]: Late genitourinary and gastrointestinal toxicity after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with or without neoadjuvant external beam radiation therapy
- [Benoit et al., 2000b]: Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population
- [Blasko et al., 1991]: Transperineal Ultrasound-guided Implantation of the Prostate: Morbidity and Complications
- [Blatt et al., 2001]: Utilization of a self-administered questionnaire to assess rectal function following prostate brachytherapy
- [Celebrezze und Medich, 2003]: Rectal ulceration as a result of prostatic brachytherapy: a new clinical problem: report of three cases
- [Cherr et al., 2001]: Rectourethral fistula and massive rectal bleeding from iodine-125 prostate brachytherapy: a case report
- [Davis und Schellhammer, 2001a]: Prostatorectal fistula 14 years following brachytherapy for prostate cancer
- [Ellis et al., 2000]: Feasibility and acute toxicities of radioimmuno-guided prostate brachytherapy
- [Grills et al., 2004]: High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds
- [Han und Wallner, 2001a]: Dosimetric and radiographic correlates to prostate brachytherapy-related rectal complications
- [Han et al., 2001b]: Patient reported complications after prostate brachytherapy
- [Henderson et al., 2004c]: Toxicity and early biochemical outcomes from 125iodine prostate brachytherapy in the UK: A prospective study
- [Howard et al., 2001]: Clinical course and dosimetry of rectal fistulas after prostate brachytherapy
- [Jones et al., 2002]: Clinical correlates of high intraprostatic brachytherapy dose volumes
- [Kang et al., 2002]: Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy
- [Koutrouvelis et al., 2003a]: High and intermediate risk prostate cancer treated with three-dimensional computed tomo-

graphy-guided brachytherapy: 2-8-year follow-up

- [Koutrouvelis et al., 2003b]: Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup
- [Merrick et al., 2004c]: Influence of hormonal therapy on late rectal function after permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy
- [Merrick et al., 2003d]: Late rectal function after prostate brachytherapy
- [Merrick et al., 2003h]: Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland
- [Merrick et al., 2001h]: Permanent prostate brachytherapy: Acute and late toxicity
- [Merrick et al., 2003j]: Rectal function following brachytherapy with or without supplemental external beam radiation: results of two prospective randomized trials
- [Merrick und Butler, 2004e]: Rectal function following permanent prostate brachytherapy
- [Moreira et al., 2004]: Devastating complications after brachy-

therapy in the treatment of prostate adenocarcinoma

- [Potters L, 2003b]: Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer
- [Smith et al., 2001]: Argon plasma coagulation for rectal bleeding after prostate brachytherapy
- [Snyder et al., 2001]: Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis
- [Stone und Stock, 2002a]: Complications following permanent prostate brachytherapy
- [Talcott et al., 2001]: Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated
- [Wallner K, 2001b]: Proctitis after prostate brachytherapy
- [Waterman und Dicker, 2003b]: Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy
- [Yurdakul et al., 2003]: Rectal squamous cell carcinoma 11 years after brachytherapy for carcinoma of the prostate

Kohortenstudien-prospektiv

Albert et al. untersuchten ein Kollektiv von 201 Patienten mit einem medianen Follow-up von 2,8 Jahren auf rektale Blutungen, urethrale Dysfunktionen und Potenzprobleme nach MRT-geführter PBT. Eine Subgruppe von 151 Patienten erhielt PBT als Monotherapie: es wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung berechnet, dass innerhalb von 4 Jahren nach Therapiebeginn 8% der Patienten rektale Blutungen haben, die eine Argon-Plasma-Koagulation erforderlich machte [Albert et al., 2003].

**[Albert et al., 2003] :
rektale Blutungen**

Henderson et al. untersuchten eine Kollektiv von 216 Patienten mit mind. 3 monatigem Follow-up nach PBT. 49 Patienten (23%) erhielten EBRT als Kombinationstherapie, 154 Patienten (72%) erhielten eine neoadjuvante HT. 12 Patienten (6%)

**[Henderson et al.,
2004c] :
rektale Blutung oder
rektaler Drang**

berichteten entweder über milde rektale Blutung oder über rektalen Drang („rectal urgency“). Die Symptome waren selbstlimitierend und wurden mit topischen Kortison oder konservativen Maßnahmen behandelt [Henderson et al., 2004c].

Grills et al. verglichen die Toxizitätsunterschiede zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie bei einem Patientenkollektiv von 149 Patienten mit einem medianen Follow-up von 35 Monate, wobei die Patienten selber zwischen LDR- und HDR- als Monotherapieoption wählen konnten: 65 Patienten wurden mit HDR- (192-Iridium unter TRUS, 38 Gy Gesamtdosis fraktioniert in 9,5 Gy 2 Mal täglich über 2 Tage). und 84 Patienten mit LDR-Brachytherapie (103-Palladium, 120 Gy vorgeschriebene Strahlendosis) behandelt. 54 Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie (22 Patienten bei der HDR-Gruppe (34%) und 32 Patienten bei der LDR-Gruppe (38%)). Ein Grading der akuten und chronischen Toxizität erfolgte mittels der Common Toxicity Criteria grading Scale (CTC-grading System Version 2.0), wobei bei den Darstellungen mit Grading in der Arbeit nicht explizit differenziert wurde zwischen Patienten mit und ohne HT [Grills et al, 2004].

Grills et al, 2004] :
Toxizitätsunterschiede zwischen LDR- und HDR

akute Toxizität für LDR-Therapie (ohne HT) [Grills et al. 2004]

Symptome	% aller LDR-Pat. ohne HT (n=52 Pat.)
Diarrhoe	15%
Rektale Schmerzen	15%
Rektale Blutungen	0%

chronische Toxizität für LDR-Therapie (ohne HT) [Grills et al. 2004]

Symptome	% aller LDR-Pat. ohne HT (n=52 Pat.)
Diarrhoe	8%
Rektale Schmerzen	3%
Rektale Blutungen	4%

Kang et al. untersuchten ein Kollektiv von 146 Patienten, das mit PBT im Zeitraum 1997-1999 behandelt wurde. 13 Patienten wurden aufgrund fehlender Follow-up-Daten ausgeschlossen, 58 Patienten (43%) erhielten PBT als Mono- und 76 (57%) als Kombinationstherapie mit EBRT. Bei 106 Patienten wurde 125-Jod und bei 28 Patienten 103-Palladium verwendet. 52 Patienten erhielten zusätzlich eine HT. Das mediane Follow-up betrug 11 Monate. Beim Follow-up (erstmalig 2-6 Wochen nach Seed-Implantation und danach alle 3-6 Monate) wurden durch den Arzt gastrointestinale Beschwerden anhand einer modifizierten RTOG-Skala mit einem Grading von I-V erhoben. Insgesamt haben 39% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen entwickelt: 30 Patienten (34%) Grad 1, 17

[Kang et al., 2002] :
gastrointestinale Nebenwirkungen bei 49 Patienten

Patienten (13%) Grad 2, 2 Patienten (1,5%) Grad 3 mit endoskopisch gesicherter Strahlenproktitis. Mediane Symptombdauer mit 6 Monaten für alle Patienten. Bei einer univariaten Analyse waren zusätzliche EBRT ($p=0,004$), höherer klinischer Stage ($p=0,008$) und kaukasische Rasse ($p=0,01$) mit einer höheren toxischen Inzidenz assoziiert [Kang et al., 2002].

Merrick et al. untersuchten in ihrer Arbeit prospektiv bei 213 Patienten, die auf 2 Studien verteilt sind, rektale Nebenwirkungen nach PBT (PBT im Zeitraum 10.1999-10.2001) mittels Patientenfragebögen (RTOG und R-AFS), um den Einfluss der Isotopenart und zusätzlicher EBRT auf Brachytherapie-induzierte rektale Nebenwirkungen zu evaluieren. In der ersten Studie wird bei Patienten mit low-risk-Patienten 103-Palladium ($n=61$) gegen 125-Jod ($n=57$) verglichen. In der zweiten Studie werden bei high-risk-Patienten unterschiedliche Dosen einer zusätzlichen EBRT vor PBT verglichen (44Gy EBRT und 90 Gy 103-Palladium versus 20 Gy EBRT und 115 Gy 103-Palladium). Das mediane Follow-up für die ganze Gruppe beträgt 22 Monate. Angaben zu einer zusätzlichen HT fehlen. In der low-risk-Gruppe ($n=118$) berichteten 10,3% der Patienten vor PBT und 22,1% nach PBT über rektale Blutungen, hinsichtlich Diarrhoe gibt es keinen Unterschied zwischen vor PBT und nach PBT (Frage 2 des R-FAS). Der RTOG war median vor und nach PBT normal ($=0$) für alle Studienarme, wobei es einen Monat nach PBT zu einem Anstieg des Scores kam. Kein Patient erhielt chirurgische Intervention wegen rektaler Komplikationen. Der R-FAS betrug vor PBT 2,41 und nach PBT 3,83 (für alle Studienarme zusammen ausgewertet).

[Merrick et al., 2003].

**[Merrick et al., 2003]:
rektale
Nebenwirkungen in
Abhängigkeit von
Isotopenart und
zusätzlicher EBRT**

Kohortenstudien-retrospektiv

Blasko et al. untersuchten ein Kollektiv von 274 Patienten, das im Zeitraum 1985-1990 mit PBT therapiert wurde, hinsichtlich Nebenwirkungen. Das mediane Follow-up betrug 40,4 Monate, eine Subgruppe von 196 Patienten wurde mit PBT als Monotherapie behandelt. [Blasko et al., 1991]: akute Proktitis innerhalb von 12 Monaten trat bei 2 Patienten auf, nach den ersten 12 Monaten trat eine späte Proktitis bei 2 Patienten (1%) auf. [Blasko et al., 1991]

**[Blasko et al., 1991] :
Proktitis nach PBT**

Koutrouvelis et al. [Koutrouvelis et al., 2003a] berichteten in ihrer Arbeit über Behandlungsergebnisse von Prostata-Ca-Patienten mit intermediate und high-risk Faktoren, wobei Sicherheit nur ein Sekundärparameter ist (s. hierzu auch **11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien**). Insgesamt werden 348 Patienten mit intermediate- und high-Risk im

**[Koutrouvelis et al.,
2003a] :
gastrointestinale
Komplikationen Grad
III**

Zeitraum 6.1994-6.2000 analysiert, die mit CT-geführter pararektaler Brachytherapie behandelt wurden. Studie als Erst- oder Zweitauswertung der Patienten, die bereits in der anderen Koutrouvelis-Studie ausgewertet worden sind, wobei nur wenig modifiziert worden ist. 229 Patienten mit zusätzlicher HT. Medianes Follow-up 4,5 Jahre. Bei 4 Patienten (1%) traten gastrointestinale Komplikationen Grad III auf [Koutrouvelis et al., 2003a].

In ihrer im gleichen Jahr publizierten Arbeit [Koutrouvelis et al., 2003b] berichteten die Autoren über Brachytherapieergebnisse bei Prostata-Ca-Patienten mit großem Prostatavolumen (im Median 68 ccm), wobei Sicherheit nur als Sekundärparameter erhoben wurde (s. hierzu auch 11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien). Insgesamt werden 327 Patienten im Zeitraum 6.1994-6.2000 analysiert, die mit CT-geführter pararektaler Brachytherapie behandelt wurden. Studie als Erst- oder Zweitauswertung der Patienten, die bereits in der anderen Koutrouvelis-Studie ausgewertet worden sind, wobei nur wenig modifiziert worden ist. 198 Patienten mit zusätzlicher HT. Bei 31 Patienten fand eine transurethrale Resektion 1-5 Jahre vor der Seed-Implantation statt. Der Teil der Patienten mit extrem großer Prostata kamen von Strahlentherapeuten, die eine externe Radiatio aufgrund der Prostatagröße und der damit notwendigen Bestrahlungsfeldgröße ablehnten. Medianes Follow-up 4,5 Jahre. Bei 4 Patienten (1%) traten rektale Komplikationen Grad III oder IV auf [Koutrouvelis et al., 2003b].

[Koutrouvelis et al., 2003b] :
4 Patienten mit rektalen Komplikationen Grad III oder IV

Ellis et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 43 Patienten mit einem medianen Follow-up von 10 Monaten, das im Zeitraum 97-98 mit TRUS-PBT als Monotherapie (Ausnahme: 6 Patienten mit zusätzlicher HT) nach Prostascint-Diagnoseverfahren mit gezielter Dosisanreicherung im Tumorzielgebiet (Verfahrensmodifikation) behandelt worden ist. Eine Differenzierung der Nebenwirkungen erfolgte anhand des zeitlichen Auftretens [Ellis et al., 2000]:

- 1 rektale Blutung (2,3%) innerhalb des ersten Monats
- keine rektalen Nebenwirkungen später als 4 Monate nach Implantation

[Ellis et al., 2000]:
Rektale Blutungen nach PBT

Han et al. analysierten in ihrer Studie dosimetrische Parameter von 9 Patienten mit endoskopisch gesicherter Bestrahlungs-Proktitis als Subgruppe von einem Kollektiv von 160 Patienten (s. hierzu Han et al., 2001b). Von den 9 Patienten haben 6 Patienten zusätzlich zur PBT eine EBRT als Kombinationstherapie erhalten. Ein Patient (von 9 Patienten), der EBRT als Kombinationstherapie erhielt, hat als einziger ein rektales Ulkus entwickelt. Als Kontrolle werden zu jedem Proktitis-Patient jeweils 2 Patienten ohne rektale Blutungen

[Han et al., 2001a] :
dosimetrische Parameter bei 9 Patienten mit Bestrahlungs-Proktitis

gemacht. Nach Meinung der Autoren sind bei den Patienten mit Bestrahlungs-Proktitis höhere rektale Strahlendosen im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten [Han et al., 2001a].

Snyder et al. analysierten in ihrer Arbeit bei einer Kohorte von 229 Patienten die Entwicklung einer Bestrahlungs-Proktitis Grad 2 in Abhängigkeit von der Strahlendosis nach 125-Jod-PBT im Zeitraum 1.1995-6.1998 mit einer Verschreibungsdosis von 160 Gy. Von den 229 Patienten verfügten 212 Patienten über ein mind. 1-jähriges Follow-up, hatten keine zusätzliche EBRT und es lagen keine weiteren Ausschlussgründe für eine Analyse (TEP, Bewegungen während des CT's) vor, so dass die Datengrundlage für die Auswertung 212 Patienten sind. Ein Monat nach PBT wurde ein CT zur Postimplantationsdosimetrie erstellt. Das mediane Follow-up betrug 28 Monate. Eine Grad 2 Strahlenproktitis wurde definiert als rektale Blutung, die mindestens 1 Mal pro Woche für den Zeitraum von mindestens einem Monat auftritt. Bei 22 Patienten entwickelte sich eine Grad 2 Proktitis: 14% der Fälle traten im ersten, 72% im zweiten und 14% im 3. Jahr nach PBT auf. Nach dem 3. Jahr nach PBT wurde kein Auftreten von Proktitis mehr berichtet. Höhergradige Proktitis (Grad 3-4) entstand bei keinem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Proktitis nach PBT und bestrahltem rektalen Gewebsvolumen gefunden: hat die Verschreibungsdosis (160 Gy) auf $\leq 1,3 \text{ cm}^3$ rektales Gewebe eingewirkt, betrug die Proktitisrate 5% innerhalb von 5 Jahren, beim Einwirken der Verschreibungsdosis (160 Gy) auf mehr rektales Volumen ($> 1,3 \text{ cm}^3$) stieg die Proktitisrate auf 18 % innerhalb von 5 Jahren ($p=0,001$). Nach Meinung der Autoren kann anhand einer rektalen Dosen-Volumen-Histogramm-Analyse das Risiko einer Grad 2 Proktitis nach 125-Jod-PBT prädiktiv abgeschätzt werden und sollte bei der Seed-Implantations-Planung dementsprechende Berücksichtigung finden [Snyder et al., 2001].

Snyder et al., 2001] :
Entwicklung einer
Bestrahlungsproktitis
in Abhängigkeit
von der
Strahlendosis

Waterman und Dicker analysierten in ihrer Arbeit bei einer Kohorte von 98 Patienten die Entwicklung später rektaler Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlendosis nach 125-Jod-PBT (Behandlungszeitraum 1997-1999). Das mediane Follow-up betrug 32 Monate. Im Zeitraum 4-6 Wochen nach PBT wurde ein CT zur Postimplantationsdosimetrie erstellt. Die Evaluation der späten rektalen Nebenwirkungen basierte auf dem „Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer Treatment of Cancer Late radiation morbidity scoring schema“. Schwerpunkt der Studie war der dosimetrische Aspekt beim Auftreten rektaler Nebenwirkung. Von 98 Patienten entwickelten 10

[Waterman und
Dicker, 2003b] :
Entwicklung später
rektaler
Nebenwirkungen in
Abhängigkeit von
Strahlendosis

Patienten eine rektale Nebenwirkung RTOG Grad 2 (Blutungen, Ulzerationen). Kein Patient entwickelte höhergradige rektale Nebenwirkung (Grad 3-4). Alle 10 Patienten mit rektalen Nebenwirkungen hatte eine rektale Dosis, die ≥ 300 Gy war, wobei diese hohen Dosen infolge von Fehlern bei der Seed-Implantation höher im Postimplantations-CT ausgefallen sind als vor Durchführung der Seed-Implantation geplant. Bei allen Patienten war ein konservatives Therapieregime erfolgreich, eine Kontrollkoloskopie verifizierte den Heilungserfolg. Nach zusammenfassender Meinung der Autoren ist der prozentuale Anteil der rektalen Oberfläche, der eine Bestrahlungsdosis im Bereich von 100-300 Gy erhält, prädiktiv für die Wahrscheinlichkeit einer rektalen Grad 2 Nebenwirkung nach 125-Jod-PBT. Die Wahrscheinlichkeit steigt nahezu exponentiell, und zwar sowohl mit der Bestrahlungsdosis als auch mit dem prozentualen Anteil der rektalen Oberfläche, die der Strahlendosis ausgesetzt wird. Nach Meinung der Autoren indizieren die Ergebnisse, dass das Rektum nach PBT Dosen von 100, 150 und 200 Gy auf 30%, 20 % und 10 % der rektalen Oberfläche bei einem Risiko von $\leq 5\%$ hinsichtlich der Entwicklung rektaler Nebenwirkungen tolerieren kann [Waterman und Dicker, 2003b].

Audit / Monitoring

Blatt et al. evaluierten anhand eines nicht-validierten 10-Fragebogens bei einem Ausgangskollektiv von 219 Patienten nach PBT Änderungen der Darmfunktion mit einem medianen Follow-up von 28 Monaten. 205 Fragebögen wurden komplett ausgefüllt. Von 209 Patienten haben 81% subjektiv keine Verschlechterung der Darmfunktion festgestellt [Blatt et al., 2001].

**[Blatt et al., 2001]:
Änderung der
Darmfunktion nach
PBT**

Han et al. befragten im Zeitraum 8.1999-2.2000 ein Kollektiv von 160 Patienten, das im Jahr 1997 mit PBT behandelt worden ist, mit einem selbst erstellten Fragebogen zu innerhalb des ersten Jahres nach Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen. Bei 95% der Patienten wurde der Eingriff ambulant durchgeführt, 36 Patienten (24,5%) erhielten eine Kombinationstherapie aus EBRT und PBT. 147 Patienten haben den Fragebogen beantwortet [Han et al., 2001b]:

**[Han et al., 2001b]:
Nebenwirkungen, die
innerhalb der ersten
Jahre nach der Seed-
implantation
auftreten**

- 8 Patienten (5%) mussten innerhalb von 30 Tagen nach Therapie stationär aufgenommen werden (für 2 Tage im Durchschnitt) als Folge der PBT
- 56 Patienten (38%) wurden außerplanmäßig ambulant ärztlich behandelt (z.T. Mehrfachnennungen): 51 wegen Harnobstruktion, 4 wegen rektaler Blutungen, 2 wegen Hämaturie, 2 wegen Dysurie, 2 wegen Infektion, 1 wegen perinealem Ausschlag (50 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation)

- 8 Patienten mit endoskopisch gesicherter Bestrahlungsproktitis (3 Patienten (3%) mit PBT als Mono- und 5 Patienten (14%) mit EBRT als Kombinationstherapie)

Jones et al. untersuchten in ihrer Arbeit, ob hohe Strahlendosen aufgrund von Dosisinhomogenitäten innerhalb der Prostata mit posttherapeutischen Harn- oder Rektumproblemen korrelieren. Ab 7.2000 wurden 82 Patienten von einer geplanten Kohorte von 380 Patienten wegen Prostata-Ca zu einer Therapie mit I-125 oder 103-Palladium randomisiert. Zur Dosimetrieberechnung von V100, V200 und V300 wurden 2-4 Stunden nach Seed-Implantation ein CT angefertigt. Therapiebezogene Nebenwirkungen wurden mittels verschickter Fragebögen, modifiziert nach RTOG-Kriterien zu Rektum- und Inkontinenz-Nebenwirkungen, nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten erfasst. 81 Patienten wurden ausgewertet (1 Patient wurde ausgeschlossen, 10% der Follow-up-Werte sind anscheinend verloren gegangen aufgrund von Lücken beim Follow-up-Prozess, nähere Angaben zur Datenqualität und auch nähere Angaben zum Patientenkollektiv wie beispielsweise medianes Follow-up fehlen). Konkrete Angaben in welcher Häufigkeit welche Nebenwirkungen bei welchen Patienten aufgetreten sind, werden in dieser Arbeit nicht gemacht, da es in erster Linie um den dosimetrischen Aspekt als Ursache für das Auftreten von Nebenwirkungen geht. Nach Meinung der Autoren konnte lediglich bei Beschränkung auf die akuten Harnsymptomen (Änderung des AUA-Score 1 Monat nach Seed-Implantation) ein gewisse Beeinflussung durch höhere Strahlendosen (V300) gezeigt werden. Eine Korrelation zu urethralen oder rektalen Nebenwirkungserkrankungen in Abhängigkeit von hohen Strahlendosen wurde nicht festgestellt [Jones et al., 2002].

[Jones et al., 2002] :
Einfluss hoher Strahlendosen aufgrund von Dosisinhomogenitäten auf posttherapeutische Rektumprobleme

Merrick et al. untersuchten retrospektiv in ihrer Arbeit den Einfluss der HT auf die rektale Funktion mit einem Fragebogen (R-FAS) bei einer Ausgangskohorte von 219 Patienten, die im Zeitraum 1995-1998 mit PBT behandelt worden sind. Dieses Patientenkollektiv ist identisch mit dem Patientenkollektiv aus der anderen Merrick-Studie [Merrick et al., 2003d]. 189 Patienten wurden angeschrieben und 187 Patienten schickten den Fragebogen zurück (1 Mal Zeitpunkt 1999 und 1 Mal zum Zeitpunkt 2002). Das mediane Follow-up betrug 66,3 Monate für alle 187 Patienten. 149 Patienten (79,7%) haben keine HT erhalten, 38 (20,3%) erhielten zusätzlich eine HT. PBT wurde mit 103-PD oder 125-Jod als Mono- oder Kombinationstherapie mit EBRT durchgeführt. Eine Stratifizierung der rektalen Nebenwirkung erfolgte in der Arbeit nur hinsichtlich hormonnaiv und hormontherapiert, eine Stratifizierung der PBT

[Merrick et al., 2004c]:
Einfluss der HT auf rektale Funktion nach PBT

in Mono- oder Kombinationstherapie erfolgte nicht. Zur Größe der Subgruppen (PBT-Monotherapie oder PBT-EBRT-Kombinationstherapie) bzw. zur relativen Subgruppenverteilung wurden keine Angaben gemacht, so dass isolierte Aussagen zur PBT als Monotherapie (ohne EBRT und ohne HT) aus dieser Arbeit durch die HTA-Arbeitsgruppe nicht abgeleitet werden konnten [Merrick et al., 2004c].

Merrick et al. untersuchten retrospektiv in ihrer Arbeit den Einfluss der PBT auf die rektale Funktion mit einem Fragebogen (R-FAS) bei einer Ausgangskohorte von 219 Patienten, die im Zeitraum 1995-1998 mit PBT behandelt worden sind. Dieses Patientenkollektiv ist identisch mit dem Patientenkollektiv aus der anderen Merrick-Studie [Merrick et al., 2004c]. 189 Patienten wurden angeschrieben und 187 Patienten schickten den Fragebogen zurück (1 Mal Zeitpunkt 1999 und 1 Mal zum Zeitpunkt 2002). Das mediane Follow-up betrug 66,3 Monate für alle 187 Patienten. PBT wurde mit 103-PD oder 125-Jod als Mono- oder Kombinationstherapie mit EBRT durchgeführt. Angaben zur Häufigkeit von zusätzlicher HT und / oder zusätzlicher EBRT in der Kohorte fehlen, eine Stratifizierung der rektalen Nebenwirkungen wurde weder für HT, noch für EBRT durchgeführt. Es wird lediglich in einem Nebensatz ohne weitere Erklärung aufgeführt, dass zusätzliche EBRT eine umgekehrte Korrelation zur allgemeinen rektalen Lebensqualität (Frage 10 des R-FAS) aufweist. Isolierte Aussagen zur PBT als Monotherapie (ohne EBRT und ohne HT) konnten aus dieser Arbeit durch die HTA-Arbeitsgruppe nicht abgeleitet werden [Merrick et al., 2003d].

**[Merrick et al., 2003d]:
Einfluss der PBT auf
rektale Funktion**

Talcott et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei einer Stichprobe von 167 Patienten Spät-Nebenwirkungen nach PBT mittels Fragebögen (einmalig zum Zeitpunkt 1997), die vor 1994 mit PBT therapiert wurden und ein Follow-up von mind. 33 Monaten hatten. Eine Rückmeldung kam von 105 Patienten, wobei 72 Patienten PBT als Mono- und 33 Patienten PBT als Kombinationstherapie mit EBRT erhalten haben. Das mediane Follow-up betrug 5,2 Jahre. Das mediane Alter der Patienten betrug 69,7 Jahre bei Therapie und 74,8 Jahre zum Zeitpunkt der Umfrage. Eine Baseline-Dokumentation der Symptome vor Therapie wurde nicht erhoben. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den 72 Patienten mit PBT als Monotherapie zum Zeitpunkt der Umfrage angegeben:

- Durchfall 6%
- rektaler Schleimabgang 4%
- rektale Blutung: 9%

[Talcott et al., 2001]

**[Talcott et al., 2001] :
Spät-
Nebenwirkungen
nach PBT**

Querschnittsstudie / Survey

Benoit et al. untersuchten ein Medicare-Versicherten-Kollektiv von 2124 Patienten, das sich 1991 einer Brachytherapie unterzogen hatte und überprüften mögliche Komplikationen anhand der abgerechneten Leistungsansprüche der Versicherten für die Jahre 1991-1993, so dass das minimale Follow-up 24 und das maximale Follow-up 36 Monate war. Weil Abrechnungsdaten und keine klinischen Informationen als Datengrundlage herangezogen wurden, sind Kausalitäten zwischen den hier erhobenen Erkrankungen im zeitlichen Verlauf nach PBT nur eingeschränkt als Folge der PBT-Therapie zu interpretieren. Zur verwendeten Technik der PBT (beispielsweise PBT als Mono- oder Kombinationstherapie mit EBRT) finden sich keine Angaben [Benoit et al., 2000b]:

- Kolostomie als Strahlenfolge bei 7 Männern (0,3%)
- rektale Verletzungen, die keine Kolostomie erfordern bei 109 Patienten (2,2%)
- Diagnose radiogene Colitits bei 47 Männern (2,2%)
- rektale Fistel bei 39 Männern (1,8%)
- rektale Ulzera bei 23 Männern (1,1%)

**[Benoit et al., 2000b]:
Komplikationen nach
PBT anhand
abgerechneter
Leistungsansprüche
von Versicherten**

Review

Merrick et al. berichteten in ihrem allgemein gefassten narrativen Review (keine systematische Literaturrecherche) zur PBT unter anderem über Nebenwirkungen der PBT:

- rektale Komplikationen meist als milde, selbstlimitierende Proktitis
- rektale Blutungen mit einer Inzidenz von 4-11% mit Maximum nach 8 Monaten, meist Spontanheilung

[Merrick et al., 2003h].

**[Merrick et al.,
2003h]:
Rektale
Nebenwirkungen
nach PBT**

Merrick et al. untersuchten in ihrem narrativen Review die Toxizität der PBT differenziert nach urethralen, rektalen und sexuellen Nebenwirkungen. Rektale Nebenwirkungen nach PBT sind in erster Linie milde, selbstlimitierende Proktitiden. Rektale Ulzerationen und Fisteln werden nur gelegentlich beobachtet. Inzidenz rektaler Blutungen nach PBT erreicht nach 8 Monaten mit einer Spannweite von 4,8%-11% ihr Maximum, wobei hier meistens im zeitlichen Verlauf eine Spontanheilung erfolgt [Merrick et al., 2001h]

**Merrick et al., 2001h):
Toxizität der PBT**

Merrick und Butler beschrieben in ihrem narrativem Review die rektalen Nebenwirkungen nach PBT in erster Linie als milde, selbstlimitierende Proktitiden. Rektale Blutungen korrelieren mit der rektalen Strahlendosis und treten mit einer Inzidenz von 4-12% auf, wobei meistens eine Spontanheilung erfolgt. Die berichtete Inzidenz rektaler Ulzerationen und Fisteln wird mit $\leq 1\%$ angegeben. Routinebiopsien des anterioren rektalen Walls

**[Merrick und Butler,
2004e]:
rektalen
Nebenwirkungen
nach PBT**

nach PBT sind streng kontraindiziert. Langfristige Darm-Dysfunktionen (ermittelt durch Patientenfragebögen) werden als relativ selten eingestuft [Merrick und Butler, 2004e].

Potters berichtet in seinem narrativen Review unter anderem über Komplikationen nach PBT, die in urethrale, rektale und sexuelle Nebenwirkungen differenziert werden. In den Wochen nach der Seed-Implantation kann es zu Änderungen der Darmgewohnheiten in Form von Diarrhoe, Obstipation, Tenesmen und rektalem Druckgefühl kommen. Diese Symptome lassen sich in der Regel durch konservative symptomatische Maßnahmen gut therapieren. Proktitis, rektale Ulzerationen, rektale Fistelbildung und Inkontinenz gehören zu den späten Nebenwirkungen nach PBT, wobei die Proktitis davon am häufigsten auftritt. Die Proktitis fällt klinisch als schmerzlose Blutung auf, die in der Regel selbstlimitierend ist. Rektale Blutungen aufgrund einer Proktitis tritt mit 1-2 Jahre nach PBT erst spät auf und kann durch Obstipation verstärkt werden. Da aggressive Maßnahmen wie Biopsie und Lasertherapie Ulzerationen und Fistelbildung fördern können, sollten diese möglichst gemieden werden. Die Inzidenzrate der Proktitis wird mit 1-12% beschrieben [Potters, 2003b].

[Potters, 2003b] :
Komplikationen nach PBT

Stone und Stock beschäftigten sich in ihrem narrativen Review mit den Nebenwirkungen nach PBT. Proktitisraten nach PBT werden mit einer Spanne von 1-21,4% angegeben [Stone und Stock, 2002a].

[Stone und Stock, 2002a]:
Proktitisraten nach PBT

Wallner berichtete in seinem narrativen Review über rektale Nebenwirkungen nach PBT und diskutiert über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten:

[Wallner, 2001b]:
rektale Nebenwirkungen nach PBT: Ursachen und therapeutische Möglichkeiten

- rektale Blutungen nach PBT treten in 2-10% auf
- rektale Blutungen manifestieren sich meistens 6-18 Monate nach PBT
- rektale Ulzerationen sind viel seltener als Proktitis
- rektale Blutungen aufgrund radiogener Proktitis sind typisch schmerzlos
- Notwendigkeit der Therapie bei rektalen Blutungen ist unklar
- meisten Patienten mit rektalen Blutungen nach PBT entwickeln keine Ulzera oder Fisteln

[Wallner, 2001b]

Kasuistiken

Celebrezze und Medich berichteten in ihrer Arbeit über 3 verschiedene Case-Reports mit rektalen Ulzerationen im Zusammenhang mit Brachytherapie. Ein 59-jähriger Patient musste wegen rektaler Ulzerationen im postoperativen Verlauf mehrfach operiert werden. Ein 70-jähriger Patient entwickelte

[Celebrezze und Medich, 2003]:
rektale Ulzerationen nach PBT

15 Monate nach Therapie rektale Blutungen und musste im weiteren Verlauf operativ behandelt werden. Ein 76-jähriger Patient mit rektalen Blutungen 18 Monate nach Therapie entwickelte ein rektales Ulzera, das mittels Sklerosetherapie und Elektrokauter endoskopische behandelt wurde. Angaben zur Vorgeschichte der Patienten (z.B. vorherige Radiatio des Beckens) wurden nicht gemacht, insbesondere erfolgt auch keine Differenzierung der PBT in Mono- oder in Kombinationstherapie (PBT und EBRT), so dass eine Kausalität zwischen PBT und radiogener Proktitis nur eingeschränkt zu interpretieren ist [Celebrezze und Medich, 2003].

Cherr et al. berichteten in ihrem Case-Report über einen 73-jährigen Patienten, bei dem aufgrund von massiven rektalen Blutungen und einer rektourethralen Fistel eine aggressive operative Intervention nach PBT als Monotherapie erforderlich wurde. 14 Monate nach Durchführung der Seed-Implantation traten erstmalig gastrointestinale Symptome in Form von Hämatochezie und Tenesmen auf, bevor es zu rektalen Blutungen und einer rektourethralen Fistel im weiteren Verlauf kam [Cherr et al., 2001].

**[Cherr et al., 2001] :
rektourethrale Fistel**

Davis und Schellhammer berichteten über einen 60-jährigen Patienten, bei dem 1985 über einen offenen retropubischen Zugang (veraltete und überholte Technik) 125-Jod-Seeds implantiert worden sind. Im postoperativen Verlauf nach 11-14 Jahren kam es zu rektalen Blutungen, einem rektalen Ulkus und zu einer prostaticorektalen Fistel [Davis und Schellhammer, 2001a].

**[Davis und
Schellhammer,
2001a] :
prostaticorektale Fistel**

Howard et al. stellten in ihrer Arbeit 3 Kasuistiken als Subgruppe von ca. 1000 PBT-Patienten im Zeitraum 1997-2000 vor, bei denen prostatice Urethra-Rektum-Fisteln nach PBT aufgetreten sind, und analysierten deren dosimetrische Parameter. Bei diesen 3 Patienten wurde die PBT als Monotherapie (ohne EBRT-Kombination) durchgeführt. Beim ersten Patienten wurde 16 Monate nach Seed-Implantation endoskopisch ein rektales Ulcus festgestellt, das 3 Monate später mit einer Kolostomie versorgt wurde. 2 Monate nach der Kolostomie wurde eine Urethra-Rektum-Fistel festgestellt. Beim zweiten Patienten, der 26 Monate nach Seed-Implantation mehrfach mittels TURP wegen Harnretention behandelt werden musste, wurde 30 Monate nach Seed-Implantation eine Urethra-Rektum-Fistel festgestellt, die mittels Kolostomie versorgt wurde. Beim dritten Patienten, der 21 Jahre vor Seed-Implantation wegen eines Carcinoms hemikolektomiert wurde, entwickelte sich ein Flüssigkeitsverlust übers Rektum, was 16 Monate nach Seed-

**[Howard et al.,
2001] :
Urethra-Rektum-
Fistel mit Analyse
dosimetrischer
Parameter.**

Implantation im CT zur Diagnose einer großen intraprostatischen Höhle führte. Diese Fistel verheilte unter suprapubischer Harnkatheterisation im Verlauf der nächsten 9 Monate spontan [Howard et al., 2001].

Moreira et al. berichteten in Ihrer Arbeit als Zusammenfassung gesammelter Kasuistiken über schwerwiegende Komplikationen nach PBT bei 18 Patienten, die in einem Zeitraum von 3 Jahren in das Institut der Autoren überwiesen wurden. Von den 18 Patienten hatten 11 eine recto-urethrale Fistel und 7 eine Blasenhals-Kontraktur. Nur 11 Patienten von allen 18 Patienten haben PBT als Monotherapie erhalten, 7 Patienten erhielten PBT als Kombinationstherapie mit EBRT. Das durchschnittliche Follow-up nach PBT betrug 22 Monate. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt in der Analyse des operativen Managements, das aufgrund der Schwere der Komplikationen nach PBT erforderlich wurde [Moreira et al., 2004].

**[Moreira et al., 2004]:
schwerwiegende
Komplikationen nach
PBT**

Smith et al. berichteten in ihrer Studie als Zusammenfassung gesammelter Kasuistiken über persistierende rektale Blutungen aufgrund einer Proktitis nach PBT bei 7 Patienten. Von diesen 7 Patienten haben 4 Patienten eine Kombinationstherapie mit EBRT erhalten. Schwerpunkt der Arbeit ist das therapeutische Management der Blutungen mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) [Smith et al., 2001].

**[Smith et al., 2001]:
persistierende
rektale Blutungen
aufgrund einer
Proktitis**

Yurdakul et al. berichteten in ihrer Kasuistik von einem Patienten, bei dem als 67-Jährigem 1990 eine 125-Jod PBT unter TRUS-Führung durchgeführt worden ist. 1991 folgte eine Sigmoidektomie aufgrund akuter Divertikulitis. 2001 traten plötzlich rektale Blutungen und rektale Inkontinenz auf. Bei der dann durchgeführten Diagnostik wurde ein rektales Ulcus mit abzendierender Fistel festgestellt. Eine Biopsie der prostatorektalen Fistel ergab ein Plattenepithelkarzinom, worauf der Patient einer Total-OP von Blase, Prostata und Rektum unterzogen wurde. Nach Meinung der Autoren ist ein Entzündungsprozess aufgrund PBT, wie beispielsweise ein rektales Ulcus nach PBT, ein Risikofaktor für die Induktion von Zweitumoren [Yurdakul et al., 2003].

**[Yurdakul et al.,
2003] :
rektales Ulcus mit
abzendierender
Fistel**

Zusammenfassung der rektalen Nebenwirkungen

Radiogen induzierte Proktitis nach PBT tritt meistens mit einer zeitlicher Verzögerung auf. Klinische Anzeichen für eine radiogen induzierte Proktitis sind rektale Blutungen. Eine Spontanheilung scheint oft stattzufinden. Da aggressive Maßnahmen wie Biopsien oder Lasertherapie Ulcerationen und Fistelbildung fördern können, sollte der Einsatz dieser diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen äußerst zurückhaltend erfolgen.

**Radiogen induzierte
Proktitis nach PBT
mit zeitlicher
Verzögerung**

Problematisch bei der Interpretation der Studienergebnisse ist zum einen der technische Fortschritt des Verfahrens der PBT, der in den letzten Jahren zu immer weiteren Modifikationen beim Verfahren der PBT geführt hat. Modernere Verfahren der PBT führen zu besseren dosimetrischen Outcome-Parametern und haben so einen günstigeren Einfluss auf die Entstehung und die Entwicklung von Nebenwirkungen nach PBT als technisch ältere Verfahrensmodifikationen der PBT. Des Weiteren ist es problematisch anhand von Kohorten, die meist sehr heterogen mit zusätzlicher HT und / oder EBRT als Kombinationstherapie behandelt worden sind, die isolierte Wirkung der PBT hinsichtlich Nebenwirkungen zu extrahieren.

Verfahrensmodifikationen, heterogene Patientenkollektive

In der gesichteten Literatur fanden sich keine Studien, welche gesicherte Aussagen zur Inzidenz von rektalen Komplikationen nach PBT gestatten würden, da die Studienergebnisse bei kritischer Bewertung methodischer Mängel nicht als hinreichend valide angesehen werden können. Es kann lediglich die Bandbreite mit unterschiedlichen Ausprägungen der rektalen Nebenwirkungen nach PBT als Übersicht dargestellt werden.

Keine gesicherten Angaben über Inzidenzen von rektalen Nebenwirkungen nach PBT möglich

8.1.3 Urethrale Nebenwirkungen

Während des operativen Eingriffs kommt es durch das Implantieren der Seeds zu traumatischen Verletzungen von Prostata und Umgebungsorganen. Im postoperativen Verlauf können sich Prostata und Umgebungsorgane entzündungsbedingt verändern. Beispielsweise kann sich die Prostata durch postoperatives Anschwellen bis auf das Doppelte des Ausgangsvolumens vergrößern [Badziozamani et al., 1999], was unmittelbar Einfluss auf die Funktion der anatomisch benachbarten Urethra hat. Zusätzlich zur traumatischen Komponente hat die radiogene Wirkung der Seeds im postoperativen Verlauf Einfluss auf Prostata und Umgebungsorgane. Im folgenden werden unter urethralen Nebenwirkungen in erster Linie die Nebenwirkungen subsummiert, die Einfluss auf das Urinieren („urinary morbidity“) und die Harnfunktion haben.

Traumatische Verletzungen von Prostata und Umgebungsorganen

radiogene Wirkung der Seeds auf Prostata und Umgebungsorgane

urethrale NW = Nebenwirkungen, die Einfluss auf die Harnfunktion haben

Die folgenden Publikationen werden zusammenfassend unter Berücksichtigung ihrer Evidenzklassifizierung dargestellt:

- [Albert et al., 2003]: Late genitourinary and gastrointestinal toxicity after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with or without neoadjuvant external beam radiation therapy.
- [Barker et al., 2003]: Gross hematuria after prostate brachytherapy.
- [Benoit et al., 2000b]: Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population.
- [Blasko et al., 1991]: Transperineal Ultrasound-guided Implantation of the Prostate: Morbidity and Complications.
- [Brown et al., 2000]: Urinary Morbidity with a modified peripheral Loading Technique of Transperineal 125I Prostate Implantation.
- [Bucci et al., 2002]: Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy.
- [Cesaretti et al., 2003]: Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy.
- [Chauveinc et al., 2002b]: Les indications de la curiethérapie de prostate par implantation permanente: Indications for curietherapy of the prostate using permanent implants.
- [Crook et al., 2002a]: Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation.
- [Crook et al., 2002c]: The utility of transition zone index in predicting acute urinary morbidity after 125I prostate brachytherapy.
- [Ellis et al., 2000]: Feasibility and acute toxicities of radioimmuno-guided prostate brachytherapy.
- [Elshaikh et al., 2003]: Effect of anatomic, procedural, and dosimetric variables on urinary retention after permanent iodine-125 prostate brachytherapy.
- [Feigenberg et al., 2003]: Celecoxib to decrease urinary retention associated with prostate brachytherapy.
- [Gejerman et al., 2002]: The effects of edema on urethral dose following palladium-103 prostate brachytherapy.
- [Gelblum et al., 1999]: Urinary morbidity following ultrasound-

- guided transperineal prostate seed implantation.
- [Grills et al., 2004]: High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds.
 - [Han et al., 2001b]: Patient reported complications after prostate brachytherapy.
 - [Henderson et al., 2002]a: (125)Iodine prostate brachytherapy: outcome from the first 100 consecutive patients and selection strategies incorporating urodynamics.
 - [Henderson et al., 2004c]: Toxicity and early biochemical outcomes from 125iodine prostate brachytherapy in the UK.: A prospective study.
 - [Hoffelt et al., 2004]: Epididymitis after prostate brachytherapy.
 - [Hughes et al., 2001]: Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity.
 - [Ippolito et al., 2002]: Ruolo dell'ecografia transrettale nella brachiterapia prostatica
 - [Jones et al., 2002]: Clinical correlates of high intraprostatic brachytherapy dose volumes.
 - [Kang et al., 2001]: Acute urinary toxicity following transperineal prostate brachytherapy using a modified Quimby loading method.
 - [Koutrouvelis et al., 2003a]: High and intermediate risk prostate cancer treated with three-dimensional computed tomography-guided brachytherapy: 2-8-year follow-up.
 - [Koutrouvelis et al., 2003b]: Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup.
 - [Landis et al., 2002]: Late urinary function after prostate brachytherapy.
 - [Locke et al., 2002]: Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study.
 - [Mallick et al., 2003]: Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate.
 - [Mallick et al., 2002]: Les complications urinaires aiguës de la curiethérapie prostatique par iode-125: évaluation et facteurs de risque
 - [Matzkin et al., 2003b]: Iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer and urinary morbidity: a prospective comparison of two seed implant methods-preplanning and intra-operative planning.
 - [Merrick et al., 2003b]: Dysuria after permanent prostate brachytherapy.
 - [Merrick et al., 2004b]: Effect of transurethral resection on urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy.
 - [Merrick et al., 2003e]: Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy.
 - [Merrick et al., 2003h]: Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland.
 - [Merrick et al., 2001h]: Permanent prostate brachytherapy: Acute and late toxicity.
 - [Merrick et al., 2002f]: Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy.
 - [Merrick et al., 2000c]: Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy.
 - [Merrick et al., 2002i]: The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures.
 - [Merrick et al., 2004f]: The effect of hormonal manipulation on urinary function following

- permanent prostate brachytherapy.
- [Potters., 2003b]: Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer.
 - [Sacco et al., 2003]: Corticosteroid use after prostate brachytherapy reduces the risk of acute urinary retention.
 - [Salem et al., 2003]: Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study.
 - [Stock et al., 2002c]: What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms.
 - [Stone und Stock, 2002a]: Complications following permanent prostate brachytherapy.
 - [Stone et al., 2000b]: Prior Transurethral Resection does not increase Morbidity following Real-Time Ultrasound-Guided Prostate Seed Implantation.
 - [Stone und Stock, 2003c]: Prospective assessment of patient-reported long-term urinary morbidity and associated quality of life changes after 125I prostate brachytherapy.
 - [Talcott et al., 2001]: Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated.
 - [Wagner et al., 2001]: Early voiding dysfunction associated with prostate brachytherapy.
 - [Wehle et al., 2004]: Prediction of genitourinary tract morbidity after brachytherapy for prostate adenocarcinoma.
 - [Wust et al., 2004]: Clinical and physical determinants for toxicity of 125-I seed prostate brachytherapy.

Kohortenstudien-prospektiv

Albert et al. untersuchten ein Kollektiv von 201 Patienten mit einem medianen Follow-up von 2,8 Jahren auf rektale Blutungen, urethrale Dysfunktionen und Potenzprobleme nach MRT-geführter PBT. Eine Subgruppe von 151 Patienten erhielt PBT als Monotherapie: es wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung berechnet, dass innerhalb von 4 Jahren nach Therapiebeginn 100% keine strahlenbedingte Blasenentzündung haben. Urethrale Strikturen, makroskopische Hämurien und radiogene Cystitis traten bei den Patienten in der PBT-Monotherapiegruppe nicht auf [Albert et al., 2003].

**[Albert et al., 2003] :
strahlenbedingte
Blasenentzündung**

Henderson et al. untersuchten ein Kollektiv von 216 Patienten mit mind. 3 monatigem Follow-up nach PBT. 49 Patienten (23%) erhielten EBRT als Kombinationstherapie, 154 Patienten (72%) erhielten eine neoadjuvante HT. Medianes Follow-up hinsichtlich IPSS-Score betrug 16,5 Monate [Henderson et al., 2004c]:

**[Henderson et al.,
2004c]:
Verschlechterung
des IPSS-Ausgangs -
Score**

- Katheterisation erforderlich: 46 Patienten (21%)
- Akute Harnretention: 20 Patienten (9%)
- OP wegen Blasenobstruktion: 4 Patienten (2%)

- 95% der Patienten mit temporärer Verschlechterung des Ausgangs IPSS-Score (höchste negative Ausprägung 6 Wochen nach Implantation; Persistieren der Verschlechterung bis 9 Monate nach Implantation auf klinisch signifikantem Niveau, danach kontinuierliche Verbesserung bis auf Ausgangswerte)

Grills et al. verglichen die Toxizitätsunterschiede zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie bei einem Patientenkollektiv von 149 Patienten mit einem medianen Follow-up von 35 Monate, wobei die Patienten selber zwischen LDR- und HDR- als Monotherapieoption wählen konnten: 65 Patienten wurden mit HDR- (192-Iridium unter TRUS, 38 Gy Gesamtdosis fraktioniert in 9,5 Gy 2 Mal täglich über 2 Tage). und 84 Patienten mit LDR-Brachytherapie (103-Palladium, 120 Gy vorgeschriebene Strahlendosis) behandelt. 54 Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie (22 Patienten bei der HDR-Gruppe (34%) und 32 Patienten bei der LDR-Gruppe (38%)). Ein Grading der akuten und chronischen Toxizität erfolgte mittels der Common Toxicity Criteria grading Scale (CTC-grading System Version 2.0), wobei bei den Darstellungen mit Grading in der Arbeit nicht explizit differenziert wurde zwischen Patienten mit und ohne HT [Grills et al, 2004].

[Grills et al, 2004] :
Toxizitätsprofil für LDR-Therapie

akute Toxizität für LDR-Therapie (ohne HT) [Grills et al. 2004]

Symptome	% aller LDR-Pat. ohne HT (n=52 Pat.)
Dysurie	62%
Harn-Inkontinenz	2%
Harn-Retention	27%
Harnfrequenz	91%
Hämaturie	0%

chronische Toxizität für LDR-Therapie (ohne HT) [Grills et al. 2004]

Symptome	% aller LDR-Pat. ohne HT (n=52 Pat.)
Dysurie	17%
Harn-Inkontinenz	8%
Harn-Retention	23%
Harnfrequenz	50%
Hämaturie	6%
Urethrale Striktur	2%

Wagner et al. untersuchten prospektiv eine Kohorte von 46 Patienten mit 103-Palladium PBT hinsichtlich Dysfunktion beim Urinieren zu drei verschiedenen Zeitpunkten: vor Therapie, 4-6 Wochen nach Therapie und 4 Monate nach Therapie. 23 Patienten haben zusätzlich einen IPSS-Score-Fragebogen zu den drei verschiedenen Zeitpunkten beantwortet. 30 Patienten

[Wagner et al., 2001] :
Dysfunktion beim Urinieren

haben zusätzlich eine HT erhalten. Alle Patienten haben 2-3 Wochen vor Therapie Doxazosin erhalten und postoperativ Oxybutinin und Trimethoprim/Sulfamethoxazole. Der prätherapeutische durchschnittliche Gesamt-IPPS betrug 7,1, stieg nach 4-6 Wochen nach PBT auf 20,0 und fiel dann 2 Monate nach PBT wieder auf 8,0. Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgetreten:

- Harnretention (Katheter erforderlich) 7 Patienten (15%)
- Durchfall 4 Patienten (9%)
- akutes Nierenversagen 1 Patient (2%)
- Sepsis 1 Patient (2%)
- Epididymitis / Prostatitis 4 Patienten (9%)

[Wagner et al., 2001]

Salem et al. untersuchten in ihrer Arbeit prospektiv bei 60 Patienten prädiktive Faktoren für das Auftreten urethraler Nebenwirkungen nach PBT. Die 60 Patienten sind im Rahmen einer Phase 2-Studie mit 125-Jod-PBT im Zeitraum 9.1998-2.2000 behandelt worden. Urethrale Nebenwirkungen wurden mittels modifizierter RTOG-Skala prospektiv erhoben nach einem Monat postoperativ und danach alle 3 Monate. TURP war eine Kontraindikation für die Aufnahme in die Studie. 33 Patienten haben zusätzlich eine HT erhalten. Routinemäßig haben alle Patienten postoperativ prophylaktisch ein Antibiotikum und einen Alpha-Blocker (für 3 Monate) bekommen. Nach 6 Wochen wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Das mediane Follow-up betrug 14 Monate. Bei 34 Patienten (56%) traten urethrale Nebenwirkungen Grad 1 auf, die weniger als 6 Monate dauerten. Bei 6 Patienten (10%) traten Grad 2 Nebenwirkungen auf. 11 Patienten entwickelten Grad 3 Nebenwirkungen, wobei bei 8 Patienten (13%) aufgrund akuter Harnretention eine Katheterisation erforderlich war. Beim 1-Jahres-Follow-up beklagten 9 Patienten (15%) eine persistierende Dysurie, wobei in drei Fällen eine endoskopische Prostataresektion erforderlich wurde, die bei 2 Patienten zu einer Grad 1 Inkontinenz führte. Nach Meinung der Autoren hat das prä-therapeutische Prostatavolumen und das prozentuale Urethravolumen, das mehr als 216 Gy erhält, Einfluss auf das Auftreten persistierender urethraler Nebenwirkungen [Salem et al., 2003].

**[Salem et al., 2003]:
Auftreten urethraler
Nebenwirkungen
nach PBT**

Locke et al. untersuchten prospektiv bei einer Kohorte von 62 Patienten Einflussfaktoren für das Entstehen urethraler Nebenwirkungen nach PBT. Behandlungszeitraum war 2.1998-4.1998. 11 Patienten erhielten eine EBRT Kombinations-therapie, 51 Patienten erhielten PBT als Monotherapie. 42% der Patienten erhielten eine zusätzliche HT. Von 61 Patienten lag ein präoperativer AUA-Score vor, bei 45 Patienten wurde eine präoperative Uroflowmetrie durchgeführt. Postoperativ

**[Locke et al., 2002]:
Einflussfaktoren für
das Entstehen
urethraler
Nebenwirkungen
nach PBT**

wurde nach 1 Woche und nach 1 Monat ein Telefoninterview durchgeführt, bei dem die Notwendigkeit einer Katheterisation abgefragt wurde. Prophylaktisch wurde allen Patienten Alpha-Blocker postoperativ gegeben. Ein Tag nach PBT wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Bei 21 Patienten (34%) war eine Woche nach PBT aufgrund Harnretention eine Katheterisation erforderlich. Einem Monat nach PBT war dies bei 29% erforderlich, nach 3 Monaten bei 18% und nach 6 Monaten bei 10%. Bei einem Patient musste eine TURP durchgeführt werden nach 220 Tagen, wonach der Patient inkontinent wurde. Die mediane Länge der Retention betrug 70 Tage (mit einer Range von 0-469 Tagen). Nach Meinung der Autoren ist eine größere Prostata (> 36 ccm) und ein höherer AUA-Score (> 10) mit einem höheren Risiko sowohl für das Auftreten als auch für das längere Anhalten einer postoperativen Harnretention verbunden [Locke et al., 2002].

Mallick et al. untersuchten bei einer Kohorte von 50 Patienten prospektiv urethrale Nebenwirkungen mittels IPSS, Uroflowmetrie und PVR (Messung des Restharnvolumens). Behandlungszeitraum war 9.200-7.2001. PBT erfolgte mit 125-Jod als Monotherapie. Kein Patient hatte eine TURP in der Vorgeschichte. Postoperativ wurde allen Patienten für mindestens 2 Monate ein Alpha-Blocker verschrieben. 14 Patienten (28%) erhielten zusätzlich eine HT. Follow-up nach Implantation war nach 1, nach 3 und nach 6 Monaten. Ein Monat nach PBT wurde zusätzlich ein Postimplantations-CT angefertigt. 76% der Patienten entwickelten urethrale Funktionsstörungen, wobei 66% der Symptome irritativ und 52% obstruktiv waren. Kein Patient entwickelte innerhalb der ersten 6 Monate nach PBT einen akuten Harnverhalt, kein Patient musste katheterisiert werden, kein Patient benötigte eine TURP. Der durchschnittliche IPSS betrug vor PBT 5,6, stieg ein Monat nach PBT auf 11,8, lag drei Monate nach PBT bei 12,4 und fiel dann sechs Monate nach PBT wieder auf 7,6. Nach Meinung der Autoren haben Patienten mit höherem präoperativen IPSS oder mit präoperativer Alpha-Blocker-Therapie in Verbindung mit höheren dosimetrischen Faktoren ein erhöhtes Risiko für das Auftreten postoperativer urethraler Nebenwirkungen [Mallick et al., 2003].

**[Mallick et al., 2003]:
urethrale
Nebenwirkungen
nach PBT mittels
IPSS, Uroflowmetrie
und PVR**

Bucci et al. untersuchten anscheinend prospektiv bei einer Kohorte von 282 Patienten nach PBT die Inzidenz und die Dauer einer Harnretention, die eine Katheterisation erforderlich macht, und analysieren potentielle Einflussfaktoren. Behandlungszeitraum war 6.1998-8.2000. Nach 30 Tagen wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Die Patienten wurden klinisch reviewt nach 6 Wochen und danach alle 6 Monate. Ein IPSS wurde vor PBT und während der Follow-up-

**[Bucci et al., 2002]:
Inzidenz und Dauer
einer Harnretention**

Phase erhoben. 212 Patienten (75%) erhielten zusätzlich eine HT. PBT wurde als 125-Jod-Monotherapie durchgeführt. Terazosin wurde peri-operativ gegeben sowie Kortison von einem Tag präoperativ bis 16 Tage postoperativ (Ausnahme: 22 Diabetiker). Das mediane Follow-up betrug 12 Monate. Bei 43 Patienten (15%) kam es zu postoperativer Harnobstruktion. Die mediane Dauer der Katheterisation betrug 21 Tage (durchschnittlich 49 Tage, Spannweite 1-365 Tage). Bei den 43 Patienten mit Katheter war bei 47% die Katheterisationsdauer unter 1 Woche, die durchschnittliche Zeit zwischen PBT und erster erforderlicher Katheterisation betrug 13 Tage. Nach Meinung der Autoren war der Baseline-IPSS der wichtigste prädiktive Faktor für das Auftreten postoperativer Katheterisation [Bucci et al., 2002].

Henderson et al. berichten über die Ergebnisse der ersten 100 Patienten mit PBT hinsichtlich urethraler Nebenwirkungen. Behandlungszeitraum war 3.1999-6.2001. Bei 26 Patienten wurde PBT als EBRT-Kombinationstherapie durchgeführt. 64 Patienten haben zusätzlich HT erhalten. Nach PBT wurde allen Patienten Alpha-Blocker verschrieben für die Dauer von 3 Monaten. Das durchschnittliche Follow-up betrug 16 Monate. Ein IPSS wurde nach 1 Woche, nach 6 Wochen, nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erhoben, danach alle 6 Monate. Signifikante Komplikationen (z.B. rektale Blutungen) wurden auch prospektiv erhoben. Akute Harnretention trat bei 7 Patienten auf. 20 symptomatische Patienten, die in der Lage waren selbst zu urinieren, katheterisierten sich intermittierend selbst zur vollständigen Blasenentleerung. Kein Patient wurde inkontinent. Der durchschnittliche IPSS war 1,5 Monate nach PBT um +13,3 höher als der Ausgangs-IPSS, nach 3 Monaten nur noch +9, nach 6 Monaten +6 und nach 12 Monaten +1,4. Nach 2 Jahren war der durchschnittliche IPSS besser als der präoperative Ausgangs-IPSS (-0,8). Bei 5 Patienten traten milde Proktitiden auf, die erfolgreich konservativ behandelt wurden [Henderson et al., 2002a].

*[Henderson et al., 2002a] :
Ergebnisse von 100
Patienten mit PBT
hinsichtlich
urethraler
Nebenwirkungen*

Stone und Stock untersuchten prospektiv bei einer Kohorte von 248 Patienten langfristige urethrale Nebenwirkungen nach 125-Jod-PBT. Behandlungszeitraum war 1990-1998. 50 Patienten (20,2%) haben zusätzlich HT erhalten. Kein Patient erhielt zusätzlich EBRT. Das mediane Follow-up betrug 31 Monate, Minimum des Follow-ups waren 18 Monate. 1 Monat nach PBT wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Die urethralen Nebenwirkungs-Symptome und QOL-Einschätzung der Patienten wurden mittels AUA-Score oder IPSS (nur bei einem Teil der Patienten) vor und nach jedem Follow-up-Termin nach PBT erhoben. Der Postimplantationsscore bestand aus dem Score des letzten Follow-ups und wurde mit dem

*[Stone und Stock, 2003c] :
langfristige urethrale
Nebenwirkungen
nach PBT*

Präimplantationsscore verglichen. Der durchschnittliche Individual-Score und QOL lag bei 0,31 –1,65 präoperativ und bei 0,39-17,3 postoperativ. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen präoperativ und letztem durchschnittlichen Score für die verschiedenen Kategorien (Blasenentleerung, Frequenzänderung, Harnflussunterbrechung, Anstrengung, Nykturie) gefunden, außer einem kleinen aber signifikanten Anstieg bei Harndrang ($p=0,01$) und schwachem Harnstrahl ($p=0,03$) [Stone und Stock, 2003c].

Matzkin et al. vergleichen 2 verschiedene Seed-Implantationsmethoden (Pre-Planning versus Intraoperative Planning) hinsichtlich der Entwicklung postoperativer urethraler Nebenwirkungen. Ausgangskollektiv sind 300 Patienten, davon 136 Patienten in der Preplanning-Gruppe und 164 in der Intraoperative-Planning-Gruppe. Aufgrund von schlechteren dosimetrischen Postimplantationsergebnissen wurde das Verfahren von Preplanning auf Intraoperative-Planning umgestellt. Das mediane Follow-up betrug 30 Monate. Postoperativ wurde nach 4 Wochen ein Dosimetrie-CT erstellt. Allen Patienten wurde präoperativ ein Alpha-Blocker verordnet. Follow-up war nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten, danach alle 6 Monate. Von allen Patienten wurde präoperativ sowie bei jedem Follow-up ein IPSS erhoben. Insgesamt wurden 1986 IPSS-Fragebögen erhoben, durchschnittlich 6,5 pro Patient in der Pre-Planning und 5,1 pro Patient in der Intraoperative-Planning-Gruppe. Bei der Preplanning Gruppe haben 22 Patienten und bei der Intraoperative-Planning-Gruppe 33 Patienten zusätzlich HT erhalten. Kein Patient wurde inkontinent. In der Preplanning Gruppe hatten 2 Patienten verlängerten Harnverhalt, in der Intraoperative-Planning-Gruppe 3 Patienten. Bei der Intraoperative-Planning-Gruppe erreichte der IPSS ein höheres Niveau und verharrte über einen längeren Zeitraum auf höherem Niveau im Gegensatz zur Preplanning-Gruppe. Nach Meinung der Autoren waren diese Differenzen zwar statistisch signifikant, aber nur von geringer klinischer Bedeutung. Die Autoren favorisieren aufgrund der besseren dosimetrischen Abdeckung der Prostata die Intraoperative-Planning-Methode [Matzkin et al., 2003b].

**[Matzkin et al., 2003b] :
Unterschiede
urethraler
Nebenwirkungen
zwischen Pre-
Planning und
Intraoperative
Planning**

Gelblum et al. untersuchten bei einer Ausgangskohorte von 693 Patienten urethrale Nebenwirkungen nach PBT. Behandlungszeitraum war 9.1992-9.1997. 93 Patienten wurden wegen zusätzlicher HT von Anfang an ausgeschlossen, so dass 600 Patienten analysiert wurden. 165 Patienten erhielten 125-Jod-PBT und 435 Patienten erhielten 103-Palladium-PBT. Das mediane Follow-up betrug 37 Monate (8-74 Monate). Die Bedeutung von 29 Patienten mit einem Follow-up kleiner als 8 Monate ist aus der Publikation nicht erkennbar, hierzu finden

**[Gelblum et al., 1999]:
urethrale
Nebenwirkungen
nach PBT**

sich widersprüchliche Angaben in der Publikation. 102 Patienten erhielten eine EBRT-Kombinationstherapie. Follow-up war 5 Wochen nach PBT, danach alle 3 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre und darüber hinaus alle 6 Monate. Vor PBT und bei jedem Follow-up wurde ein AUA-Score erhoben. Urethrale Nebenwirkungen wurden mittels modifizierter RTOG-Skala erhoben. 58 Patienten (9,6%) berichteten über minimale Hämaturie im postoperativen Verlauf. 2 Patienten bekamen innerhalb von 48 Stunden postoperativ Blasenspülungen wegen signifikanter Hämaturie. Innerhalb von 60 Tagen nach PBT berichteten 37,3% der Patienten über urethrale Nebenwirkungen Grad 1, 41% über Grad 2 und 2,2% über Grad 3. Nach einem Jahr waren noch bei 12% der Patienten Grad 1 Nebenwirkungen. Grad 2 und 3 Nebenwirkungen wurden beim 2 Jahres Follow-up nicht mehr berichtet. Bei 28 Patienten (4,7%) wurde im postoperativen Verlauf eine TURP wegen persistierender obstruktiver Symptome erforderlich wobei es bei 5 Patienten zu einer Stress-Inkontinenz kam. Nach Meinung der Autoren sind der präoperative AUA-Score und das präoperative Prostatavolumen wichtige prädiktive Faktoren für das Auftreten einer Grad 2 Nebenwirkung [Gelblum et al., 1999].

Kohortenstudien-retrospektiv

Blasko et al. untersuchten ein Kollektiv von 274 Patienten, das im Zeitraum 1985-1990 mit PBT therapiert wurde, hinsichtlich Nebenwirkungen. Das Mediane Follow-up betrug 40,4 Monate, eine Subgruppe von 196 Patienten wurde mit PBT als Monotherapie behandelt [Blasko et al., 1991]:

Komplikationen und Morbidität innerhalb der ersten 12 Monate:

- Retention / Hämaturie: 14 Patienten (7%)
- Irritative Uropathie: 19 Patienten (10%)

Komplikationen und Morbidität nach den ersten 12 Monate:

- Irritative Uropathie: 14 Patienten (7%)
- chronische superficiale urethrale Nekrose: 6 Patienten (3%)
- Inkontinenz: 11 Patienten (6%)
- chronische Infektion: 2 Patienten (1%)
- rezidivierende Hämaturie: 2 Patienten (1%)
- Strikturen: 3 Patienten (2%)
- Blasenkontraktur: 1 Patient

Ellis et al. untersuchten ein Patientenkollektiv von 43 Patienten mit einem medianen Follow-up von 10 Monaten, das im Zeitraum 97-98 mit TRUS-PBT als Monotherapie (Ausnahme: 6 Patienten mit zusätzlicher HT) nach Prostatektomie-Diagnoseverfahren mit gezielter Dosisanreicherung im Tumorzielgebiet (Verfahrensmodifikation) behandelt worden

**[Blasko et al., 1991]:
Verteilung der
urethralen
Nebenwirkungen
nach PBT**

**[Ellis et al., 2000]:
urethrale
Nebenwirkungen bei
gezielter
Dosisanreicherung
im Tumorzielgebiet
(Verfahrens-
modifikation)**

ist. Eine Differenzierung der Nebenwirkungen erfolgte anhand des zeitlichen Auftretens [Ellis et al., 2000]:

Nebenwirkungen innerhalb des ersten Monats nach Implantation [Ellis et al., 2000]:

RTOG-Grad Anzahl der Pat. % aller Pat. Symptome

RTOG-Grad	Anzahl der Pat.	% aller Pat.	Symptome
I	13	30%	Dysurie, Nykturie
II	24	56%	Urologische Symptome (Alpha-Blocker erforderlich)
III	5	12%	5 x Obstruktion (Katheter erforderlich)
IV	0	0%	

Nebenwirkungen später als 4 Monate nach Implantation [Ellis et al., 2000]:

RTOG-Grad Anzahl der Pat. % aller Pat. Symptome

RTOG-Grad	Anzahl der Pat.	% aller Pat.	Symptome
I	12	28%	Dysurie, Nykturie
II	17	40%	Urologische Symptome (Alpha-Blocker erforderlich)
III	1	2%	1 x Obstruktion (Selbst-Katheterisation für 12 Monate erforderlich)
IV	1	2%	1 x Obstruktion (TURP erforderlich)

Koutrouvelis et al. berichten in ihrer Arbeit über Behandlungsergebnisse von Prostata-Ca-Patienten mit intermediate und high-risk Faktoren, wobei Sicherheit nur Sekundärparameter ist (s. hierzu auch **11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien**). Insgesamt werden 348 Patienten mit intermediate- und high-Risk im Zeitraum 6.1994-6.2000 analysiert, die mit CT-geführter pararektaler Brachytherapie behandelt wurden. Studie als Erst- oder Zweitauswertung der Patienten, die bereits in der anderen Koutrouvelis-Studie ausgewertet worden sind, wobei nur wenig modifiziert worden ist. 229 Patienten mit zusätzlicher HT. Bei 34 Patienten fand eine transurethraler Resektion 1-3 Jahre vor der Seed-Implantation statt. Medianes Follow-up 4,5 Jahre. Bei 20% der PBT-Patienten traten urogenitale Komplikationen Grad I (Polakisurie, Dysurie, Nykturie) für 2-4 Wochen auf, bei 7 Patienten (2%) urogenitale Komplikationen Grad II mit erforderlicher Katheterisation innerhalb des ersten Jahres, bei 9 Patienten (3%) urogenitale Komplikationen Grad III mit erforderlicher TUR innerhalb der ersten drei Jahre nach Seed-Implantation und bei 3 Patienten (1%) Grad 1 oder 2 Inkontinenz nach zweiter TUR [Koutrouvelis et al., 2003a].

*[Koutrouvelis et al., 2003a] :
urethrale
Nebenwirkungen bei
Prostata-Ca-
Patienten mit
intermediate und
high-risk Faktoren*

Koutrouvelis et al. berichten in ihrer Arbeit über Brachytherapieergebnisse bei Prostata-Ca-Patienten mit großer Prostata-drüse (mediane Prostata-volumen 68 ccm), wobei Sicherheit nur Sekundärparameter ist (s. hierzu auch **11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien**). Insgesamt werden 327 Patienten im Zeitraum 6.1994-6.2000 analysiert, die mit CT-geführter pararektaler Brachytherapie behandelt wurden. Studie als Erst- oder Zweitauswertung der Patienten,

*[Koutrouvelis et al., 2003b] :
urethrale
Nebenwirkungen bei
Prostata-Ca-
Patienten mit großer
Prostata-drüse*

die bereits in der anderen Koutrouvelis-Studie ausgewertet worden sind, wobei nur wenig modifiziert worden ist. 198 Patienten mit zusätzlicher HT. Bei 31 Patienten fand eine transurethraler Resektion 1-5 Jahre vor der Seed-Implantation statt. Der Teil der Patienten mit extrem großer Prostata kamen von Strahlentherapeuten, die eine externe Radiatio aufgrund der Prostatagröße und der damit notwendigen Bestrahlungsfeldgröße ablehnten. Medianes Follow-up 4,5 Jahre. 20% der PBT-Patienten hatten passagere urogenitale Komplikationen (Polakisurie, Dysurie, Nykturie) für 2-4 Wochen (RTOG Grad I oder II), bei 7 Patienten (2%) wurde eine Katheterisation innerhalb des ersten Jahres wegen Harnretention erforderlich (RTOG Grad III), bei 11 Patienten (3%) war eine TURP innerhalb der ersten vier Jahre nach Seed-Implantation erforderlich (RTOG Grad IV). Bei 3 Patienten (1%) kam es nach wiederholter TURP zu Inkontinenz Grad 1 oder 2 [Koutrouvelis et al., 2003b].

Wehle et al. untersuchten retrospektiv die Krankenakten von 105 Patienten, die im Zeitraum 1.1998-12.200 mit PBT (125-Jod oder 103-Palladium) therapiert worden sind hinsichtlich urethraler Nebenwirkungen mit einem modifizierten RTOG-Score, um Einflussfaktoren für das Auftreten der Nebenwirkungen zu finden. Von den 105 Patienten haben 41 zusätzlich EBRT(39%) und 28 Patienten (27%) zusätzlich HT erhalten. Das durchschnittliche Follow-up betrug 23,6 Monate. Die Patienten wurden anhand prätherapeutischer urethraler Faktoren in high- oder low risk für posttherapeutische Nebenwirkungen klassifiziert. Bei der High-risk-Gruppe (59) traten bei 11 Patienten (19%) Grad 3 Nebenwirkungen auf und bei 11 Patienten (19%) Grad 4 Nebenwirkungen. Bei der Low-risk-Gruppe (46) traten bei 6 Patienten (13%) Grad 3 Nebenwirkungen auf und bei 1 Patienten (2%) Grad 4 Nebenwirkungen. Bei allen Patienten mit Grad 3 Nebenwirkung war innerhalb von einem Jahr nach PBT keine Katheterisation mehr erforderlich, kein Patient mit Grad 3 Nebenwirkung wurde inkontinent. Bei den 12 Patienten mit Grad 4 Nebenwirkung waren bei 8 Patienten nach einer Intervention (TURP und andere) keine großen Beeinträchtigungen am Ende des Follow-ups mehr vorhanden, bei einem Patient war eine irritative Symptomatik und bei 3 Patienten eine Inkontinenz nach Intervention vorhanden. Nach Meinung der Autoren ist der UFR (urinary flow rate) bei high risk Patienten (mit Dysfunktion beim Urinieren) prädiktiv für das Auftreten urethraler Nebenwirkungen nach PBT. Dies sollte dementsprechend bei der Indikationsstellung für eine PBT berücksichtigt werden [Wehle et al., 2004].

[Wehle et al., 2004] :
urethrale
Nebenwirkungen
mittels modifiziertem
RTOG-Score

Crook et al. untersuchten in ihrer Arbeit prädiktive Faktoren für das Auftreten akuter Harnretention nach PBT bei einer Kohorte von 150 Patienten. Behandlungszeitraum war 3.1999-2.2001. Hier gibt es sicher eine Überschneidung der Patienten mit den Patienten aus der anderen Crook-Arbeit [Crook et al., 2002c]. PBT wurde mit 125-Jod als Monotherapie durchgeführt. Alpha-Blocker wurden allen Patienten bis 3 Monate nach PBT verschrieben. Routinemäßig wurde kein Kortison gegeben. 46 Patienten haben zusätzlich HT bekommen. Follow-up war 3 Monate nach PBT und dann alle 6 Monate. Das mediane Follow-up betrug 13 Monate. Bei 20 Patienten (13%) kam es im postoperativen Verlauf zu einer Harnretention, die eine Katheterisation erforderlich machte. Bei keinem Patienten wurde eine TURP erforderlich. Der Baseline-IPPS mit median 6 stieg auf median ca. 13 (aus Graphik abgelesen) an im Verlauf von 3 Monaten nach PBT und ging im weiteren Verlauf (12 Monate nach PBT) wieder auf Baselinewerte zurück. Nach Meinung der Autoren sind präoperatives Prostatavolumen und HT-Zusatztherapie wegen „downsizing“ der Prostata unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer akuten Harnretention nach PBT [Crook et al., 2002a].

[Crook et al., 2002a] :
prädiktive Faktoren
für das Auftreten
akuter Harnretention
nach PBT

Sacco et al. untersuchten retrospektiv bei einem Patientenkollektiv von 400 Patienten den Einfluss einer kurzzeitigen Kortisongabe auf die urethralen Nebenwirkungen nach PBT. PBT-Behandlungszeitraum war 9.1996-10.2001. Von 400 Patienten hatten 397 Patienten ausreichend Follow-up-Daten. 146 Patienten (37%) haben zusätzlich HT erhalten, 52 Patienten (13%) haben zusätzlich EBRT erhalten. Seit 6.1998 wurde den Patienten aufgrund erhöhter postoperativer Harnretention im bis dahin behandelten Patientenkollektiv prophylaktisch Kortison für 14 Tage gegeben, so dass insgesamt 280 Patienten (71%) im Zeitraum 6.1998-10.2001 Kortison nach PBT erhalten haben und 117 Patienten (29%) im Zeitraum von 9.1996-6.1998 kein Kortison erhalten haben. Das mediane Follow-up betrug 2,1 Jahre. Bei 45 Patienten (11%) war postoperativ ein Verweilkatheter erforderlich, und zwar median nach 12 Tagen und median für die Dauer von 14 Tagen. Von den 45 Patienten brauchten 7 Patienten eine Blasendrainage für mehr als 90 Tage und 5 Patienten wurden mit TURP oder TUIP versorgt. Zum Zeitpunkt des Berichts benötigte keiner mehr einen Katheter. Nach Meinung der Autoren sind die folgenden Faktoren prädiktiv für das Auftreten einer akuten urethralen Retention: prätherapeutisch größeres Prostatavolumen, zusätzliche HT und fehlende posttherapeutische Kortisongabe [Sacco et al., 2003].

[Sacco et al., 2003]:
Einfluss einer
kurzzeitigen
Kortisongabe auf die
urethralen
Nebenwirkungen

Barker et al. untersuchten in ihrer Arbeit retrospektiv ein Kollektiv von 226 Patienten, das im Zeitraum 1998-2000 mittels PBT als Mono- oder EBRT-Kombinationstherapie behandelt wurde, hinsichtlich Makrohämaturie. Als Teil ihres Routine-Follow-ups wurden 215 Patienten ein selbst zu beantwortender Fragebogen zugeschickt über urethrale Inkontinenz und Makrohämaturie. Das mediane Follow-up betrug 20 Monate. 48 Patienten haben anscheinend eine PBT-Kombinationstherapie mit EBRT erhalten. Bei 211 Patienten waren Postimplantations-CT-Daten vorhanden. Die folgenden Daten zur Makrohämaturie wurden erhoben:

- 27 Patienten (13%) mit mindestens einer Episode Makrohämaturie, die mehr als eine Woche angedauert hat (davon 11 Patienten mit EBRT-Kombinationstherapie)
- 11 Patienten mit einer einfachen isolierten Episode
- 16 Patienten mit multiplen Episoden (von isoliert sporadisch bis mehrfach am Tag)
- kein Patient benötigte eine Bluttransfusion
- mediane Zeit vom Auftreten bis zum Verschwinden der Symptome beträgt 3 Monate
- bei 88% der 27 Patienten verschwand die Hämaturie innerhalb von 24 Monaten nach Auftreten der ersten Symptome

Nach Meinung der Autoren verschwindet die Makrohämaturie nach PBT meist spontan. Eine Korrelation der Makrohämaturie zur maximalen oder zur durchschnittlichen urethralen Strahlendosis konnte nicht festgestellt werden [Barker et al., 2003].

Merrick et al. evaluieren in ihrer Arbeit retrospektiv den Einfluss von Alpha-Blockern (prophylaktisch versus therapeutisch) nach PBT auf urethrale Nebenwirkungen. Ausgangskollektiv sind 234 Patienten, die im Zeitraum 10.1999-2.2001 mit PBT behandelt worden sind. 98 Patienten haben zusätzlich EBRT als Kombinationstherapie erhalten. Das mediane Follow-up betrug 6 Monate. 133 Patienten haben prophylaktisch einen Alpha-Blocker erhalten und sind mit 101 Patienten verglichen worden, die keinen Alpha-Blocker bekommen haben oder nur bei Vorliegen einer Obstruktion einen Alpha-Blocker erhielten. Patienten mit prophylaktischem Alpha-Blocker hatten 3 Monate (median) nach PBT ihren Baseline IPSS-Score wieder erreicht, bei Patienten ohne Alpha-Blocker bzw. nur mit therapeutischem alpha-locker war der Ausgangs-IPSS erst nach 6 Monaten (median) nach PBT erreicht. Bei der Gruppe der therapeutischen alpha-locker haben 54 Patienten von 101 Patienten im postoperativen Verlauf nach PBT alpha-locker aufgrund entsprechender Symptome genommen. Nach Meinung der Autoren resultiert der prophylaktische Alpha-

**[Barker et al., 2003] :
Makrohämaturie
nach PBT**

**[Merrick et al., 2002f]:
Einfluss von Alpha-
Blockern nach PBT
auf urethrale
Nebenwirkungen.**

Blocker-Gebrauch in weniger urethralen Nebenwirkungen, der IPPS normalisiert sich schneller, hat aber keinen Einfluss auf die Harnretention oder die Notwendigkeit einer postoperativ erforderlichen operativen Intervention. Die Zahlenangaben im Text und in den Tabellen bezüglich der Gruppengrößen (prophylaktisch versus therapeutisch) differieren teilweise an mehreren Stellen, was als qualitativer Mangel zu interpretieren ist [Merrick et al., 2002f].

Brown et al., untersuchten (anscheinend retrospektiv) in ihrer Arbeit eine Subgruppe ihrer Patienten mit PBT hinsichtlich urethraler Nebenwirkungen innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiebeginn. Die Analyse ist auf die ersten 87 (von 300 Patienten insgesamt mit PBT) fokussiert, die mit 125-Jod als PBT-Monotherapie im Zeitraum 10.1996-3.1998 behandelt worden sind und mindestens 12 Monate Follow-up haben. 7 Patienten haben zusätzlich HT erhalten, kein Patient erhielt zusätzlich EBRT. 8-12 Stunden nach PBT wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Follow up war 3 Wochen nach Therapie und dann alle 3 Monate. Urethrale Nebenwirkungen wurden mittels modifiziertem RTOG-Grading-System erhoben. Das mediane Follow-up betrug 19 Monate. 69 Patienten (79%) entwickelten urethrale Nebenwirkungen:

- 32 Patienten (37%) mit Grad 1
- 32 Patienten (37%) mit Grad 2
- 5 Patienten (6%) mit Grad 3
- kein Patient mit Grad 4 oder 5
- nach 12 Monaten 19 Patienten (22%) mit persistierenden urethralen Nebenwirkungen
- nach 12 Monaten 68 Patienten (78%) mit urethraler Funktion wie vor PBT

[Brown et al., 2000]

Stock et al. beschäftigen sich in ihrer Arbeit mit der Definition der optimalen Dosis für 125-Jod-Implantate anhand der Korrelation von PSA-Rezidiv, Post-Implantations-Biopsien und urethralen Nebenwirkungen mit den Ergebnissen der CT-Dosimetrie. Ausgangspopulation sind 829 Patienten mit 125-Jod-Seedimplantation ohne EBRT im Zeitraum 1990-2000. Hiervon wird bei einer Subgruppe von 271 Patienten der Einfluss der Strahlendosis auf die urethralen Nebenwirkungen untersucht. Zur Zusammenstellung des Patientenkollektivs finden sich in der Publikation widersprüchliche Angaben: die Angaben zu den Patientencharakteristika sind nicht kongruent, die Anzahl der Patienten schwankt zwischen 271 und 234 Patienten. Das mediane Follow-up beträgt 32 Monate für die Subgruppe der 271 Patienten. Der IPSS-Score wurde vor- und nach Therapie erhoben, eine CT-Dosimetrie erfolgte ein Monat nach Implantation. Insgesamt war die Veränderung des

[Brown et al., 2000] :
urethrale
Nebenwirkungen
innerhalb der ersten
12 Monate nach PBT.

[Stock et al., 2002c]:
Einfluss der
Strahlendosis auf
urethrale
Nebenwirkungen

prätherapeutischen IPSS-Score zum posttherapeutischen IPSS-Score nur gering, wobei bei den Dosen > 180 Gy die Anstiege in den Untergruppen des IPSS ausgeprägter waren im Vergleich prätherapeutisch zu posttherapeutisch. Nach Meinung der Autoren sollten 125-Jod-Prostata-Implantate optimalerweise eine D90 zwischen 140-180 Gy im Dosimetrie-CT haben; Dosen < 140 Gy stehen im Zusammenhang zu steigenden PSA-Rezidiven, Dosen > 180 Gy stehen in Zusammenhang zu einem leichten Anstieg der langfristigen urethralen Nebenwirkungen [Stock et al., 2002c].

Elshaikh et al. untersuchten in ihrer Arbeit eine Kohorte von 402 Patienten retrospektiv anhand ihrer Krankenakten, um abzuschätzen, wie hoch die Rate der intermittierenden Selbst-Katheterisation (ISC) war und welche Faktoren dies beeinflusst haben. Behandlung mit 125-Jod-PBT als Monotherapie erfolgte im Zeitraum 1996-2001. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich HT (genaue Angaben hierzu fehlen). Bei 44 Patienten (10,9%) wurde eine ISC nach PBT erforderlich. Die durchschnittliche Dauer war 11,9 Wochen, die mediane Dauer 6 Wochen. Wahrscheinlich mussten 3 Patienten wegen Harnretention einer TURP unterzogen werden. Nach Meinung der Autoren ist die präoperative mittels TRUS generierte Prostata-Länge ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten einer intermittierenden Selbst-Katheterisation [Elshaikh et al., 2003].

**[Elshaikh et al., 2003] :
Inzidenz der
intermittierenden
Selbst-
Katheterisation**

Gejerman et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei einem Kollektiv von 50 Patienten nach 103-Palladium-PBT den Einfluss des postoperativen Prostataödems auf die urethrale Dosis im Zusammenhang mit dem Auftreten urethraler Nebenwirkungen. Da bei allen 50 Patienten die PBT als Kombinationstherapie mit EBRT durchgeführt worden ist, werden die Ergebnisse dieser Studie nicht weiter berücksichtigt [Gejerman et al., 2002].

**[Gejerman et al., 2002] :
nicht relevant wegen
expliziter PBT-EBRT-
Kombinations-
therapie**

Feigenberg et al. untersuchten an einer Kohorte von 219 Patienten retrospektiv anhand von Krankenakten den präventiven Einfluss von Celecoxib beim Auftreten postoperativer urethraler Nebenwirkungen. Behandlungszeitraum war 12.1997-11.2001. Es wurden nur die Krankenakten von 149 Patienten, bei denen ein postoperatives Dosimetrie-CT angefertigt wurde, ausgewertet. 29 Patienten erhielten Celecoxib eine Woche vor PBT (200mg pro Tag) bis meistens (75%) 3-5 Wochen nach PBT, wobei von diesen 7 Patienten zusätzlich HT und 11 Patienten zusätzlich EBRT erhielten. Die genaue Dauer der Celecoxib-medikation konnten Autoren retrospektiv nicht genau feststellen. Bei den 120 Patienten, die kein Celecoxib erhielten, haben 30 Patienten zusätzlich HT und 66 Patienten zusätzlich EBRT erhalten. Insgesamt kam es bei 14 Patienten (12%), die

**[Feigenberg et al., 2003]:
Einfluss von
Celecoxib beim
Auftreten
postoperativer
urethraler
Nebenwirkungen**

kein Celecoxib erhielten, zu einem Harnverhalt, der katheterisiert werden musste. Bei den Patienten mit Celecoxib kam es zu keiner postoperativen Katheterisation bzw. zu keiner Harnretention. Nach Meinung der Autoren resultiert der Gebrauch von Celecoxib in niedrigeren postoperativen Harnretentionsraten [Feigenberg et al., 2003].

Crook et al. untersuchten bei einem Kollektiv von 100 Männern nach PBT, ob das prospektive Messen des „transition zone index“ (TZ-Index) prädiktiv für das Auftreten von Harnretention oder den Schweregrad der Harnsymptome nach PBT ist. Behandlungszeitraum war 7.2000-1.2002. Hier gibt es sicher eine Überschneidung der Patienten mit den Patienten aus der anderen Crook-Arbeit [Crook et al., 2002a]. PBT wurde bei 90 Patienten als PBT-Monotherapie durchgeführt, bei 10 Patienten als EBRT-Kombinationstherapie. 26 Patienten haben zusätzlich HT bekommen. Ein IPPS-Score wurde vor PBT und 1, 3 und 6 Monate nach PBT erhoben. Alle Patienten haben 7 Tage vorher bis 3 Monate nach PBT einen Alpha-Blocker prophylaktisch bekommen. Nur ein Patient erhielt intra- und postoperativ Kortison wegen Implantationsproblemen. Nach 4 Wochen wurde ein MRI/CT-Fusion Postimplantationskontrolle durchgeführt. Bei 17 Patienten (17%) trat ein akuter Harnverhalt im postoperativen Verlauf auf. Der durchschnittliche IPSS betrug präoperativ 7,4, ein Monat nach PBT 17,3, drei Monate nach PBT 14,4 und nach 6 Monaten 11,3. Nach Meinung der Autoren ist der präoperative IPSS als einziger Faktor prädiktiv für den IPSS nach einem Monat und nach drei Monaten nach PBT. TZ-Index, präoperatives Prostatavolumen und HT-Zusatztherapie stehen in Wechselbeziehung und sind alle prädiktiv für das Auftreten akuter Harnretention in der univariaten Analyse, in der multivariaten Analyse ist der TZ-Index aber kein unabhängiger prognostischer Faktor [Crook et al., 2002c].

[Crook et al., 2002c] :
Auftreten von Harnretention in Abhängigkeit von „transition zone index“

Landis et al. untersuchten eine Ausgangskohorte von 61 Patienten mit PBT hinsichtlich Nebenwirkungen. Behandlungszeitraum war 1.1998-4.1998. Bei allen Patienten wurde präoperativ der AUA-Score erhoben. Das Follow-up ging von 31-35 Monaten. Bei 44 Patienten wurde präoperativ eine Uroflowmetrie durchgeführt. Ein Tag nach PBT wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Die Patienten wurden 1 Woche nach PBT telefonisch nach dem Bedarf einer Katheterisation interviewt, im weiteren Verlauf wurde dann monatlich telefonisch interviewt. 9 Patienten (15%) konnten nicht erreicht werden, die dann für eine Auswertung ausgeschlossen wurden, so dass 52 Patienten Basis für die Auswertung waren. 20 Patienten haben eine zusätzliche HT erhalten und 7 Patienten haben eine EBRT-Kombinations-

[Landis et al., 2002] :
AUA-Score und Harnretention nach PBT

therapie erhalten. 29 Patienten haben prophylaktisch einen Alpha-Blocker 7-10 Tage vor PBT erhalten. 21 von 52 Patienten haben eine Harnretention im postoperativen Verlauf entwickelt, meistens innerhalb der ersten 24 Std. nach PBT. Nach 2 Jahren waren alle Patienten ohne Harnretention, und zwar mit spontaner Heilung, so dass kein Patient eine chirurgische Intervention benötigte. Der mediane präoperative AUA-Score war 6 (0-25), der mediane postoperative (letztes Follow-up als Grundlage) betrug 8 (1-22). Nach Meinung der Autoren ist das Risiko einer postoperativen Harnretention und einer langfristigen Harn-Dysfunktion multifaktoriell und unzureichend definiert durch die bekannten klinischen Variablen [Landis et al., 2002].

Hoffelt et al. stellten bei einer Ausgangskohorte von 517 Patienten bei 5 Patienten (1%) postoperativ eine Epididymitis fest. Bei der Ausgangskohorte haben 222 Patienten (43%) zusätzlich EBRT zur PBT erhalten. Nebenwirkungen wurden anhand verschickter Patienten-Fragebögen (AUA- und RTOG-Kriterien) zum Zeitpunkt 1, 3, 6, 12 und 24 Monate bei der Ausgangskohorte von 517 Patienten ermittelt, wobei die Patienten nicht speziell zu Epididymitis befragt worden sind. Die Symptome der Epididymitis erschienen erstmalig bei den 5 Patienten nach 4, 7, 10, 150 und 300 Tagen. Von den 5 Patienten haben 3 PBT als 103-Palladium-Monotherapie erhalten und 2 von 5 Patienten haben eine EBRT-Kombinationstherapie mit 103-Palladium erhalten. Die Autoren schätzen die Epididymitis als seltene postoperative Komplikation nach PBT ein [Hoffelt et al., 2004].

**[Hoffelt et al., 2004]:
Epididymitis nach
PBT**

Hughes et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei einer Kohorte von 56 Patienten die Beziehung zwischen präoperativer histologischer Prostatitis und Nebenwirkungen im postoperativen Verlauf nach PBT. Ausgangskohorte waren 150 Patienten mit PBT als Mono- und als EBRT-Kombinationstherapie, von denen aber nur 56 Biopsien für einen Review durch einen Pathologen zur Verfügung standen. Aus der Arbeit ist nicht erkennbar, wie viele Patienten PBT als Mono- und wie viele PBT als EBRT-Kombinationstherapie erhielten. Die Patienten wurden mit mehreren Fragebögen (ein zusätzlicher separater Fragebogen über Prostatitis) angeschrieben. 1 Patient mit chronischer Prostatitis in der Vorgeschichte wurde ausgeschlossen. Angaben zur Länge des Follow-ups fehlen in der Arbeit. Von 55 Patienten entwickelten 8 Patienten postoperativ eine Harnretention, die eine Katheterisation für 2-8 Tage erforderlich machte. Nach Meinung der Autoren konnte keine Beziehung zwischen Entzündung in der präoperativen Biopsie und postoperativer Harnretention festgestellt werden. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine prätherapeutische

**[Hughes et al.,
2001] :
Auswirkung
präoperativer
histologischer
Prostatitis auf
Nebenwirkungen
nach PBT**

histologische Prostatitis keine Kontraindikation für eine PBT darstellt [Hughes et al., 2001].

Stone et al. untersuchten bei einer Kohorte von 419 Patienten, ob eine präoperative TURP Einfluss auf die Komplikationen nach PBT hat. Die Ausgangskohorte von 419 Patienten wurde in 2 Gruppen aufgeteilt: Gruppe (1) mit 376 Patienten ohne TURP in der Anamnese und Gruppe (2) mit 43 Patienten mit TURP in der Vorgeschichte. Das mediane Follow-up für Gruppe (1) betrug 12 Monate für Gruppe (2) 18 Monate. 44% der Patienten in Gruppe (1) erhielten eine zusätzliche HT, 46,5% in Gruppe (2). PBT wurde als Monotherapie ohne EBRT durchgeführt. Zusätzlich wurden Angaben zur Erektile Funktionen prospektiv erhoben. Kein Patient entwickelte eine Inkontinenz während der Follow-up-Phase. Bei 2 Patienten wurden aufgrund von Harndrangproblemen im postoperativen Verlauf eine milde oberflächliche Urethralnekrose festgestellt. Diese beiden Patienten hatten jeweils 2 TURPS präoperativ. Ein Patient mit präoperativer TURP entwickelte eine Harnretention, die spontan wieder verschwand. In der Gruppe (2) betrug die Potenzrate nach 2 Jahren 78%. Kein Patient entwickelte eine Proktitis. Genaue Angaben zum Behandlungszeitraum und zur Erhebung der Follow-up-Phase fehlen. Ob die Erhebung der Komplikationen nach PBT retrospektiv oder prospektiv durchgeführt wird, ist nicht ersichtlich [Stone et al., 2000b].

[Stone et al., 2000b] :
Einfluss einer präoperativen TURP auf Komplikationen nach PBT

Kang et al. untersuchten bei einer Kohorte von 139 Patienten akute urethrale Nebenwirkungen nach PBT und analysieren Einflussfaktoren. Ausgangskohorte sind 147 Patienten im Behandlungszeitraum 1997-1999. 8 Patienten wurden wegen fehlender Follow-up-Daten ausgeschlossen. Ein Postimplantations-CT wurde 14 Tage nach PBT angefertigt. Follow-up wurde nach 2-6 Wochen und danach alle 3-6 Monate erhoben. Urethrale Toxizität wurde prospektiv mittels modifizierter RTOG-Skala erhoben. Akute urethrale Nebenwirkung wurde definiert als Nebenwirkung, die sich im zeitlichen Verlauf von 6 Monaten nach EBRT oder PBT entwickelt. Das mediane Follow-up betrug 11 Monate. 63 Patienten erhielten PBT als Monotherapie, 76 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit EBRT und 55 Patienten erhielten zusätzlich HT. Insgesamt entwickelten 123 Patienten (88%) akute urethrale Nebenwirkungen: 33 Patienten (23%) Grad 1, 62 Patienten (45%) Grad 2 und 28 Patienten (20%) Grad 3. Die gesamte mediane Symptombdauer betrug 12 Monate. Grad 4 oder Grad 5 Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt. Nach Meinung der Autoren ist bei Patienten mit PBT als Monotherapie, bei Patienten mit einem Prostatavolumen > 30 ccm und bei Patienten mit einer größere

[Kang et al., 2001] :
akute urethrale Nebenwirkungen nach PBT und Analyse ihrer Einflussfaktoren

Anzahl implantierter Seeds die Inzidenz einer verlängerten Katherisationsphase erhöht [Kang et al., 2001].

Cesaretti et al. untersuchten bei einem Kollektiv von 172 Patienten urethrale Spätnebenwirkungen nach PBT. Ausgangskollektiv waren 385 Patienten im Behandlungszeitraum 6.1991-11.1998 mit 125-Jod-PBT. Nur bei einer Subgruppe von 172 standen ausreichend Informationen für diesen Review zur Verfügung: präoperativer IPSS, regelmäßiges Follow-up alle 3-6 Monate mit mindestens 4 IPSS-Scores für mind. 1 Jahr. 56 Patienten haben eine zusätzliche HT erhalten. Ein Postimplantations-CT wurde 1 Monat nach PBT angefertigt. Das mediane Follow-up war 41,5 Monate. Analog zur Definition eines PSA-Bounce (PSA-Erhöhung über den Nadir als Ausreißerwert) wurde ein IPPS-Ausreißer (5 Punkte oder mehr über den Nadir) als „late flare symptom“ definiert. Der durchschnittliche präoperative IPSS für die Kohorte war 7,5. Der durchschnittliche IPSS-Höchstwert war 19,4 und trat 0,1-25 (median 1,3) Monate nach PBT ein. Der durchschnittliche Nadir-Score war 6,7 und trat 1,6-61,6 (median 14,3) Monate nach PBT ein. Bei 61 von 172 Patienten (35,5%) trat ein „flare“ von 5 oder mehr Punkten im IPSS-Score auf. Der durchschnittliche IPSS-Ausreißer war 16,4 und trat median 23,9 Monate nach PBT auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb von 5 Jahren eine irritative Harnsymptomatik auftritt (quantifiziert durch den IPSS-„flare“), beträgt 47%. Nach Meinung der Autoren ist dies bei den meisten Patienten selbst-limitierend. Eindeutige prädiktive Faktoren für das Auftreten eines „flare“ konnten nicht gefunden werden, jüngere Patienten scheinen aber ein höheres Risiko zu haben [Cesaretti et al., 2003].

**[Cesaretti et al., 2003]:
urethrale
Spätnebenwirkungen
nach PBT**

Merrick et al. untersuchten in ihrer Arbeit den Effekt der HT auf die urethralen Nebenwirkungen nach PBT. Ausgangskollektiv sind 716 Patienten, die im Zeitraum 1.1998-8.2002 am Schiffler Cancer Center mit PBT behandelt worden sind. Allen Patienten wurde standardmäßig ein Alpha-Blocker verschrieben (2-3 Wochen vor PBT bis zur IPSS-Normalisierung im postoperativen Verlauf). 400 Patienten hatten keine HT, 227 Patienten erhielten eine zusätzliche HT. 409 Patienten haben eine zusätzliche EBRT als Kombinationstherapie erhalten. Ein IPSS-Score wurde präoperativ sowie nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44, und 50 Wochen postoperativ und dann im weiteren Verlauf nach 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 und 36 Monaten postoperativ erhoben. Die mediane IPSS-Score-Anzahl pro Patient betrug 18 (4-22 IPSS-Werte). Zusätzlich wurde die Notwendigkeit einer Katherisation sowie die Notwendigkeit einer TURP evaluiert. Das mediane Follow-up betrug 29 Monate. Bei 650 Patienten (91,2%) konnte der Katheter am Tag 0 (unmittelbar postoperativ) entfernt werden. Der

**[Merrick et al., 2004f]:
Effekt der HT auf
urethrale Neben-
wirkungen nach PBT**

durchschnittliche IPSS erreichte 2 Wochen nach PBT sein Maximum und ging auf Baselinewerte nach median 4 Monaten zurück. Bei 16 Patienten (2,2%) wurde eine TURP im postoperativen Verlauf notwendig. Nach Meinung der Autoren hat HT keinen statistischen Einfluss auf die kurzfristige oder verlängerte Katheterisationsphase oder den IPSS zum Zeitpunkt 18 Monate nach PBT. HT beeinflusst aber die Zeit bis zur IPSS-Normalisierung und die Notwendigkeit einer postoperativen chirurgischen Intervention [Merrick et al., 2004f].

Merrick et al. untersuchten in ihrer Publikation Dysurie nach PBT bei einem Ausgangskollektiv von 581 Patienten, die im Zeitraum 1.1998-12.2001 mit PBT behandelt worden sind. 546 Patienten mit mindestens 2 postoperativen Dysurie-Evaluationen wurden für die Evaluation berücksichtigt. Das mediane Follow-up betrug 27,0 Monate. Allen Patienten wurde standardmäßig ein Alpha-Blocker verschrieben (2 Wochen vor PBT bis zur IPSS-Normalisierung im postoperativen Verlauf). Außer gelegentlich entzündungshemmenden Medikamenten wurden keine anderen Medikamente wegen Dysurie verschrieben. 292 Patienten erhielten eine zusätzliche HT. 319 Patienten haben zusätzliche EBRT als PBT-Kombinationstherapie erhalten. Da bislang kein Instrument zur Validierung von Dysurie vorlag, wurden bei der Erhebung des IPSS-Score 2 Fragen zur Dysurie ergänzt. Der IPSS wurde prospektiv standardmäßig erhoben. Die Fragen zur Dysurie, die zusätzlich zum IPSS abgefragt werden sollten, wurden bis 7.2001 nicht systematisch als Ergänzung zum IPSS erhoben. Weiterführende Angaben, welche Auswirkungen dieser methodische Fehler hat, sowie Angaben zur Erhebung des IPSS im postoperativen Follow-up (Intervall, Häufigkeit) werden in der Publikation nicht gemacht. Durchschnittlich 3,7 Fragebögen zur Dysurie (Range von 2-14) wurden pro Patient erhoben. Nach PBT musste bei 4 Patienten eine TURP durchgeführt werden und bei 4 Patienten eine Dilatation wegen einer Striktur. Einen Monat nach PBT haben 52% aller Patienten Dysurie, dies ist der Höchstwert der Dysurie-Inzidenz. Im weiteren zeitlichen Verlauf (nach einem Monat) ist die Dysurie rückläufig und geht nach 45 Monaten gegen 0. Die Inzidenz einer Alpha-Blocker-Therapie nach einem Jahr beträgt 36% (nach 2 Jahren 31%, nach 3 Jahren 27% und nach 4 Jahren 20%). Nach Meinung der Autoren sind Isotopenwahl, zusätzliche EBRT, zusätzliche HT, D90 und die urethrale Dosis nicht prädiktiv für Dysurie [Merrick et al., 2003b].

*[Merrick et al.,
2003b]:
Dysurie nach PBT*

Merrick et al. untersuchten urethrale Nebenwirkungen nach PBT und deren Einflussfaktoren bei einer Ausgangskohorte von 170 Patienten ohne TURP in der Anamnese. Behandlungszeitraum war 12.1997-4.1999. 97 Patienten haben EBRT als PBT-Kombinationstherapie erhalten, 80 Patienten haben

*[Merrick et al.,
2000c]:
urethrale Neben-
wirkungen nach PBT
und ihre Einfluss-
faktoren*

zusätzlich HT erhalten. Allen Patienten wurde standardmäßig ein Alpha-Blocker verschrieben (2-3 Wochen vor PBT bis zur IPSS-Normalisierung im postoperativen Verlauf). Präoperativ wurde ein IPSS-Score bestimmt. Postoperativ standen insgesamt 1922 IPSS-Scores zur Verfügung (pro Patient durchschnittlich 11,2), wobei aufgrund der Erhebung der IPSS-Scores für unterschiedliche Analysen teilweise die Daten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden. Das mediane Follow-up für die IPSS-Werte betrug 37,3 Wochen. Bei 150 Patienten (88,2%) wurde der Katheter am Tag der PBT entfernt. Nur bei einem Patient war 5 Tage nach PBT noch ein Katheter erforderlich, so dass nach 5 Tagen postoperativ 99,4% der Patienten katheterfrei waren. Bei 2 Patienten war postoperativ eine TURP erforderlich. Kein Patient entwickelte postoperativ eine Strikture oder eine Inkontinenz. Der durchschnittliche IPSS hatte nach 2 Wochen sein Maximum und kehrte im Durchschnitt nach 13 Wochen und im Median nach 6 Wochen auf Ausgangswerte zurück [Merrick et al., 2000c].

Merrick et al. untersuchten in ihrer Publikation Einflussfaktoren für das Entstehen von Strikturen nach PBT bei einer Ausgangskohorte von 425 Patienten. Behandlungszeitraum war 4.1995-10.1999. Ein Teil der Patienten (55%) erhielt EBRT als PBT-Kombinationstherapie, ein Teil der Patienten (38%) erhielt zusätzlich HT zur PBT. Nach PBT entwickelten 13 Patienten (3%) eine PBT-induzierte urethrale Strikture, davon hatten 10 Patienten PBT als EBRT-Kombinationstherapie erhalten. Die Strikture trat nach median 26,6 Monaten auf und erforderte eine Dilatation und / oder eine transurethrale Inzision. Das mediane Follow-up bei den Patienten mit Strikture betrug 43,3 Monate. Bei 9 von 13 Patienten mit Strikture stand ein Postimplantations-CT, das unmittelbar nach PBT durchgeführt wurde zur Verfügung. Den 13 Patienten mit Strikture wurden 35 Patienten ohne Strikture mit ähnlichen Ausgangsvariablen als matched Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Wahrscheinlichkeit nach PBT eine Strikture zu bekommen betrug 5,3% innerhalb von 5 Jahren. Nach Meinung der Autoren beeinflussen zahlreiche dosimetrische Faktoren sowie die Dauer einer zusätzlichen HT die Entwicklung einer Strikture [Merrick et al., 2002i].

**[Merrick et al., 2002i]:
Einflussfaktoren für
das Entstehen von
Strikturen nach PBT**

Merrick et al. untersuchten in ihrer Publikation bei einer Ausgangskohorte von 27 Patienten den Effekt der TURP auf die urethrale Funktion nach PBT. Bei 27 Patienten wurde prä- und / oder postoperativ nach PBT eine TURP durchgeführt. PBT-Behandlungszeitraum war 5.1997-1.2001. Bei einem Patient mit zusätzlicher HT und EBRT-Kombinationstherapie und mehreren postoperativen TURP's war eine dauerhafte

**[Merrick et al.,
2004b]:
Effekt der TURP auf
die urethrale Funk-
tion nach PBT**

Katheterisation erforderlich, dieser Patient wurde von der Analyse ausgeschlossen. Von den verbleibenden 26 Patienten hatten 13 eine präoperative TURP, 11 Patienten hatten eine oder mehrere postoperative TURP's und 2 Patienten hatten prä- und postoperative TURP's. 12 Patienten erhielten eine EBRT-Kombinationstherapie, 13 Patienten erhielten eine zusätzliche HT. Jedem Patienten wurde einmalig ein Patientenfragebogen (EPIC und IPSS) zugeschickt zum Zeitpunkt der Studierhebung. Als Baselinewert stand nur ein präoperativ erhobener IPSS zur Verfügung aber kein EPIC, deshalb wurde hier zwei Vergleichskollektive gewählt (51 Patienten mit neu diagnostiziertem Prostata-Ca ohne bisherige Therapie und 195 Patienten mit PBT ohne TURP). Das mediane Follow-up für die 26 Patienten betrug 39,8 Monate. Nach Meinung der Autoren führt eine TURP zu einer verminderten Lebensqualität hinsichtlich Urinieren nach PBT. Dabei haben Patienten mit präoperativer TURP eine Lebensqualität die annähernd der von Patienten ohne TURP entspricht. Hingegen haben Patienten mit postoperativer und besonders Patienten mit prä- und postoperativer TURP eine signifikant schlechtere Lebensqualität hinsichtlich Urinieren. Nach Ansicht der Autoren sollte eine postoperative Indikation zur TURP mit äußerster Vorsicht gestellt werden, da viele Patienten mit postoperativer Harnobstruktion eventuell wieder spontan urinieren können [Merrick et al., 2004b].

Merrick et al. untersuchen in ihrer Publikation bei einer Ausgangskohorte von 225 Patienten mittels validierter Patientenfragebögen (EPIC, IPSS) die langfristige Harnfunktion nach PBT. Behandlungszeitraum war 4.1995-3.1998. 205 Patienten wurden einmalig postoperativ mittels Fragebögen angeschrieben, 195 Patienten (95,1%) schickten ihren Fragebogen zurück. 147 Patienten haben eine zusätzliche HT erhalten, 80 Patienten haben eine EBRT-Kombinationstherapie erhalten. Das mediane Follow-up betrug 64 Monate. Die Ergebnisse der Umfrage wurden in Bezug zu klinischen Baselinecharakteristika gesetzt. Als Vergleichsgruppe wurden 51 Patienten mit neu diagnostiziertem Prostata-Ca herangezogen wegen fehlender Baselinecharakteristika bei den 195 Patienten. Nach Meinung der Autoren wurden keine signifikanten Unterschiede in der langfristigen Gesamt-Harnfunktions-Lebensqualität gefunden, wenn PBT-Patienten mit Patienten, bei denen gerade ein Prostata-Ca diagnostiziert worden ist, verglichen wurden [Merrick et al., 2003e].

**[Merrick et al., 2003e]:
langfristige Harnfunktion nach PBT**

Ippolito et al. schildern anhand einer retrospektiv ausgewerteten, kleinen Fallserie die Bedeutung einer Volumenabschätzung der Prostata mittels transrektalem Ultraschall für eine präzise Seed-Ablage und Isodosen-

**[Ippolito et al., 2002]:
urethrale Nebenwirkungen nach PBT**

Verteilung. Von 17 behandelten Patienten hätten vier (23,5%) Symptome eines Harnverhalts entwickelt, bei zwei dieser Patienten (11,8%) habe in der Folge eine TURP zur Beseitigung der Miktionsstörungen durchgeführt werden müssen [Ippolito et al., 2002].

Mallick et al. berichten anhand einer retrospektiven Fallserie von 50 Patienten über die Häufigkeit akuter urethraler Nebenwirkungen nach PBT. 38 Patienten (76%) entwickelten nach PBT leicht oder mäßig ausgeprägte Miktionschwierigkeiten, welche postoperativ nach einem und nach drei Monaten, nicht mehr jedoch nach sechs Monaten nachweisbar waren; Risikofaktoren hierfür stellten ein initialer IPSS > 8 Punkte, eine Einnahme von α -Adrenozeptorantagonisten und höhere Mittelwerte für D90, D95, V100, V150 und V200 dar. Eine α -Adjustierung wurde im Hinblick auf die Vielzahl potentieller, überprüfter Risikofaktoren trotz multiplen Testens nicht durchgeführt [Mallick et al., 2002].

**[Mallick et al., 2002]:
Miktionschwierigkeiten nach PBT und Risikofaktoren**

Audit / Monitoring

Han et al. befragen im Zeitraum 8.1999-2.2000 ein Kollektiv von 160 Patienten, das im Jahr 1997 mit PBT behandelt worden ist, mit einem selbst erstellten Fragebogen zu innerhalb des ersten Jahres nach Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen. Bei 95% der Patienten wurde der Eingriff ambulant durchgeführt, 36 Patienten (24,5%) erhielten eine Kombinationstherapie aus EBRT und PBT. 147 Patienten haben den Fragebogen beantwortet [Han et al., 2001b]:

**[Han et al., 2001b]:
Nebenwirkung innerhalb des ersten Jahres nach PBT**

- 8 Patienten (5%) erhielten mussten innerhalb von 30 Tagen nach Therapie stationär aufgenommen werden (für 2 Tage im Durchschnitt) als Folge der PBT
- 56 Patienten (38%) wurden außerplanmäßig ambulant ärztlich behandelt (z.T. Mehrfachnennungen;): 51 wegen Harnobstruktion, 4 wegen rektaler Blutungen, 2 wegen Hämaturie, 2 wegen Dysurie, 2 wegen Infektion, 1 wegen perinealem Ausschlag (50 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation)
- 47 Patienten (32%) mit Katheterisation zu irgendeinem Zeitpunkt nach Implantation (42 Patienten (38%) mit PBT als Mono- und 5 Patienten (14%) mit EBRT als Kombinationstherapie)

Jones et al. untersuchten in ihrer Arbeit, ob hohe Strahlendosen aufgrund von Dosisinhomogenitäten innerhalb der Prostata mit posttherapeutischen Harn- oder Rektumproblemen korrelieren. Ab 7.2000 wurden 82 Patienten von einer geplanten Kohorte von 380 Patienten wegen Prostata-Ca zu einer Therapie mit I-125 oder 103-Palladium randomisiert. Zur Dosimetrieberechnung von V100, V200 und

**[Jones et al., 2002] :
Korrelation von Dosisinhomogenitäten innerhalb der Prostata mit posttherapeutischen Harn- oder Rektumproblemen**

V300 wurden 2-4 Stunden nach Seed-Implantation ein CT angefertigt. Therapiebezogene Nebenwirkungen wurden mittels verschickter Fragebögen, modifiziert nach RTOG-Kriterien zu Rektum- und Inkontinenz-Nebenwirkungen, nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten erfasst. 81 Patienten wurden ausgewertet (1 Patient wurde ausgeschlossen, 10% der Follow-up-Werte sind anscheinend verloren gegangen aufgrund von Lücken beim Follow-up-Prozess, nähere Angaben zur Datenqualität und auch nähere Angaben zum Patientenkollektiv wie beispielsweise medianes Follow-up fehlen). Konkrete Angaben in welcher Häufigkeit welche Nebenwirkungen bei welchen Patienten aufgetreten sind, werden in dieser Arbeit nicht gemacht, da es in erster Linie um den dosimetrischen Aspekt als Ursache für das Auftreten von Nebenwirkungen geht. Nach Meinung der Autoren konnte lediglich bei Beschränkung auf die akuten Harnsymptomen (Änderung des AUA-Score 1 Monat nach Seed-Implantation) ein gewisse Beeinflussung durch höhere Strahlendosen (V300) gezeigt werden. Eine Korrelation zu urethralen oder rektalen Nebenwirkungserkrankungen in Abhängigkeit von hohen Strahlendosen wurde nicht festgestellt [Jones et al., 2002].

Talcott et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei einer Stichprobe von 167 Patienten Spät-Nebenwirkungen nach PBT mittels Fragebögen (einmalig zum Zeitpunkt 1997), die vor 1994 mit PBT therapiert wurden und ein Follow-up von mind. 33 Monaten hatten. Eine Rückmeldung kam von 105 Patienten, wobei 72 Patienten PBT als Mono- und 33 Patienten PBT als Kombinationstherapie mit EBRT erhalten haben. Das mediane Follow-up betrug 5,2 Jahre. Das mediane Alter der Patienten betrug 69,7 Jahre bei Therapie und 74,8 Jahre zum Zeitpunkt der Umfrage. Eine Baseline-Dokumentation der Symptome vor Therapie wurde nicht erhoben. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den 72 Patienten mit PBT als Monotherapie zum Zeitpunkt der Umfrage angegeben:

- urethrale Inkontinenz (allgemein) 40%
- urethrale Inkontinenz (täglich) 10%
- urethrale Inkontinenz (mehr als tröpfchenweise) 13%
- urethrale Inkontinenz (anhand Pad-Verbrauch in der letzten Woche) 18%

[Talcott et al., 2001]

Wust et al. untersuchten retrospektiv ein Kollektiv von 174 Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen, um prädiktive klinische oder dosimetrische Einflussfaktoren zu finden, die Grundlage für eine Verbesserung der Implantationstechnik sein könnten. Behandlungszeitraum mit 125-Jod-PBT war von 6.1999-9.2001. Von den 174 Patienten haben 140 Patienten PBT als Mono- und 34 Patienten als EBRT-Kombinationstherapie

[Talcott et al., 2001] :
Spät-Neben-
wirkungen nach PBT

[Wust et al., 2004] :
prädiktive, klinische
oder dosimetrische
Einflussfaktoren für
das Auftreten von
Nebenwirkungen

erhalten. Bei 58 von 174 Patienten (33%) wurde zusätzlich eine HT durchgeführt, bei 114 von 174 Patienten (66%) wurde ein Postimplantations-CT gemacht. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 9 Monate. Anhand eines nicht validierten Fragebogens mit einem Score von 0-4 wurden die Patienten retrospektiv in 2002 hinsichtlich Nebenwirkungen und Lebensqualität befragt über drei verschiedenen Zeitpunkten (vor Implantation, 4-6 Wochen nach Implantation und nach mehr als 3 Monaten). Anscheinend wurden die Patienten einmalig angeschrieben, um dann zum einmaligen Zeitpunkt des Anschreibens retrospektiv über 3 verschiedenen Zeitpunkte (vorher, 4-6 Wochen nach PBT und nach mehr als 3 Monaten nach PBT) ihre Situation einzuschätzen. Von 174 Patienten haben 145 (83%) ihren Fragebogen zurückgeschickt. Die folgenden Nebenwirkungen bei den 140 Patienten mit PBT als Monotherapie werden im Text angegeben (sind aber nicht aus den Fragebögen ableitbar):

- 16 Patienten (14%) benötigten einen Blasenkatheter (postoperativ)
- 9 Patienten (8%) hatten eine manifeste urethrale Obstruktion (postoperativ)
- 2 Patienten (2%) brauchten eine urethrale Intervention (Stent oder Inzision) (postoperativ)
- 7 Patienten (6%) brauchten 4-6 Wochen nach PBT einen Katheter
- 3 Patienten (3%) brauchten 4-6 Wochen nach PBT zusätzlich zum Katheter eine zusätzliche Intervention zur Beseitigung der Obstruktion

30% der Patienten mit PBT als Monotherapie haben einen Abfall ihrer Potenz bemerkt (mit einem Unterschieds-Grad von 2-4). Anhand der dosimetrischen Auswertungen in Relation zu den Nebenwirkungen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass im Sinne einer Verfahrensoptimierung die Dosis-homogenität verbessert werden sollte, und zwar durch Reduktion der D50 und eventuell auch durch Reduktion der Aktivität pro Seed [Wust et al., 2004].

Querschnittsstudie / Survey

Benoit et al. untersuchten ein Medicare-Versicherten-Kollektiv von 2124 Patienten, das sich 1991 einer Brachytherapie unterzogen hatte und überprüften mögliche Komplikationen anhand der abgerechneten Leistungsansprüche der Versicherten für die Jahre 1991-1993, so dass das minimale Follow-up 24 und das maximale Follow-up 36 Monate war. Weil Abrechnungsdaten und keine klinischen Informationen als Datengrundlage herangezogen wurden, sind Kausalitäten zwischen den hier erhobenen Erkrankungen im zeitlichen Verlauf nach PBT nur eingeschränkt als Folge der PBT-Therapie zu interpretieren. Zur verwendeten Technik der PBT

**[Benoit et al., 2000b]:
mögliche Kompli-
kationen anhand
abgerechneter
Leistungsansprüche**

(beispielsweise PBT als Mono- oder Kombinationstherapie mit EBRT) finden sich keine Angaben [Benoit et al., 2000b]:

- operative Korrektur einer Blasenobstruktion 176 Männer (8,3%)
- transurethrale Resektion der Prostata 141 Männer (6,6%)
- transurethrale Resektion des Blasenhals 16 Männer (0,85)
- transurethrale Inzision der Prostata 7 Männer (0,3%)
- Ballon-Dilatation der prostatistischen Urethra 12 Männer (0,6%)
- künstlicher urethraler Sphinkter bei 4 Männern (0,2%)
- Inkontinenz / Kontinenzprobleme bei 140 Männern (6,6%)

Review

Merrick et al. berichten in ihrem allgemein gefassten narrativen Review (keine systematische Literaturrecherche) zur PBT unter anderem über Nebenwirkungen der PBT:

- irritative / obstruktive mit akuter Harnretention nach PBT kann in einer Häufigkeit von 2-22% auftreten
- der IPSS kann im zeitlichen Verlauf durch prophylaktische und / oder therapeutische Alpha-Blocker Medikation beeinflusst werden
- die Korrelation zwischen Prostata-Bestrahlungsdosis und urethralen Nebenwirkungen ist kontrovers
- der TZI (transition zone index) korreliert mit PBT induzierten urethralen Nebenwirkungen
- 5-Jahresrisiko für urethrale Strikturen liegt bei 5-12%

[Merrick et al., 2003h].

**[Merrick et al., 2003h]:
urethrale
Nebenwirkungen
nach PBT und ihre
Einflussfaktoren**

Merrick et al. untersuchten in ihrem narrativen Review die Toxizität der PBT, differenziert nach urethralen, rektalen und sexuellen Nebenwirkungen. Fast alle Patienten entwickeln eine obstruktiv-irritative Harnsymptomatik nach PBT, bei 2-22% aller Patienten tritt nach der Implantation eine akute Harnretention auf. Im Durchschnitt erreicht der IPSS 2 Wochen nach Implantation sein Maximum, ein Abfall auf den Ausgangswert erfolgt im Median nach 6 Wochen und im Durchschnitt nach 13 Wochen. Zur Angabe wie hoch die Inzidenz urethraler Strikturen nach PBT ist, gibt es wenige Daten [Merrick et al., 2001h].

**[Merrick et al., 2001h]:
Toxizität der PBT**

Potters berichtet in seinem narrativen Review unter anderem über Komplikationen nach PBT, die in urethrale, rektale und sexuelle Nebenwirkungen differenziert werden. In der unmittelbar postoperativen Phase nach PBT tritt oft Dysurie, eine Änderung der Harnfrequenz und Hämaturie auf. Die Entzündung der Prostata und des Umgebungsgewebes kann

**[Potters, 2003b] :
Komplikationen nach
PBT**

zu einer Abschwächung des Harnstrahls bis hin zum Harnverhalt führen, der eine Katheterisation erforderlich machen kann. Subakute Harnnebenwirkungen entwickeln sich 1-2 Wochen nach Implantation mit einem Maximum nach 4-6 Wochen. Diese dauern meist 6-12 Wochen an und verschwinden im zeitlichen Verlauf wieder, wobei diese Nebenwirkungen sich gut mit Alpha-Blockern therapeutisch beeinflussen lassen. Das Risiko für einen akuten Harnverhalt kann durch die prätherapeutische Größe der Prostata und durch das Ausmaß bereits vor Therapie bestehender Symptome (Prä-Implantations-Score) beeinflusst werden. Chronische Harnnebenwirkungen können nach 6 Monaten auftreten. Hierzu zählen Veränderung der Harnfrequenz, Inkontinenz, urethrale Strikturen und urethrale Nekrosen [Potters, 2003b].

Stone und Stock beschäftigen sich in ihrem narrativen Review mit den Nebenwirkungen nach PBT. Ein akute Veränderung der urethralen Funktion tritt fast immer (100%) 1 Monat nach PBT auf, geht aber bei den meisten Patienten (90%) innerhalb von 12 Monaten wieder auf Ausgangswerte zurück. Harnretention nach PBT tritt in einer Spannweite von 1,5-22% auf, eine Postimplantations-TURP aufgrund obstruktiver Symptome oder persistierender Harnretention wird in einer Spannweite von 0-8,3% erforderlich. Harn-Inkontinenz tritt (ohne prätherapeutische TURP) in einer Spannweite von 0-19% auf [Stone und Stock, 2002a].

**[Stone und Stock,,
2002a]:
Nebenwirkungen
nach PBT**

In der narrativen Übersichtsarbeit von Chauveinc et al. zur PBT beim Prostatakarzinom werden Fragen der diagnostischen Abklärung und Indikationsstellung erörtert und in diesem Zusammenhang auch auf potentielle Nebenwirkungen eingegangen. Mit Verweis auf eine Arbeit von Ragde et al. [1997] wird die Häufigkeit einer Urininkontinenz nach PBT auf 12,5% geschätzt, wenn der PBT eine TURP vorhergegangen sei. Mit Verweis auf eine Publikation von Terk et al. [1998] wird auf die Bedeutung anhand des IPSS objektiverbarer präoperativer Miktionschwierigkeiten für urethrale Nebenwirkungen nach PBT bis hin zum Harnverhalt hingewiesen [Chauveinc et al., 2002b].

**[Chauveinc et al.,
2002b] :**
**Zitat von Angaben
zur Häufigkeit einer
Urininkontinenz nach
PBT bei
vorhergehender
TURP**

Zusammenfassung der urethralen Nebenwirkungen

In der unmittelbar postoperativen Phase nach PBT können Dysurie, eine Änderung der Harnfrequenz und Hämaturie auftreten. Die Entzündung der Prostata und des Umgebungsgewebes können zu einer Abschwächung des Harnstrahls bis hin zum Harnverhalt führen, der eine Katheterisation erforderlich machen kann. Die Mehrheit der Patienten entwickelt diese obstruktiv-irritative Harnsymptomatik im postoperativen Verlauf

**Dysurie, Änderung
der Harnfrequenz
und Hämaturie in der
unmittelbar
postoperativen
Phase**

nach PBT, wobei diese bei den meisten Patienten innerhalb von 12 Monaten vollständig rückläufig zu sein scheint. Harnnebenwirkungen werden in den Publikationen oft mit Alpha-Blockern therapeutisch beeinflusst.

Problematisch bei der Interpretation der Studienergebnisse ist der technische Fortschritt des Verfahrens der PBT, der in den letzten Jahren zu immer weiteren Modifikationen beim Verfahren der PBT geführt hat. Modernere Verfahren der PBT führen zu besseren dosimetrischen Outcome-Parametern und haben so tendenziell einen günstigeren Einfluss auf die Entstehung und die Entwicklung von Nebenwirkungen nach PBT als technisch ältere Verfahrensanwendungen der PBT. Die dargestellten Studien beziehen sich überwiegend auf Verfahrensanwendungen, die in der Zwischenzeit weiter hinsichtlich dosimetrischer Outcomeparameter optimiert worden sind. Deshalb sind die Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar auf den heutigen Stand der Verfahrenstechnik. Dieser Effekt wird noch ausgeprägter bei Studien, die ein längeres Follow-up zur Erhebung von Spätkomplikationen nach PBT aufweisen. Da aber bei Erhebungen von Strahlentherapie-Nebenwirkungen, die oft erst mit zeitlicher Latenz auftreten, längere Follow-up-Zeiträume unabdingbar sind, können solche Studien zwangsläufig nur mit Techniken durchgeführt worden sein, die in der Zwischenzeit eine erhebliche technische Verfahrensmodifikation erfahren haben. Auf der anderen Seite können Studien, die auf Erhebungen mit aktuellen technischen Verfahrensmodifikationen aufgebaut sind, zwangsläufig keine langen Follow-up-Zeiträume produzieren, ohne technisch wieder überholt zu werden. Der technische Fortschritt wird auch bei den Einschlusskriterien für eine PBT deutlich, da auch Patienten mit erhöhtem Risikoprofil, z.B. TURP in der Vorgeschichte oder erhöhtes präoperatives Prostatavolumen inzwischen eher mit PBT aufgrund verbesserter dosimetrischer Modifikationen therapiert werden.

Ein weiterer Punkt, der die Interpretation der Studienergebnisse erschwert, liegt in der Heterogenität der Patientenkollektive. Bei vielen Studien sind die Patientenkollektive meist sehr heterogen hinsichtlich der angewandten Therapie, da die Patienten oft nicht nur PBT als Monotherapie erhalten haben, sondern neben der PBT mit zusätzlicher HT und / oder EBRT-Kombinationstherapie behandelt worden sind. Dies erschwert die Interpretation, welche Wirkung isoliert der PBT hinsichtlich der Nebenwirkungen zuzuschreiben ist. In vielen Studien erfolgte keine exakte Trennung diesbezüglich, es wird nur teilweise in univariaten und / oder multivariaten Analysen untersucht, ob HT und / oder EBRT Einflussfaktoren für das Auftreten von den jeweils untersuchten Nebenwirkungen waren.

Verfahrensmodifikation der PBT mit besseren dosimetrischen Outcome-Parametern

Auftreten von Strahlentherapie-nebenwirkungen mit zeitlicher Latenz

Heterogenität der Patientenkollektive

keine exakte Trennung zwischen PBT-Monotherapie und Kombinations-therapien mit HT und/oder EBRT

Dieses wiederum ist aber auch nur von begrenzter Aussagekraft, da die Indikationen für HT und für EBRT in der Regel von präoperativen Patienten-Prognosefaktoren abhängen. Patienten, die eine EBRT-Kombinationstherapie erhalten, haben in der Regel ein erhöhtes Ausgangsrisikoprofil als Patienten, die PBT als Monotherapie erhalten.

Ein weiteres Problem bei der Beurteilung der Studienergebnisse ist die heterogene Verschreibung von Medikamenten (Alpha-Blocker, Antibiotika, Kortison). Teilweise wurden in den Studien prophylaktisch und / oder therapeutisch Alpha-Blocker verschrieben, um brachytherapeutisch-induzierte urethrale Symptome günstig zu beeinflussen. Teilweise wurden Kortison und oder Antibiotika verschrieben, um die postoperative Phase günstig zu beeinflussen. Da dies aber oft nicht einheitlich innerhalb der Kohorten durchgeführt wurde und / oder nicht einheitlich zwischen verschiedenen Kohorten durchgeführt wurde, sind isolierte Aussagen hinsichtlich des Einflusses der PBT auf die Harnfunktion nur bedingt ableitbar.

In der gesichteten Literatur fanden sich keine Studien, welche gesicherte Aussagen zur Inzidenz von urethralen Komplikationen nach PBT gestatten würden, da die Studienergebnisse bei kritischer Bewertung methodischer Mängel nicht als hinreichend valide angesehen werden können. Es kann lediglich die Bandbreite mit unterschiedlichen Ausprägungen der urethralen Nebenwirkungen nach PBT als Übersicht dargestellt werden.

***heterogene
Verschreibung von
Medikamenten***

***Keine gesicherten
Angaben über
Inzidenzen von
urethralen
Nebenwirkungen
nach PBT möglich***

8.1.4 Erektile Dysfunktion

Mit zunehmender zeitlicher Latenzphase nach PBT kommt es als Folge der Strahlenwirkung zu einer Beeinträchtigung der sexuellen Funktion.

Die folgenden Publikationen werden zusammenfassend unter Berücksichtigung ihrer Evidenzklassifizierung dargestellt:

- [Albert et al., 2003]: Late genitourinary and gastrointestinal toxicity after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with or without neoadjuvant external beam radiation therapy
- [Benoit et al., 2000]: Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population
- [Bladou et al., 2003]: Troubles sexuels apres curietherapie par implants permanents d'I-125 dans le cancer localise de prostate
- [Davison et al., 2004]: Preferences for sexual information resources in patients treated for early-stage prostate cancer with either radical prostatectomy or brachytherapy
- [Grills et al., 2004]: High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds
- [Henderson et al., 2004]: Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review
- [Hollenbeck et al., 2002]: Neoadjuvant hormonal therapy and older age are associated with adverse sexual health-related quality-of-life outcome after prostate brachytherapy
- [Hollenbeck et al., 2004]: Sexual health recovery after prostatectomy, external radiation, or brachytherapy for early stage prostate cancer
- [Incrocci, 2002]: Brachytherapy of prostate cancer and sexual dysfunction
- [Incrocci et al., 2002]: Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review
- [Incrocci, 2003]: Seksuele disfuncties na radiotherapie voor het prostaatacarcinoom
- [Kao et al., 2002]: Sexual functioning after treatment for early stage prostate cancer
- [Merrick et al., 2001]: A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction
- [Merrick et al. 2002d], Erectile function after permanent prostate brachytherapy
- [Merrick et al., 2003]: Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland
- [Merrick et al., 2001]: Permanent prostate brachytherapy: Acute and late toxicity
- [Merrick und Butler, 2003]: The dosimetry of brachytherapy-induced erectile dysfunction
- [Montorsi et al., 2001]: Counselling the patient with prostate cancer about treatment-related erectile dysfunction
- [Mulhall, 2001]: Minimizing radiation-induced erectile dysfunction
- [Mydlo und Lebed, 2004]: Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men?
- [Potters, 2003]: Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer

- [Potters et al., 2001]: Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer
- [Raina et al., 2003]: Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate
- [Robinson et al., 2002]: Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma
- [Sanchez-Ortiz et al., 2000]: Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer
- [Schover et al., 2002]: Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma
- [Stipetich et al., 2002]: Nursing assessment of sexual function following permanent prostate brachytherapy for patients with early-stage prostate cancer
- [Stock et al., 2001]: Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer
- [Stone und Stock, 2002]: Complications following permanent prostate brachytherapy
- [Talcott et al., 2001]: Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated
- [Telöken, 2001]: Management of erectile dysfunction secondary to treatment for localized prostate cancer
- [Valicenti et al., 2002]: Longitudinal comparison of sexual function after 3-dimensional conformal radiation therapy or prostate brachytherapy
- [Wright et al., 2004]: Localization of neurovascular bundles on pelvic CT and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in erectile dysfunction after prostate brachytherapy

Systematische Übersichtsarbeiten

Robinson et al. untersuchen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, die auf einer Literaturrecherche bis 12.2001 aufbaut, die Raten erektiler Dysfunktion nach Therapie des lokalisierten Prostata-Ca. Insgesamt wurden 1475 Artikel nach der Literaturrecherche gescreent, nur 54 Artikel erfüllten die Einschlusskriterien der Autoren und wurden mittels einfacher logistischer Regressions-Analyse zusammengeführt. Die Wahrscheinlichkeit der Erhaltung der erektilen Funktion zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Therapie wird nach PBT-Monotherapie von den Autoren mit 76% angegeben, nach PBT-EBRT-Kombinationstherapie mit 60%, nach EBRT mit 55%, nach nervschonender RP mit 34%, nach Standard-RP mit 25% und nach Kryotherapie mit 13%. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 5 Studien zur PBT als Monotherapie ausgewertet. Berücksichtigt werden muss dabei, dass bei diesen PBT-Studien, dass Follow-up immer kleiner als 2 Jahre war, was die Interpretation der Ergebnisse erheblich einschränkt [Robinson et al., 2002].

**[Robinson et al., 2002]:
Inzidenz erektiler
Dysfunktion nach
Therapie des
lokalisierten
Prostata-Ca**

Kohortenstudien-prospektiv

Albert et al. untersuchten ein Kollektiv von 201 Patienten mit einem medianen Follow-up von 2,8 Jahren auf rektale Blutungen, urethrale Dysfunktionen und Potenzprobleme nach MRT-geführter PBT. Eine Subgruppe von 151 Patienten erhielt

**[Albert et al., 2003]:
Verschlechterung
der erektilen
Funktion**

PBT als Monotherapie: es wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung berechnet, dass innerhalb von 4 Jahren nach Therapiebeginn 82% dieser Patienten eine Verschlechterung ihrer erektilen Funktion erreicht. Als Grundlage diente eine nicht-standardisierte Befragung des Patienten [Albert et al., 2003].

Grills et al. verglichen die Toxizitätsunterschiede zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie bei einem Patientenkollektiv von 149 Patienten mit einem medianen Follow-up von 35 Monate, wobei die Patienten selber zwischen LDR- und HDR- als Monotherapieoption wählen konnten: 65 Patienten wurden mit HDR- (192-Iridium unter TRUS, 38 Gy Gesamtdosis fraktioniert in 9,5 Gy 2 Mal täglich über 2 Tage). und 84 Patienten mit LDR-Brachytherapie (103-Palladium, 120 Gy vorgeschriebene Strahlendosis) behandelt. 54 Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie (22 Patienten bei der HDR-Gruppe (34%) und 32 Patienten bei der LDR-Gruppe (38%)). Sexuelle Potenz wurde definiert als Erektionsfähigkeit für eine vaginale Penetration und wurde nur bei den Patienten erhoben, bei denen der prätherapeutische Potenzstatus bekannt war und die keine HT erhielten: 32 Patienten mit HDR und 35 Patienten mit LDR wurden evaluiert, die 3-Jahres-Impotenzrate betrug bei der LDR-Gruppe 45% und bei der HDR-Gruppe 16% ($p=0,062$) [Grills et al, 2004].

[Grills et al, 2004] :
Vergleich der
Impotenzraten
zwischen LDR- und
HDR-Brachytherapie

Stock et al. untersuchten bei einer Ausgangskohorte von 416 Patienten die Potenzfunktion nach PBT. Behandlungszeitraum war 10.1990-9.1998 mit PBT ohne EBRT. Das mediane Follow-up betrug 2,6 Jahre. 169 Patienten (41%) haben zusätzlich HT erhalten. Die erektile Funktion wurde mittels Scoring-System (0-3; mit 0=keine Erektion und mit 3 =normale Erektion) erhoben durch Befragung des Arztes vor PBT, 3 Monate nach PBT und danach alle 6 Monate. Ca. einem Drittel der Patienten wurde die Fragebögen zugeschickt, wenn die Patienten nicht innerhalb der letzten 6 Monate beim Follow-up waren. Die Patienten wurden zur erektilen Funktion ohne die Benutzung von Hilfen (Medikamente, Injektionen, etc.) befragt. 313 Patienten mit prätherapeutischer Potenz (\geq Score 2 = für Sexualverkehr ausreichende, aber suboptimale Erektion) wurden für die Analyse der Potenzraten einbezogen. Die errechnete Potenzrate mit einem Score \geq 2 betrug bei der analysierten Kohorte 79% nach 3 Jahren und 59% nach 6 Jahren. Nach Meinung der Autoren wird die Potenzrate nach PBT durch die präoperative erektile Dysfunktion und durch höhere Strahlendosen negativ beeinflusst [Stock et al., 2001].

[Stock et al., 2001]:
Potenzfunktion nach
PBT

Mydlo und Lebed beschäftigten sich in ihrer Publikation mit der Beeinträchtigung der Fertilität durch PBT. Die Autoren vermuten, dass die Effekte der Bestrahlungstherapie auf die

[Mydlo und Lebed,
2004] :
Beeinträchtigung der
Fertilität durch PBT

Spermatogenese minimal bei PBT-Patienten sind. Patienten mit Kinderwunsch sollten mindestens 3-4 Monate nach PBT einen Konzeptionsversuch zurückstellen. Jüngere Männer sollten die Möglichkeit einer Samenbankspende vor Beginn einer PBT in Erwägung ziehen [Mydlo und Lebed., 2004].

Raina et al. untersuchten in ihrer Publikation prospektiv die sexuelle Potenz nach PBT bei einer Ausgangskohorte von 97 Patienten und den Einfluss von Sildenafil auf ED nach PBT. Behandlungszeitraum mit PBT war 9.1997-3.1999. Bei den Patienten lagen low-risk-Faktoren vor, gesonderte Angaben zur Verwendung von HT und / oder EBRT werden aber nicht explizit in der Publikation hervorgehoben. 86 Patienten waren vor PBT potent (Erektion ausreichend für Penetration) und wurden analysiert. Von den 86 Patienten betrug das Durchschnittsalter vor PBT 63,5 Jahre. Follow-up durchschnittlich alle 6 Monate für 4 Jahre. Das mediane Follow-up betrug 49,7 Monate. Erhebungsinstrument waren der IIEF 15 und der IIEF 5 (auch SHIM genannt). Der Erfolg der Therapie mit Sildenafil wurde mit dem EDITS Fragebogen (nur 2 von Fragen wurden verwendet) gemessen. Die Zufriedenheit der sexuellen Partner wurde mit einem separaten dritten Fragebogen bestimmt. 43 Patienten (50%) wurden mit Sildenafil behandelt im postoperativen Verlauf, alle 43 Patienten standen nach 4 Jahren noch für eine Befragung zur Verfügung. 43 Patienten (50%) wurden nicht mit Sildenafil therapiert, von denen nur 36 Patienten (83,7%) nach 4 Jahren noch für eine Befragung zur Verfügung standen. Potenz wurde definiert als Erektion, die für eine vaginale Penetration ausreicht. Nach durchschnittlich 4 Jahre waren 23 von 79 Patienten (29%) potent (natürliche Potenzrate). Bei Einschluss der mit Sildenafil behandelten Patienten stieg diese Rate auf 70% an (23 Patienten mit natürlicher und 32 mit therapierter Potenz bei 79 Patienten als Basis) [Raina et al., 2003].

**[Raina et al., 2003]:
sexuelle Potenz nach
PBT**

Valicenti et al. vergleichen in ihrer Publikation die posttherapeutische sexuelle Funktion zwischen den Therapie-modalitäten EBRT und PBT. Ausgangskohorte waren zum einem 128 Patienten, die mit 3-D konformaler EBRT behandelt wurden, zum anderen 60 Patienten mit PBT. Von den 60 Patienten mit PBT haben 26 Patienten (43%) eine EBRT-Kombinationstherapie erhalten. Alle 60 Patienten haben eine zusätzliche HT erhalten für die Dauer von 8-9 Monaten mit Start 2-3 Monate vor PBT. Von den 128 Patienten in der EBRT-Gruppe haben 47 Patienten (37%) HT zusätzlich erhalten für die Dauer von 3-4 Monaten mit Start 2-3 Monate vor EBRT, wobei 15 Patienten für mehr als 6 Monate eine zusätzliche HT erhalten haben. Das mediane Follow-up betrug 21 Monate, Follow-up wurde alle 3-6 Monate erhoben. Behandlungszeitraum war

**[Valicenti et al.,
2002]:
posttherapeutische
sexuelle Funktion
nach EBRT und nach
PBT**

1997-1999. Die sexuelle Funktion wurde mittels validierter Patientenfragebögen erhoben. Das mediane Alter bei den 128 Patienten mit EBRT betrug 71 Jahre, bei den 60 Patienten mit PBT 66 Jahre. Nach 12 Monaten hatten 70% der Patienten mit EBRT ohne HT und 69% der Patienten mit EBRT mit zusätzlicher HT wieder erektile Funktionslevel im Baselinebereich. Nach 12 Monaten hatten 51% der Patienten mit PBT als Monotherapie und 31% der Patienten mit PBT-EBRT-Kombinationstherapie wieder erektile Funktionslevel im Baselinebereich. Beim Vergleich zwischen Patienten mit EBRT-Monotherapie und PBT muss die unterschiedliche Dauer der HT berücksichtigt werden [Valicenti et al., 2002].

Kohortenstudien-retrospektiv

Potters et al. untersuchten in ihrer Publikation den Potenserhalt nach PBT. Eine Kohorte von 482 Patienten (41,3%) als Subgruppe von 1166 PBT-Patienten war prätherapeutisch potent und wurde analysiert. Potenz wurde definiert als Fähigkeit zur Erektion, die für eine Penetration während des Geschlechtsverkehrs ausreichte, und zwar ohne zusätzliche medikamentöse oder technische Hilfe. Das mediane Follow-up betrug 34 Monate, das mediane Patientenalter betrug 68 Jahre. Behandlungszeitraum war 9.1992-9.1999. 126 Patienten (27,1%) haben eine zusätzliche HT erhalten, 110 Patienten (22,9%) haben eine PBT-EBRT-Kombinationstherapie erhalten. Follow-up war alle 3-4 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre, danach alle 6-8 Monate. Patienten wurden bezüglich ihrer Potenz befragt (keine Patientenfragebögen). Die 5-Jahres-Gesamt-Potenzrate betrug 52,7%. Bei Patienten mit PBT als Monotherapie 76%, bei Patienten mit PBT-EBRT-Kombinationstherapie 56%, bei Patienten mit PBT und HT 52% und bei Patienten mit PBT-EBRT-Kombinationstherapie und zusätzlicher HT 29%. Nach Meinung der Autoren präzisieren eine zusätzliche HT sowie das Patientenalter die Entwicklung einer postoperativen Impotenz [Potters et al., 2001b].

*[Potters et al., 2001b] :
Potenserhalt nach
PBT*

Sanchez-Ortiz et al. untersuchten in ihrer Publikation die erektile Funktion und die Lebensqualität nach PBT. Dafür analysierten die Autoren retrospektiv die Krankenakten von 171 Patienten nach PBT im Behandlungszeitraum 12.1992-6.1998 und schrieben diese Patienten mit einem Fragebogen (UCLA und SF-36) einmalig an. 116 Patientenfragebögen kamen zurück und 114 (67%) konnten bei der Analyse berücksichtigt werden. Das durchschnittliche Follow-up betrug 23 Monate. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 69,1 Jahre. 70% der Patienten haben eine zusätzlich HT erhalten. Angaben über eine zusätzliche EBRT finden sich in der Publikation nicht. Die prätherapeutische erektile Funktion wurde anhand der Krankenakten eingeschätzt: 81 von 114 Patienten waren prä-

*[Sanchez-Ortiz et al., 2000] :
erektile Funktion und
Lebensqualität nach
PBT*

operativ potent (für vaginale Penetration ausreichende Erektion). Von diesen 81 Patienten behielten 40 Patienten (49%) ihre Potenz, 21 Patienten (25%) hatten nur noch partielle Erektionen und 20 Patienten (25%) hatten eine komplette ED. Nach Meinung der Autoren war die Gesamtzufriedenheit mit der PBT hoch und korrelierte überraschenderweise nicht mit der posttherapeutischen sexuellen Funktion [Sanchez-Ortiz et al., 2000].

Wright et al. untersuchten in ihrer Publikation die Beziehung zwischen Bestrahlungsdosen und erektiler Dysfunktion bei einer Kohorte von 41 potenten Patienten nach PBT. Potenz wurde definiert als ausreichende Erektion für Geschlechtsverkehr mit oder ohne Sildenafil. 33 Patienten waren ohne und 8 Patienten mit Sildenafil präoperativ potent. Das mediane follow-up betrug 20 Monate (12-41 Monate). Behandlungszeitraum war 8.1998-12.2001. PBT wurde ohne HT und ohne EBRT als Monotherapie durchgeführt. 11 Patienten (27%) hatten postoperativ eine ED, 30 Patienten waren potent, darunter 15 mit Hilfe von Sildenafil. Nach Meinung der Autoren gibt es kein ansteigendes Risiko für PBT-induzierte ED mit ansteigenden Strahlendosen zum Crus oder zum Neurovaskulären Bündel. Möglicherweise könnte es nach Meinung der Autoren eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Dosis am Bulbus und dem Risiko einer postoperativen ED geben [Wright et al., 2004].

**[Wright et al., 2004]:
Beziehung zwischen
Bestrahlungsdosen
und erektiler Dys-
funktion nach PBT**

Merrick et al. untersuchten die Inzidenz der Potenzerhaltung nach PBT mittels validiertem Patientenfragebogen (IIEF) und untersuchten Einflussfaktoren auf die penile erektile Funktion. Ausgangskohorte sind 425 Patienten, die im Zeitraum 4.1995-10.1999 mit PBT behandelt worden sind. 209 Patienten, die vor PBT potent waren und zum Zeitpunkt der Umfrage keine HT erhalten haben, wurden angeschrieben. 181 Patientenfragebögen (87%) kamen zurück. Das mediane Follow-up betrug 40,6 Monate. Postoperative Potenz wurde definiert als IIEF-Score ≥ 11 . 91 Patienten haben eine EBRT-Kombinationstherapie erhalten, 54 Patienten haben eine zusätzliche HT erhalten. Von den 181 Patienten waren 105 Patienten zum Zeitpunkt der Umfrage impotent und 76 Patienten potent. Die Gesamt-6-Jahres-Potenzrate nach PBT betrug 39%. 52% der Patienten ohne EBRT blieben potent. Nach Meinung der Autoren sind der prätherapeutische Potenzstatus, zusätzliche EBRT und Diabetes prädiktiv für die Entwicklung einer postoperativen ED [Merrick et al., 2002d].

**[Merrick et al.,
2002d]:
Inzidenz der
Potenzerhaltung
nach PBT**

Merrick et al. untersuchten Dosis-Wirkungsbeziehungen bei einer Kohorte von 23 Patienten mit postoperativer ED und vergleichen die dosimetrischen Werte mit denen von 23

**[Merrick et al.,
2001d]:
Dosis-Wirkungsbe-
ziehungen bei**

vergleichbaren Patienten ohne postoperative ED. Behandlungszeitraum war 7.1995-8.1999 bei einer Ausgangskohorte von 390 Patienten. PBT wurde ohne EBRT-Kombinationstherapie durchgeführt. Nach Meinung der Autoren steht die erektile Dysfunktion nach Brachytherapie in Zusammenhang mit der Strahlendosis, die auf den Bulbus penis eingewirkt hat. Deshalb sollte die D₅₀ am Bulbus penis unmittelbar nach Therapie (day 0 Dosimetrie) kleiner als 50 Gy gehalten werden, um das Risiko einer erektilen Dysfunktion zu minimieren [Merrick et al., 2001d].

Patienten mit postoperativer erektiler Dysfunktion

Audit / Monitoring

Talcott et al. untersuchten in ihrer Arbeit bei einer Stichprobe von 167 Patienten Spät-Nebenwirkungen nach PBT mittels Fragebögen (einmalig zum Zeitpunkt 1997), die vor 1994 mit PBT therapiert wurden und ein Follow-up von mind. 33 Monaten hatten. Eine Rückmeldung kam von 105 Patienten, wobei 72 Patienten PBT als Mono- und 33 Patienten PBT als Kombinationstherapie mit EBRT erhalten haben. Das mediane Follow-up betrug 5,2 Jahre. Das mediane Alter der Patienten betrug 69,7 Jahre bei Therapie und 74,8 Jahre zum Zeitpunkt der Umfrage. Eine Baseline-Dokumentation der Symptome vor Therapie wurde nicht erhoben. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den 72 Patienten mit PBT als Monotherapie zum Zeitpunkt der Umfrage angegeben:

[Talcott et al., 2001] : Spät-Nebenwirkungen nach PBT

keine Erektion während der letzten 4 Wochen 45%
inadäquate Erektion (für vaginale Penetration) 68%
[Talcott et al., 2001]

Davison et al. untersuchten in ihrer Publikation in erster Linie Präferenzen für sexuelle Informationen bei Patienten mit PBT und bei Patienten mit RP. Unter anderem wurde dafür einmalig nach Therapie die sexuelle Funktion mittels IIEF-Fragebogen bei 200 Patienten, die mit PBT oder RP behandelt wurden, evaluiert. Konkrete Aussagen zum Einfluss der PBT auf die postoperative sexuelle Funktion sind aus dieser Publikation nicht ableitbar [Davison et al., 2004].

[Davison et al., 2004] : Präferenz für sexuelle Informationen bei PBT und RP-Patienten

Hollenbeck et al. untersuchten mittels validiertem HRQOI-Instrument bei einer Ausgangskohorte von 114 Patienten, die mit PBT und teilweise zusätzlich mit HT und / oder zusätzlich mit EBRT behandelt worden sind, einmalig postoperativ die Lebensqualität und setzten diese in Verbindung zu Baselinecharakteristika. PBT- Behandlungszeitraum war 6.1995-3.1999. Die mediane Zeit zwischen PBT und Patientenbefragung betrug 1,6 Jahre. Nach Meinung der Autoren waren Patientenalter und HT unabhängig voneinander mit einer herabgesetzten sexuellen Lebensqualität nach PBT verbunden [Hollenbeck et al., 2002].

[Hollenbeck et al., 2002]: sexuelle Lebensqualität nach PBT

Querschnittsstudie / Survey

Benoit et al. untersuchten ein Medicare-Versicherten-Kollektiv von 2124 Patienten, das sich 1991 einer Brachytherapie unterzogen hatte und überprüften mögliche Komplikationen anhand der abgerechneten Leistungsansprüche der Versicherten für die Jahre 1991-1993, so dass das minimale Follow-up 24 und das maximale Follow-up 36 Monate war. Weil Abrechnungsdaten und keine klinischen Informationen als Datengrundlage herangezogen wurden, sind Kausalitäten zwischen den hier erhobenen Erkrankungen im zeitlichen Verlauf nach PBT nur eingeschränkt als Folge der PBT-Therapie zu interpretieren. Zur verwendeten Technik der PBT (beispielsweise PBT als Mono- oder Kombinationstherapie mit EBRT) finden sich keine Angaben: Penis-Prothese bei 14 Männern (0,6%), Diagnose Erektile Dysfunktion bei 179 Männern (8,4%) [Benoit et al., 2000b].

**[Benoit et al., 2000b]:
Komplikationen
anhand abgerechneter Leistungsansprüche**

Schover et al. untersuchten in ihrer Publikation den sexuellen Outcome bei 2636 Patienten aus dem Cleveland Clinic Foundation's Prostate Cancer Registry, die mit Radiotherapie oder Prostatektomie wegen lokalisiertem Prostata-Ca behandelt wurden. Die Patienten erhielten postalisch Fragebögen (IIEF, SF-36). Die Returnrate betrug 49%, 1236 Patienten wurden analysiert. Ca. 13% der 1236 analysierten Patienten erhielten eine PBT. Die Zeit zwischen Befragung und Therapie lag durchschnittlich bei 4,3 Jahren. Nach Meinung der Autoren erreicht die Mehrheit der Patienten, die ihr Prostata-Ca überlebt haben, im posttherapeutischen Verlauf keine funktionelle sexuelle Aktivität mehr [Schover et al., 2002].

**[Schover et al., 2002]:
sexueller Outcome
nach Prostata-Ca-Therapie**

Review

Merrick et al. berichten in ihrem allgemein gefassten narrativen Review (keine systematische Literaturrecherche) zur PBT unter anderem über Nebenwirkungen der PBT:

- sexuelle Lebensqualität nach definitiver Therapie wegen Prostata-Ca ist bisher nicht ausreichend erläutert
- brachytherapeutisch induzierte erektile Dysfunktion als multifaktorieller Prozess
- erektile Dysfunktion nach PBT bei 6-90% (große Bandbreite wegen Unterschiede bei Follow-up, Patientenselektion und Art der Datenerfassung)
- die meisten Patienten mit brachytherapeutisch induzierter erektiler Dysfunktion sprechen auf Sildenafil an

[Merrick et al., 2003h]

**[Merrick et al., 2003h]:
Nebenwirkungen
nach PBT**

Merrick et al. untersuchten in ihrem narrativen Review die Toxizität der PBT, differenziert nach urethralen, rektalen und sexuellen Nebenwirkungen. Die Ätiologie der erektilen

**[Merrick et al., 2001h]:
Toxizität der PBT**

Dysfunktion nach PBT wird als multifaktorieller Prozess (neurogen, vaskulär, traumatisch und psychogen) beschrieben. Eine erektile Dysfunktion resultiert nach PBT in einer Spannweite von 6%-61% aller Fälle (mit 103-Palladium oder 125-Jod, mit oder ohne zusätzliche EBRT), wobei die Mehrheit der Patienten gut auf Sildenafil anspricht [Merrick et al., 2001h].

Potters berichtet in seinem narrativen Review unter anderem über Komplikationen nach PBT, die in urethrale, rektale und sexuelle Nebenwirkungen differenziert werden. Das lokale Trauma von Prostata und Samenblase durch die Implantation der Seeds kann zu Hämatospermie und Ejakulations-schmerzen während der ersten Ejakulationsphasen führen. Dies kann über Wochen persistieren, korreliert in der Regel aber mit der akuten Prostatitis durch die Seed-Implantation. Die Ursache der erektilen Dysfunktion wird als multifaktoriell (neurologisch, vaskulär, psychologisch) dargestellt. Prospektive Daten zur Potenz nach PBT fehlen, retrospektive Daten zeigen eine weite Spannweite der Potenzraten nach PBT an [Potters, 2003b].

[Potters, 2003b] :
Komplikationen nach PBT

Stone und Stock beschäftigten sich in ihrem narrativen Review mit den Nebenwirkungen nach PBT. Die Wahrscheinlichkeit für eine erektile Funktion wird mit 34-86% innerhalb von 1-6 Jahren nach PBT als Monotherapie (ohne zusätzliche EBRT) angegeben, wobei der prätherapeutische Potenzzustand eine wichtige Rolle spielt [Stone und Stock, 2002a].

[Stone und Stock, 2002a]:
Nebenwirkungen nach PBT

Hollenbeck et al. berichteten in ihrem narrativem Review über die sexuelle Funktion nach PBT bei verschiedenen Therapieoptionen beim lokalisiertem Prostata-Ca. Die Autoren gehen dabei auf die Methodik zur Datenerhebung ein und differenzieren verschiedene Level der sexuellen Funktion [Hollenbeck et al., 2004].

[Hollenbeck et al., 2004]:
sexuelle Funktion nach PBT

Kao et al. stellen in ihrem narrativem Review die sexuelle Funktion bei Patienten nach Therapie wegen Prostata-Ca dar. Der Verlust der sexuellen Funktion wird als multifaktorieller Prozess beschrieben. Da ED weit verbreitete ist, insbesondere bei älteren Männern, sollten die mögliche Confounder bei der Beurteilung der ED berücksichtigt werden:

[Kao et al., 2002] :
sexuelle Funktion nach Therapie wegen Prostata-Ca

- prätherapeutische Potenzstatus des Patienten
- Alter des Patienten
- Begleiterkrankungen des Patienten
- Methode der Datenerhebung (Patientenbericht vs. Arztbericht)
- Berücksichtigung der Verfahrenstechnik (konformale EBRT, IMRT)
- HT-Status

- unterschiedliche Definition von Potenz
- Benutzung erektiler Hilfen

[Kao et al., 2002]

Merrick und Butler untersuchten in ihrem narrativem Review die Beziehung zwischen Bestrahlungsdosis, die auf Prostata und Umgebungsstruktur eingewirkt, und der Entwicklung einer Brachytherapie-induzierten ED. Nach Meinung der Autoren sind die proximalen Penisstrukturen wichtige lagespezifische Strukturen. Verfahrensmodifikationen sollten die Strahlendosen, die auf die proximalen Penisstrukturen einwirken, vermindern, um potentiell bessere posttherapeutische Potenzergebnisse nach PBT zu erhalten [Merrick und Butler, 2003k].

**[Merrick und Butler, 2003k]:
Beziehung zwischen
Bestrahlungsdosis
und Entwicklung
einer PBT-induzier-
ten erektilen Dys-
funktionen**

Montorsi et al. gehen in ihrem narrativem Review insbesondere zum Thema ED nach PBT auf die Studie von Stock et al. ein [Stock et al., 2001], die im Rahmen dieser Arbeit separat ausgewertet wird [Montorsi et al., 2001].

**[Montorsi et al.,
2001]:
erektiler Dysfunktion
nach PBT**

Mulhall stellt in seinem narrativem Review fest, dass bisher noch keine Studie mit einem Studiendesign durchgeführt wurde, das angemessen gewesen wäre, die echte Inzidenz posttherapeutischer erektiler Dysfunktion nach Bestrahlungstherapie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten festzustellen [Mulhall, 2001].

**[Mulhall, 2001]:
geeignetes
Studiendesign**

Stipetich et al. beschäftigten sich in ihrer Publikation mit der Erhebung und dem Assessment der sexuellen Funktion im Zusammenhang mit der PBT [Stipetich et al., 2002].

**[Stipetich et al.,
2002]:
Erhebung und
Assessment der
sexuellen Funktion**

Telöken berichtet über die kontrovers berichteten Prävalenzen der ED nach verschiedenen Therapieoptionen beim lokalisiertem Prostata-Ca und geht auf Therapiemöglichkeiten der ED ein [Telöken, 2001].

**[Telöken, 2001]:
Prävalenz der
erektilen Dysfunktion
nach Therapie des
lokalisierten
Prostata-Ca**

Incrocci diskutiert verschiedene Methoden zur Evaluierung der ED und die Definition der Potenz. Raten erektiler Dysfunktion variieren nach Angaben des Autors in der Literatur zwischen 0 und 89% nach PBT (mit oder ohne EBRT). Die Literaturgrundlage resultierte aus einer Medline-Recherche, die den Zeitraum 1966-12.2001 abdeckte. Meistens waren die veröffentlichten Studien retrospektiv, die Definition der ED war nicht eindeutig und oft wurden nicht validierte Messinstrumente zur Erhebung der ED benutzt [Incrocci, 2002a].

**[Incrocci, 2002a]:
Evaluierung der
erektilen Dysfunktion
und Definition der
Potenz**

Incrocci et al diskutieren in ihrer Übersichtsarbeit über verschiedenen Methoden zur Evaluierung der erektilen und sexuellen Dysfunktion und über die Definition der Potenz.

**[Incrocci et al.,
2002b]:
Evaluierung der
erektilen und**

Raten erektiler Dysfunktion variieren nach Angaben der Autoren in der gesichteten Literatur zwischen 6 und 84% nach EBRT als Monotherapie und zwischen 0 und 51% nach PBT als Monotherapie (ohne EBRT). Meistens waren die veröffentlichten Studien retrospektiv, die Definition der ED war nicht eindeutig und oft wurden nicht validierte Messinstrumente zur Erhebung der ED benutzt. Die Ätiologie der ED nach Bestrahlung der Prostata ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Da nach Meinung der Autoren die erektile Funktion nur eine Komponente der sexuellen Funktion ist, sollten auch sexuelles Verlangen, Befriedigung, Häufigkeit und ähnliche Faktoren im Rahmen der Evaluierung der Therapieeffekte bestimmt werden. Patienten sollten auch immer über die Behandlungsmöglichkeiten einer ED aufgeklärt werden [Incrocci et al., 2002b].

sexuellen Dysfunktion; Definition der Potenz

In der von Incrocci auf niederländisch publizierten narrativen Literaturübersicht zur Häufigkeit sexueller Störungen nach strahlentherapeutischen Verfahren werden im wesentlichen die Ergebnisse aus den vom selben Autor auf englisch veröffentlichten Übersichtsarbeiten über Veröffentlichungen aus den Jahren 1973 bis 2001 zusammengefasst [Incrocci et al., 2002a; 2002b] – allerdings mit geringfügig abweichenden Zahlenangaben. Für eine Mono-PBT werden Inzidenzen einer erektilen Dysfunktion von 2 bis 51% (Abstract) bzw. 5 bis 51% (Ergebnisabschnitt "Incidentie van ED na BT") angegeben, für die Kombination aus EBRT und PBT werden für Erektionsstörungen Raten zwischen 25 und 89% genannt [Incrocci, 2003].

**[Incrocci, 2003]:
Angaben zur
Häufigkeit erektiler
Funktionsstörungen
nach strahlenthera-
peutischen Verfahren
einschl. PBT**

Bladou et al. geben in ihrer narrativen Übersichtsarbeit über 17 Studien aus den Jahren 1993 bis 2003 (die Studie aus dem Jahr 2003 bezieht sich auf ein von den Autoren zur Veröffentlichung eingereichtes Manuskript) die Häufigkeit der Nebenwirkung einer erektilen Dysfunktion nach PBT mit 6 bis 61 % bei einer Nachbeobachtungsdauer von 12 bis 48 Monaten an. Probleme der Erhebungsmethodik werden erwähnt, jedoch nicht im einzelnen auf die zitierten Studien bezogen. Bei zusammenfassender Bewertung der angeführten Studien und weiterer Übersichtsarbeiten stellt nach Auffassung der Autoren die PBT dasjenige Behandlungsverfahren für das lokal begrenzte Prostatakarzinom dar, unter welchem die Erektionsfähigkeit am besten erhalten werden kann [Bladou et al., 2003].

**[Bladou et al., 2003]:
erektiler Dysfunktion
nach PBT**

Zusammenfassung der erektilen Dysfunktion

Die erektile Dysfunktion wird auch nach PBT beschrieben. Allerdings ist die Ätiologie der erektilen Dysfunktion ein multifaktorieller Prozess, der aufgrund neurogener, vaskulärer,

**Ätiologie der
erektilen Dysfunktion
als multifaktorieller
Prozess**

traumatischer und psychogener Komponenten in den vorliegenden Publikationen schwer zu beurteilen ist. Die Studien zur ED nach PBT – auch hinsichtlich der Auswirkungen unterschiedlicher Strahlendosen - sind methodisch unzureichend und die wissenschaftliche Erkenntnislage ist widersprüchlich, zusätzlich beinhalten viele Studien Confounder, die die Aussagekraft der Studienergebnisse stark einschränken.

In der gesichteten Literatur fanden sich keine Studien, welche gesicherte Aussagen zur Inzidenz von erektilen Komplikationen nach PBT gestatten würden, da die Studienergebnisse bei kritischer Bewertung methodischer Mängel nicht als hinreichend valide angesehen werden können. Es kann lediglich die Bandbreite mit unterschiedlichen Ausprägungen der erektilen Nebenwirkungen nach PBT als Übersicht dargestellt werden.

***Keine gesicherten
Angaben über
Inzidenzen von
erektilen
Nebenwirkungen
nach PBT möglich***

8.1.5 Nebenwirkungen bei Patienten mit besonderen Charakteristika

Die folgenden Publikationen beziehen sich auf Patientenpopulationen, die besondere Charakteristika aufweisen: adipöse Patienten, Patienten mit vergrößerter Prostata, Patienten mit prätherapeutischer TURP und Patienten mit peniler Prothese. Aus diesem Grund erfolgt eine gesonderte Darstellung an dieser Stelle:

- [Li et al., 2001]: Prostate brachytherapy in patients with a penile prosthesis
- [Merrick et al., 2002e]: Permanent prostate brachytherapy-induced morbidity in patients with grade II and III obesity
- [Moran et al., 2004]: Prostate brachytherapy can be performed in selected patients after transurethral resection of the prostate
- [Nguyen et al., 2002]: Urinary morbidity in brachytherapy patients with median lobe hyperplasia
- [Sherertz et al., 2001]: Long-term urinary function after transperineal brachytherapy for patients with large prostate glands

Merrick et al. untersuchen in ihrer Kohortenstudie bei 32 adipösen Patienten ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) Nebenwirkungen (rektal, sexuell und urethral) nach PBT im Zeitraum 6.1997-4.2001 mit einem medianen Follow-up von 26,4 Monaten mittels Patientenfragebögen (IPSS, R-FAS und IIEF). Von den 32 Patienten erhielten 12 Patienten EBRT als Monotherapie, 20 Patienten erhielten eine PBT-Kombinationstherapie mit EBRT. 15 von 32 Patienten erhielten eine zusätzliche HT. Bei den Auswertungen wurde eine Differenzierung nach PBT als Monotherapie ohne HT und ohne EBRT nicht berücksichtigt. Die Autoren stellten keinen erkennbaren Unterschied bei den untersuchten „Quality of life“-Parametern in der Adipositas-Population fest im Vergleich zu ihren allgemeinen Brachytherapie-Populationen [Merrick et al., 2002e].

**[Merrick et al., 2002e]:
Nebenwirkungen
nach PBT bei adi-
pösen Patienten**

Sherertz et al. untersuchen in ihrer Kohortenstudie bei 33 Patienten (dies entspricht 7% der insgesamt mit PBT behandelten Patienten an der Universität Washington) mit großer Prostata-drüse ($> 50 \text{ ccm}$) langfristige Nebenwirkungen nach PBT, die im Zeitraum 1997-1998 durchgeführt wurde. 12 Patienten wurden mit zusätzlicher HT behandelt, ein Patient mit zusätzlicher EBRT, 3 Patienten als Drop-out während der Follow-up-Phase. Das Follow-up betrug 1,7-2,6 Jahre. Bei 12 Patienten traten innerhalb von 24 Std. postoperativ akuter Harnverhalt auf. Nach einem Monat waren 85% der Patienten katheterfrei,

**[Sherertz et al., 2001]:
langfristige Neben-
wirkungen nach PBT
bei Patienten mit
großer Prostata**

nach einem Jahr benötigte nur 1 Patient noch einen Katheter wegen Harnretention. Bei 2 Patienten entwickelten sich rektale Fisteln, nach Meinung der Autoren ohne Bezug zur Prostatagröße. Dies sind nach Angabe der Autoren die einzigen beiden Patienten mit ernsthaften rektalen Nebenwirkungen von insgesamt ca. 700 Patienten, die im Zeitraum 1997-2000 mit PBT an der Universität Washington behandelt worden sind [Sherertz et al., 2001].

Moran et al. untersuchen retrospektiv in ihrer Arbeit bei einem Kollektiv von 171 Patienten nach PBT (Behandlungszeitraum 10.1997-8.2001), ob eine TURP in der Anamnese Einfluss auf die urethralen Nebenwirkungen hat. In 1.2002 wurden 171 Patienten angeschrieben mittels Fragebögen (UCLA PCI und IPPS), 100 Patienten (60%) antworteten in ausreichender Form. Der Zeitraum zwischen TURP und PBT betrug median 6,5 Jahre (2-300 Monate). Das mediane Follow-up war 25 Monate. 31% der Patienten erhielten eine zusätzlich HT, kein Patient erhielt eine zusätzliche EBRT. Der durchschnittliche Harnfunktions- und Einschränkungs-Score war für die ganze Kohorte 83,5 (+/- 19,5) und 82,5 (+/- 23,7). In einer multivariaten Analyse zeigte der prätherapeutische IPPS-Score einen signifikant negativen Einfluss auf die urethralen Nebenwirkungen. Nach Meinung der Autoren kann nach exakter Identifikation des urethralen Defekts und präziser Dosimetrie PBT bei selektierten Patienten mit vorheriger TURP durchgeführt werden mit niedrigen urethralen Nebenwirkungen im Ergebnis [Moran et al., 2004].

[Moran et al., 2004] :
Einfluss einer präoperativen TURP auf urethrale Nebenwirkungen

Nguyen et al. untersuchen retrospektiv eine Kohorte von 15 Patienten mit Mittellappenhypertrophie als Subgruppe (6%) ihrer 245 PBT-Patienten. Behandlungszeitraum war 6.1998-3.2000. 3 Patienten haben zusätzlich HT und 5 Patienten haben zusätzlich EBRT erhalten. 24 Stunden postoperativ wurde ein Postimplantations-CT angefertigt. Der AUA-Score wurde prä- und postoperativ erhoben. Zum Zeitpunkt der Arbeit wurde jeder Patient kontaktiert, um die postoperativen Informationen zu vervollständigen. Das mediane Follow-up betrug 18 Monate. 3 Patienten (20%) entwickelten einen akuten postoperativen Harnverhalt. Das präoperative Prostatavolumen, die Ausdehnung der Mittellappenhypertrophie, und der präoperative AUA-Score waren ähnlich zwischen den Patienten, die einen Harnverhalt entwickelten, und denen, die keinen Harnverhalt entwickelten. Nach Meinung der Autoren ist die Mittellappenhypertrophie nur eine schwache Kontraindikation für eine PBT, eine prophylaktische Resektion von hypertrophiertem Mittellappengewebe vor einer PBT befürworten die Autoren nicht [Nguyen et al., 2002].

[Nguyen et al., 2002] :
Nebenwirkungen nach PBT bei Patienten mit Mittellappenhypertrophie

Li et al. berichten in ihrer Publikation über 5 Patienten mit peniler Prothese, die mit PBT behandelt wurden. Das Follow-up betrug 9-23 Monate, ein Patient wurde aus dem Follow-up verloren. Nach Meinung der Autoren sollte aufgrund von Schwierigkeiten bei der Visualisierung der Prothese während der PBT die Patienten über implantationsbedingte Infektionen oder mechanische Komplikationen aufgeklärt werden [Li et al., 2001].

***[Li et al., 2001]:
PBT bei Patienten
mit peniler Prothese***

8.1.6 Sonstige Nebenwirkungen

Die folgenden Publikationen sind nicht eindeutig einem der oben aufgeführten Nebenwirkungsunterkapitel zuzuordnen und werden deshalb an dieser Stelle zusammenfassend dargestellt:

- [Adeeb et al., 2002]: CT guided pararectal seed implant for localized prostate cancer: a preliminary report
- [Battermann, 2001]: Jod-125 interstitielle Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom]: Ergebnisse der Universität Utrecht]: Interstitial iodine 125 therapy in localized prostatic carcinoma]: Results at the Utrecht University
- [Blasko et al., 2002]: Brachytherapy for Carcinoma of the Prostate: Techniques, Patient Selection, and Clinical Outcomes
- [Canfield et al., 2001]: Postradiation prostatic sarcoma: de novo carcinogenesis or dedifferentiation of prostatic adenocarcinoma?
- [Chauvet et al., 2002]: Actualités sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des cancers de prostate
- [Jani und Hellman, 2003b]: Early prostate cancer: clinical decision-making
- [Joerger et al., 2002]: Postradiation high-grade myofibroblastic sarcoma of the prostate -- a rare entity of prostatic tumors -- responding to liposomal Doxorubicin
- [Teh et al., 2001b]: Perineal prostatic cancer seeding following radioactive seed brachytherapy
- [Wiersinga et al., 2001]: Local tract metastasis of prostatic adenocarcinoma 8 years after (125)iodine brachytherapy

Adeeb et al. berichten in ihrer Publikation über vorläufige Ergebnisse einer CT geführten pararektalen Brachytherapie-Technik bei 218 Patienten im Zeitraum 2000-2002 mit CT geführter pararektaler PBT. Ausgewertet wurden 152 Patienten mit einem Follow-up von mehr als 8 Monaten. Es gab 4 verschiedene Therapiegruppen in Abhängigkeit von iPSA, Gleasonscore und Prostatavolumen: 28 Patienten erhielten PBT, 27 Patienten PBT+HT, 38 Patienten PBT+EBRT und 59 Patienten PBT+HT+EBRT. Es finden sich keine Angabe zum medianen Follow-up. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch aufgearbeitet, sondern nur narrativ dargestellt. Die Autoren berichten, dass keine signifikanten Nebenwirkungen als Folge der PBT beobachtet wurden, weder Blasen, noch Darmprobleme, auch keine Seed-Migration. Lediglich im Addendum findet sich der Hinweis, dass bei einem Patienten aufgrund einer neurogenen Blase eine TURP wegen Harnretention erforderlich wurde [Adeeb et al., 2002].

[Adeeb et al., 2002] :
vorläufige Ergebnisse einer CT geführten pararektalen PBT

Battermann berichtet in seiner Publikation über Ergebnisse der ersten 249 Patienten mit PBT an der Universitätsklinik Utrecht bei 249 Patienten, die im Zeitraum 12.1989-12.1998 behandelt worden sind. Es kamen verschiedene Therapiemodalitäten der

[Battermann, 2001]:
PBT an der Universitätsklinik Utrecht

perinealen Implantation im zeitlichen Verlauf zum Einsatz. Das mediane Follow-up betrug 29,2 Monate. Nebenwirkungen wurden nicht systematisch aufgearbeitet, sondern nur narrativ dargestellt. Von 22 Patienten wurden Nebenwirkungen berichtet: prolongierte Dysurie bei 18 Patienten (davon 9 Patienten mit einer TURP vor PBT), akute Retention bei 4 Patienten und urethrale Stenosen bei 3 Patienten. Bei 9 Patienten wurde eine chirurgische Behandlung wegen Miktionsstörungen erforderlich. Bei 4 Patienten traten reversible Beschwerden von Seiten des Darmtrakts auf, die nicht näher beschrieben wurden. Ein Rektumulkus heilte nach einer HT wegen eines nachgewiesenen lokalen Rezidivs [Battermann, 2001].

Blasko et al., gehen in ihrer allgemeinen Übersichtsarbeit über das Thema Brachytherapie auch narrativ auf Nebenwirkungen der PBT ein, und zwar auf urethrale Komplikationen, Proktitis und sexuelle Potenz [Blasko et al., 2002].

**[Blasko et al., 2002] :
Nebenwirkungen der
PBT**

Canfield et al. beschreiben in ihrem Casereport ein Postradiation Sarcoma der Prostata bei einem 86 jährigem Patienten, der 1991 mit 125-Jod-PBT behandelt worden ist. Das Follow-up des Patienten war zunächst unauffällig, und erst 3 Jahre nach PBT traten erstmalig Symptome in Form eines PSA-Anstiegs auf [Canfield et al., 2001].

**[Canfield et al.,
2001]:
Postradiation
Sarcoma der
Prostata**

Wiersinga et al. berichten in ihrer Kasuistik über einen Patienten, bei dem 8 Jahre nach 125-Jod-PBT in Kombination mit EBRT eine Metastase im Prostata-Implantationsbereich festgestellt worden ist. Die PBT-EBRT-Kombinationstherapie wurde 1985 durchgeführt. Histologisch wurde die Metastase 1993 als Prostata-Adenokarzinom diagnostiziert. Als Ursache für die Metastase geben die Autoren entweder eine Verschleppung von Tumorzellen durch die transperineale Punktionstechnik oder die PBT-Prozedur an [Wiersinga et al., 2001].

**[Wiersinga et al.,
2001]:
Verschleppung von
Tumorzellen**

Joerger et al. beschäftigen sich in ihrer Publikation mit der Therapie des postradiogenen Sarkoms der Prostata. Sie berichten über einen Casereport von einem 78 jährigen Patienten, bei dem 13 Jahre nach potentiell kurativer Pionen-Bestrahlung der Prostata mit 30 Gy (Therapie erfolgte 1988) ein myofibroblastäres Sarkom der Prostata diagnostiziert worden ist [Joerger et al., 2002].

**[Joerger et al., 2002]:
postradiogenes
Sarkom**

Teh et al. berichten in ihrer Kasuistik über einen Patienten, bei dem es nach Meinung der Autoren durch Verschleppen von Tumorzellen durch den perinealen Nadeltrakt bei der PBT zur Ausbildung einer Metastase im perinealen Bereich gekommen ist. Bei dem Patient wurde 1992 eine Gold-PBT in Kombination

**[Teh et al., 2001b] :
Verschleppen von
Tumorzellen**

mit einer EBRT durchgeführt [Teh et al., 2001b].

Chauvet et al. gehen in ihrer narrativen Literaturübersicht auf aktuelle Fragen des Screenings, der Diagnostik und der Behandlung bei Prostatakarzinomen ein. Im Abschnitt über die PBT werden Arbeiten aus den Jahren 1997 bis 2000 diskutiert (u.a. die Studie von Polascik et al. [1998], welche in einem indirekten retrospektiven Vergleich von Behandlungsgruppen unterschiedlicher Institutionen weniger PSA-Rezidive nach radikaler Prostatektomie als nach PBT berichtete). Im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen unter konformaler EBRT versus PBT wird mit Verweis auf die Studie von Zelefsky et al. [1999] konstatiert, rektale Nebenwirkungen (6% versus 11%) und Erektionsstörungen (43% versus 53%) seien vergleichbar häufig, Urethrastrikturen (2% versus 12%) und strahlenbedingte Zystitiden (8% versus 31%) unter PBT jedoch vermehrt zu beobachten gewesen. Die PBT wird als Therapieoption bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit guter Prognose angesehen, welche nicht Restriktionen wie Hospitalisation (wie bei der Prostatektomie) oder mehrwöchiger Behandlungsdauer (wie bei der EBRT) unterliege [Chauvet et al., 2002].

**[Chauvet et al., 2002]:
Nebenwirkungen der PBT**

Jani und Hellmann reviewen in ihrer Übersichtsarbeit die Therapieoptionen beim Prostata-Ca, diskutieren deren relative Vor- und Nachteile und gehen auf die klinische Entscheidungsfindung ein. Die relativen Therapie-Nebenwirkungen werden in der Publikation vergleichend zwischen den Therapieoptionen RP, EBRT, PBT und PBT+EBRT in einer Tabellenübersicht dargestellt [Jani und Hellmann, 2003b]:

**[Jani und Hellmann, 2003b]:
Vergleich der Komplikationsraten nach RP, EBRT, PBT und PBT+EBRT**

relative Komplikationsraten [Jani und Hellmann, 2003b]

Nebenwirkung	RP	EBRT	PBT	PBT+EBRT
rektal	+	+++	+	++
sexuell (Impotenz)	+++	++	+	++
urethrale Inkontinenz	+++	+	+	+
urethrale Retention	+	+	+++	+++

Tabelle 1: relative Komplikationsraten [Jani et al., 2003b]

8.1.7 Lebensqualität im Allgemeinen

Die folgenden Publikationen zur Lebensqualität werden zusammenfassend unter Berücksichtigung ihrer Evidenzklassifizierung dargestellt:

- [Bacon et al., 2001]: The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer
- [Cooperberg et al., 2004b]: The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry
- [Davis et al., 2001b]: Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality
- [Downs et al., 2003]: Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer--data from CaPSURE
- [Eton et al., 2001]: Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors
- [Henderson et al., 2004b]: Quality of life following treatment for early prostate cancer: does low dose rate (LDR) brachytherapy offer a better outcome? A review
- [Lee et al., 2000]: A prospective analysis of patient-reported quality of life after prostate brachytherapy
- [Lee et al., 2001b]: A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy
- [Miller et al., 2003]: Impact of a novel neoadjuvant and adjuvant hormone-deprivation approach on quality of life, voiding function, and sexual function after prostate brachytherapy
- [Talcott et al., 2003b]: Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy]:
- [Ward-Smith et al., 2004]: Quality of life among men treated with brachytherapy for prostate cancer

Audit / Monitoring

Talcott et al. untersuchen in ihrer prospektiven Kohortenstudie ein Patientenkollektiv mittels Fragebögen, das sich im Zeitraum 6.1994-8.2000 wegen lokalisierendem Prostata-Ca beraten lassen hat. Die Patienten sind mittels Fragebögen vor Therapie sowie 3, 12, 24 und 36 Monate nach Therapie befragt worden zu urethralen, rektalen, sexuellen Nebenwirkungen sowie zu allgemeiner Lebensqualität und soziodemographischen Faktoren. Zusätzlich wurden medizinische Befunde von den einzelnen Patienten besorgt. Anhand der Therapiemodalität wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: PBT, EBRT und RP. Baseline-Fragebögen von 613 Patienten, die innerhalb von 7 Tagen nach Therapiebeginn zurückgeschickt wurden, bilden die Grundlage für die Kohortenstudie. Ausgewertet wurden 417 Patienten, bei denen ein Follow-up

***[Talcott et al., 2003b] :
Befragung zu
urethralen, rektalen
und sexuellen
Nebenwirkungen
sowie zu allgemeiner
Lebensqualität und
soziodemogra-
phischen Faktoren***

bis einschließlich 24 Monate nach Therapie vorlag und bei denen die medizinischen Unterlagen vorhanden waren: 182 Patienten mit EBRT (44%), wobei davon 65 Patienten eine zusätzliche HT erhalten haben, 129 Patienten mit RP (31%), die anhand der OP-Technik noch weiter differenziert werden, 80 Patienten mit PBT (19%), 19 Patienten mit Watchful Waiting (5%) und 7 Patienten mit sonstiger Therapie (1%) wie Cryotherapie oder Mono-HT. Zusammenfassung der Ergebnisse:

- Patienten die sich für EBRT, RP oder PBT entscheiden differieren deutlich hinsichtlich der soziodemographischen Faktoren, hinsichtlich der Tumor-Prognosefaktoren und hinsichtlich des prätherapeutischen Symptom-Ausgangssituation (insbesondere bei der sexuellen Baselinefunktion)
- urethrale Inkontinenz steigt nach RP stark
- 57% der RP-Patienten nach 24 Monaten mit Inkontinenz (innerhalb von 7 Tagen)
- Darmprobleme und Harnirritation / Harnobstruktion steigt nach PBT und EBRT an
- sexuelle Dsyfunktion steigt bei allen Patienten an, besonders nach RP
- nach 12 Monaten war keine Veränderung bei der urethralen Funktion, eine kleine Veränderung bei der Darmfunktion
- sexuelle Dysfunktion variiert hinsichtlich Behandlungsmodalität im zeitlichen Verlauf
- unmittelbar nach Therapie bei RP steiler Abfall der sexuellen Funktion, bei EBRT und PBT moderater Abfall der sexuellen Funktion

Nach Meinung der Autoren prädiziert die prätherapeutische Funktion und die primäre Therapiemodalität wegen Prostata-Ca das betroffene Organsystem und den Zeitverlauf der Dysfunktion. Diese Informationen sollten Patient und Arzt bei der Wahl nach der individuell geeigneten Therapiemodalität berücksichtigen, um sich maximal informiert zu entscheiden [Talcott et al., 2003b].

Ward-Smith et al. untersuchen prospektiv bei einer Kohorte von 58 Patienten die Lebensqualität mittels Fragebogen (FACT-P) vor und nach PBT. Follow-up war nach 3, nach 6 und nach 12 Monaten. Das Durchschnittsalter betrug 67,8 Jahre. Angaben zur Art der PBT fehlen. Es ist aus der Publikation nicht erkennbar ob die Patienten eine zusätzliche HT und / oder eine zusätzliche EBRT erhalten. Nach Meinung der Autoren beeinflusst die PBT die Lebensqualität der Patienten, es finden sich statistisch signifikante Veränderungen

**[Ward-Smith et al.,
2004]:
Lebensqualität
mittels FACT-P**

im „emotional well-being“ und in prostata-spezifischen Subskalen des FACT-P [Ward-Smith et al., 2004].

Lee et al. vergleichen prospektiv „Quality of Life“-Veränderungen innerhalb des ersten Jahres nach Therapie mittels Fragebögen bei 90 Patienten (mediane Alter 67 Jahre), die im Zeitraum 5.1998-6.1999 mit PBT (44 Patienten), EBRT (23 Patienten) oder RP (23 Patienten) therapiert wurden. PBT wurde als Monotherapie (ohne EBRT) mit 125-Jod durchgeführt, wobei von den 44 PBT-Patienten 11 (25%) eine HT erhalten haben. EBRT wurde als konformale Radiotherapie angewandt, RP wurde als nervenschonende Technik durchgeführt. Von 98 Patienten gaben 90 Patienten (91%) ihre Einwilligung, die validierten Fragebögen (FACT-P Version 3.0 und IPSS) vor der Therapie sowie 1, 3, und 12 Monate nach der jeweiligen Therapie auszufüllen. Die Kohorten differierten deutlich hinsichtlich der demographischen Faktoren: RP-Gruppe war signifikant jünger als die PBT- und EBRT-Gruppe, bei der PBT-Gruppe waren signifikant mehr Patienten mit Gleason-Score ≤ 6 . Statistisch signifikante Veränderungen des FACT-P-Scores über den ganzen Zeitraum traten bei der PBT und bei der RP-Gruppe auf ($p=0,0001$), aber nicht bei der EBRT-Gruppe ($p=0,08$). Bei Untersuchung der Subskalen innerhalb des FACT-P-Scores zeigten sich bei der PBT- und bei der RP-Gruppe statistisch signifikante Veränderungen über den gesamten Zeitraum für „physical well being“, functional well being“ und „prostate cancer symptoms“. Bei der PBT-Gruppe betrug der durchschnittliche IPSS prätherapeutisch 8,3, nach einem Monat 20,8, nach drei Monaten 17,2 und nach 12 Monaten 10,4. Bei der PBT-Gruppe betrug der durchschnittliche FACT-P prätherapeutisch 138,4, nach einem Monat 120,5, nach drei Monaten 130,0 und nach 12 Monaten 138,5. Das Studiendesign (nicht-randomisierte Beobachtungsstudie) war primär darauf ausgerichtet, „Quality of Life“-Änderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der einzelnen Therapiegruppen aufzuzeigen (hierzu wurde auch eine Powerberechnung durchgeführt), und nicht vergleichend zwischen den verschiedenen Therapiegruppen. Beim trotzdem vollzogenen Vergleich der FACT-P-Scores zwischen den einzelnen Gruppen traten Gruppen-Differenzen auf: im ersten Monat nach Therapie kam es bei der PBT und bei der RP Gruppe zu einem stärker ausgeprägten Abfall im Vergleich zur EBRT Gruppe, nach 3 Monaten waren die Differenzen weniger stark ausgeprägt und nach 12 Monaten waren bei allen drei Gruppen die Scores nicht statistisch different von der jeweiligen Baseline (die Daten hierzu werden in der Studie nicht aufgeführt) [Lee et al., 2001b].

[Lee et al., 2001b] :
„Quality of Life“-
Veränderungen
innerhalb des ersten
Jahres nach
Therapie EBRT-, RP-
und PBT-Patienten

Lee et al. vergleichen prospektiv „Quality of Life“-Veränderungen innerhalb der ersten drei Monate nach PBT-Therapie mittels Fragebögen bei 74 Patienten (mediane Alter 68 Jahre), die im Zeitraum 9.1997-12.1998 mit PBT als Monotherapie (ohne EBRT) mit 125-Jod behandelt wurden, wobei 17 (23%) eine HT erhalten haben. Ein Patient hatte einen TURP in der Vorgeschichte. Die validierten Fragebögen (FACT-P Version 3.0 und IPSS) wurden von den Patienten vor der Therapie sowie 1 und 3 Monate nach der Therapie ausgefüllt. Anscheinend sind in dieser Studie 42 Patienten enthalten, die auch in der anderen Studie von Lee [Lee et al., 2001b: 44 PBT-Patienten mit Behandlungszeitraum 5.1998-6.1999] analysiert worden sind, wobei hier das Follow-up aus den ersten 3 Monate und bei der anderen Studie aus den ersten 12 Monate nach PBT besteht. Der durchschnittliche FACT-P betrug prätherapeutisch 139,2 nach einem Monat 125,4 und nach drei Monaten 133,0. Der durchschnittliche IPSS betrug prätherapeutisch 9,1, nach einem Monat 20,0, und nach drei Monaten 16,6 [Lee et al., 2000].

[Lee et al., 2000] :
„Quality of Life“-
Veränderungen
innerhalb der ersten
drei Monate nach
PBT

Miller et al. untersuchen bei einer Ausgangskohorte von 350 Patienten (verteilt auf 2 Zentren) den Einfluss einer HT auf das Nebenwirkungsprofil der PBT. Behandlungszeitraum war 2.1997-9.2000. 185 Patienten wurden mit PBT und zusätzlicher HT (für die Dauer von 8-9 Monaten, beginnend 2-3 Monate vor PBT) an dem einem Zentrum behandelt, 165 Patienten ohne HT wurden an einem anderem Zentrum behandelt. Die Patienten wurden einmalig zum Zeitpunkt 2.2001 mittels Patientenfragebögen angeschrieben (u.a. mit FACT, FACT-G, AUASS (American Urological Association symptom score)). Differenzen zwischen der PBT ohne HT verglichen mit PBT mit HT wurden eingeschätzt als Funktion des zeitlichen Verlaufs seit Therapiebeginn. Insgesamt kamen 252 Patientenfragebögen zurück. 4 Patientenfragebögen wurden wegen unvollständiger Krankenakten ausgeschlossen. Zwischen den Gruppen (Patienten mit HT am einem Zentrum und Patienten ohne HT am anderem Zentrum) wurden keine Unterschiede im Gesamt-FACT-G-Score, Gesamt-AUASS-Score oder in den AUASS-Subskalen-Scores gefunden. Bei der Gruppe mit zusätzlicher HT war initial der „personal well being“-FACT-G-Subskalen-Score niedriger, es kam zu mehr Harn-Inkontinenz und zu schlechterer erektiler Funktion, wobei diese Differenzen sich im weiteren zeitlichen Verlauf (Absetzen der HT im postoperativen Verlauf innerhalb des ersten Jahres) aufgehoben haben [Miller et al., 2003].

[Miller et al., 2003] :
Einfluss einer HT auf
das Nebenwirkungs-
profil der PBT

Eton et al. untersuchen in ihrer Publikation bei einer Ausgangskohorte von 256 Patienten Lebensqualität bei verschiedenen Therapieoptionen 7 Wochen nach Beginn einer

[Eton et al., 2001] :
Lebensqualität bei
verschiedenen
Therapieoptionen 7

Therapie wegen lokalisiertem Prostata-Ca. Unter anderem wurden allgemeine HRQoL (SF-36) und prostata-spezifische HRQoL (Los Angeles Prostate Cancer Index) abgefragt. Bei 156 Patienten wurde eine RP durchgeführt, bei 51 eine Mono-PBT und bei 49 eine EBRT. Die Patienten wurden innerhalb von 7 Wochen nach Beginn der Therapie von einem männlichen Interviewer in ihrem Haus aufgesucht und befragt. Patienten nach PBT berichteten über mehr urethrale und sexuelle Probleme und mehr allgemeine physische Dysfunktion im Gegensatz zu Patienten nach PBT oder EBRT. Nach Meinung der Autoren ist bei Patienten mit RP, bei älteren Männern und bei afrikanischen Amerikanern unmittelbar nach Therapie wegen lokalisiertem Prostata-Ca das Risiko erhöht, Prostata-spezifische und allgemeine HRQoL-Defizite zu erleiden [Eton et al., 2001].

Wochen nach Beginn einer Therapie wegen lokalisiertem Prostata-Ca

Bacon et al. untersuchen in ihrer Publikation bei einer Kohorte von 842 Patienten, bei denen im Zeitraum 1993-1998 ein lokalisiertes Prostata-Ca diagnostiziert wurde, den Einfluss der Therapie auf den Lebensqualitäts-Outcome mittels Patientenfragebögen (SF-36, CARE-SF). 421 Patienten erhielten eine RP, 31 Watchful Waiting, 221 EBRT, 69 PBT, 33 HT-Monotherapie und 67 eine andere Therapie. Die Patientenbefragung erfolgte einmalig im Jahr 1998. Die durchschnittliche Zeit zwischen Ca-Diagnose und Befragung war bei der PBT-Gruppe anscheinend 13 Monate. Nach Meinung der Autoren waren PBT und RP in allen QoL-Domänen gleich, Unterschiede gab es bei den Therapie-bezogenen Symptomen. Die Darmfunktion war signifikant schlechter bei Patienten mit PBT oder EBRT im Vergleich zu Patienten mit RP, obwohl bei diesen Patienten die sexuelle Funktion und die Harnfunktion gleich oder besser waren [Bacon et al., 2001].

[Bacon et al., 2001] : lokalisiertes Prostata-Ca: Einfluss verschiedener Therapieoptionen auf den Lebensqualitäts-Outcome

Davis et al. untersuchen in ihrer Publikation allgemeine und krankheitsspezifische QoL nach 103-Palladium-PBT, RP und EBRT bei einer Ausgangskohorte von 633 Patienten. Behandlungszeitraum war 1995-1999, Lebensqualität wurde mittels 5 validierter Fragebögen (u.a. SF-36, UCLA-PCI, AUA) einmalig posttherapeutisch erhoben. Von 220 Patienten mit RP, 120 mit PBT und 188 mit EBRT kamen Fragebögen zurück. Weil kein prätherapeutisches QoL-Assessment zur Verfügung stand, diente eine gematchte Gruppe von Patienten ohne Prostata-Ca als Vergleich. Bei den Patienten mit PBT betrug die mediane Zeit zwischen Therapie und Erhebung der Umfrage 22 Monate. Nach Meinung der Autoren war die allgemeine HRQoL meist unbeeinträchtigt durch die drei häufigsten Therapiemodalitäten für das lokalisierte Prostata-Ca. Differenzen traten in der Darm-, Harn- und Sexualfunktion auf [Davis et al., 2001b].

[Davis et al., 2001b] : allgemeine und krankheitsspezifische „Quality of Life“ nach PBT, RP und EBRT

Downs et al. untersuchen in ihrer Publikation den Einfluss der Mono-PBT auf allgemeine und krankheitsspezifische HRQoL im Vergleich zu Patienten mit RP. Analysiert wurde eine Kohorte von 429 Patienten, wobei 92 Patienten PBT als Monotherapie und 327 Patienten RP erhalten haben. Kein Patient erhielt eine HT. Behandlungszeitraum war 6.1995-1.2001. Das durchschnittliche Follow-up für die PBT-Patienten betrug 18,0 Monate, für die RP-Patienten 20,7 Monate. HRQoL wurde präoperativ und danach alle 6 Monate innerhalb der ersten 2 Jahre gemessen mittels Patientenfragebögen (SF-36, UCLA-PCI). Die durchschnittliche Anzahl ausgefüllter Fragebögen war bei den PBT-Patienten 4,1 und bei den RP-Patienten 4,4. Patienten mit PBT hatten signifikant höhere Harnfunktions-Scores als RP-Patienten innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapie. Beide Behandlungsgruppen hatten Abfälle bei der Sexualfunktion, die nicht wieder auf Ausgangswerte zurückgegangen sind. Nach Meinung der Autoren wurden beide Therapieformen gut toleriert, hatten nur einen geringen Effekt auf die allgemeine HRQoL, aber ausgeprägte Effekte auf krankheitsspezifische HRQoL [Downs et al., 2003].

[Downs et al., 2003] :
Einfluss der Mono-
PBT auf allgemeine
und krankheitsspezi-
fische HRQoL im
Vergleich zu RP

Review

Henderson et al. beschreiben in ihrem Review „Quality of Life“-Veränderungen nach PBT und gehen dabei auch auf vergleichende Therapieoptionen ein. Grundlage für den Review ist laut Angabe im Abstract eine systematische Medline-Recherche über den Zeitraum 1988-2003 zu den Keywords „Brachytherapy; Radical prostatectomy; External beam radiotherapy; Quality of life; Symptoms“. Angaben zur Methodik im Artikel selbst fehlen aber, insbesondere wird die Trefferzahl der Literaturrecherche nicht angegeben. Nach Meinung der Autoren, die intensiv und kritisch auf die methodische Problematik der Lebensqualitätsmessung bei Prostatakarzinompatienten eingehen, bestehen Unterschiede nach PBT, EBRT und RP bei der erektilen Dysfunktion, beim Urinieren, bei Inkontinenz und bei der Darmfunktion für mindestens 3-5 Jahre postoperativ, wobei die längerfristige „Quality of Life“-Ergebnisse moderner Techniken noch unbekannt sind. Konkrete Ergebnisse einzelner Studien werden in der Arbeit nicht systematisch zusammenfassend ausgewertet, sondern nur narrativ dargestellt. Als Fazit sehen die Autoren die „Quality of Life“-Ergebnisse nach PBT als vergleichbar mit denen nach alternativen Behandlungsoptionen des frühen Prostatakarzinoms an [Henderson et al., 2004b].

[Henderson et al.,
2004b] :
„Quality of Life“-
Veränderungen nach
PBT

Cooperberg et al. reviewen in ihrer Übersichtsarbeit die Capsure-Datenbank (US-amerikanisches nationales Krankheitsregister mit mehr als 10.000 Prostata-Ca-Patienten), in

[Cooperberg et al.,
2004b] : Capsure-
Datenbank: Trends
der letzten 8 Jahre

der demographische, klinische und QoL Variablen von Patienten gesammelt sind, nach Trends der letzten 8 Jahre. Nach Meinung der Autoren wird Prostata-Ca immer mehr mit klinischen low-risk-Charakteristika diagnostiziert. Weniger Patienten setzen ihre Watchful Waiting Strategie fort, mehr Patienten erhalten PBT oder HT. Insgesamt hat sich nach Meinung der Autoren die Präsentation und das Management des Prostata-Ca wesentlich in der letzten Dekade geändert. Die Notwendigkeit der QoL-Erfassung durch Patientenangaben wird betont [Cooperberg et al., 2004b].

8.2 Zusammenfassung zu Nebenwirkungen der PBT

Von den 136 Publikationen, die durch die HTA-Arbeitsgruppe ursprünglich als relevant für eine Berücksichtigung im Abschnitt Nebenwirkung / Lebensqualität eingestuft worden sind, wurden die folgenden 6 Publikationen aufgrund fehlender Vollpublikation oder fehlender thematischer Relevanz nicht ausgewertet. Die jeweilige Begründung, warum keine Auswertung erfolgte, geht aus den folgenden Kommentaren zu den einzelnen Publikationen hervor.

- [Buron et al., 2003]: Health related quality of life changes during the first 6 months following interstitial brachytherapy compared with radical prostatectomy and external beam radiotherapy for localized prostate cancer.
Kommentar: nicht ausgewertet aufgrund fehlender Vollpublikation (nur Abstract bisher veröffentlicht)
- [Caffo et al., 2003]: Prospective evaluation of quality of life and acute toxicity following permanent interstitial brachytherapy for localized prostate cancer.
Kommentar: nicht ausgewertet aufgrund fehlender Vollpublikation (nur Abstract bisher veröffentlicht)
- [Guerif et al., 2003]: Quality of life after prostate brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer
Kommentar: nicht ausgewertet aufgrund fehlender Vollpublikation (nur Abstract bisher veröffentlicht)
- [Lee, 2002]: The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy.
Kommentar: nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität, da thematisch nicht relevant; Review mit Focus auf HT-Einsatz; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- [North West Uro-Oncology Group, 2002]: A preliminary report on a patient-preference study to compare treatment options in early prostate cancer.
Kommentar: nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität, da thematisch nicht relevant; Artikel über Präferenzen von Prostata-Ca-Patienten bei der Therapiewahl
- [O'Brien, 2001]: Radiation injury of the rectum.
Kommentar: nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität, da thematisch nicht relevant; Review mit Focus auf EBRT

Die Nebenwirkungsrate der PBT wird beeinflusst durch die Patientenselektion (Alter, prätherapeutische Potenz, prätherapeutische Harnsymptome, Prostatavolumen), die Art der PBT (PBT-Monotherapie, EBRT-Kombinationstherapie, zusätzliche HT) sowie durch die Technik der PBT (Pre-Planning, Online-Planning, Seed-Verteilungsgeometrie, dosimetrischen Outcome-Parameter, Art der Seeds). In der gesichteten Literatur waren Therapiebedingungen, Patientencharakteristika, Outcome-Parameter und die Follow-up-Phase sehr heterogen. Zudem muss beachtet werden, dass das Auftreten von Nebenwirkungen ein multifaktorielles Problem ist, so dass ohne adäquate Vergleichsgruppe (Kohorte mit alternativem Therapieverfahren und / oder gesunde Vergleichskohorte) die

Einfluss von Patientenselektion, Art der PBT und Technik der PBT auf Nebenwirkungsrate nach PBT

Abgrenzung zur kausalen Wirkung der PBT schwierig ist.

Zu beachten ist auch die unterschiedliche Datenerhebung in den gesichteten Studien, eine Patientendatenerhebung hat eine andere Aussagekraft über Nebenwirkungen und Lebensqualität als eine Arzt-datenerhebung. Studienergebnisse, die auf einer PBT-Behandlung Anfang der 90er-Jahre basieren, sind aufgrund der technischen Weiterentwicklung der PBT nicht oder nur sehr eingeschränkt vergleichbar mit Studienergebnissen, die auf PBT-Technik ab 2000 basieren.

Unterschiedliche Datenerhebung: Patientendatenerhebung versus Arzt-datenerhebung

Ein besonders schwieriger Punkt, der die Interpretation der Studienergebnisse zu Nebenwirkungen erschwert, liegt in der Heterogenität der Patientenkollektive. Bei vielen Studien sind die Patientenkollektive meist sehr heterogen hinsichtlich der angewandten Therapie, da die Patienten meist nicht nur PBT als Monotherapie erhalten haben, sondern neben der PBT mit zusätzlicher HT und / oder EBRT-Kombinationstherapie behandelt worden sind. Dies erschwert die Interpretation, welche Wirkung isoliert der PBT hinsichtlich der Nebenwirkungen zuzuschreiben ist. In vielen Studien erfolgte keine exakte Trennung diesbezüglich, es wurde nur teilweise in univariaten und / oder multivariaten Analysen untersucht, ob HT und / oder EBRT Einflussfaktor für das Auftreten von den jeweils untersuchten Nebenwirkungen waren. Dieses wiederum ist aber auch nur von begrenzter Aussagekraft, da die Indikationen für HT und für EBRT in der Regel von präoperativen Patienten-Prognosefaktoren abhängen. Beispielsweise haben Patienten, die eine EBRT-Kombinationstherapie erhalten, in der Regel eine höheres Ausgangsrisikoprofil als Patienten, die PBT als Monotherapie erhalten.

Heterogenität der Patientenkollektive: PBT in Kombination mit HT und/oder EBRT

Da wie eingangs berichtet die Literaturgrundlage über Nebenwirkungen auf den Zeitraum 2001-2004 fokussiert ist und die hier ausgewerteten Publikationen hinsichtlich Patientencharakteristika und Therapiemodalitäten äußerst heterogen sind, können keine validen Aussagen zur Inzidenz von Nebenwirkungen nach PBT getroffen werden. Insbesondere ist kein valider Vergleich zu anderen therapeutischen Verfahren des Prostata-Ca möglich, da im Rahmen der Literaturrecherche Nebenwirkungsraten alternativer Therapieverfahren (RP, EBRT) nicht systematisch erfaßt wurden. Dafür konnte aber die gesamte Bandbreite mit den unterschiedlichen Ausprägungen der Nebenwirkungen nach PBT für einen aktuellen Zeitraum (2001-2004) umfassend und differenziert dargestellt werden. Insbesondere durch die Fokussierung auf einen aktuellen Zeitraum konnten die neuesten Artikel zu Nebenwirkungen nach PBT im Rahmen dieses HTA

keine validen Aussagen zur Inzidenz von Nebenwirkungen nach PBT möglich

kein valider Vergleich zu anderen therapeutischen Verfahren des Prostata-Ca möglich

berücksichtigt werden und somit auch Nebenwirkungen unter Anwendung moderner Verfahrensmodifikationen berücksichtigt werden.

9 Diskussion

9.1 Synoptische Bewertung der Evidenzlage

Im Folgenden soll die in den vorangegangenen Abschnitten zusammengestellte Evidenz aus Informationssynthesen und Einzelstudien bewertend dargestellt werden. Der Schwerpunkt soll dabei auf Aspekten der internen und externen Validität der durchgeführten Evaluationsstudien und der Einordnung der PBT in das zur Verfügung stehende Therapiespektrum beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen.

9.1.1 Evidenzlage zur Wirksamkeit

Zum Wirksamkeitsnachweis der PBT beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen keine randomisierten kontrollierten Studien gegen eine adäquate Kontrollbedingung vor. Von einem methodisch ausgerichteten, evidenzbasierten Standpunkt aus wäre ein solches RCT über eine Nachbeobachtungsdauer von idealerweise 10 und mehr Jahren nachdrücklich zu fordern.

Als adäquate Kontrollbedingung könnte zum einen eine Implantation von „Placebo-Seeds“ fungieren, welche keine Radionuklide beinhalten, was aber aufgrund der Invasivität der „Placebo“-Seed-Implantation ethisch bedenklich wäre. Zum anderen käme eine watchful-waiting-Bedingung im Sinne einer Vergleichsgruppe in Frage; diese würde in Analogie zu anderen Prüfplänen als Wartezeit-Gruppe ohne eigentliche Vergleichsintervention angesehen werden können. Eine weitere adäquate Kontrollbedingung würde die radikale Prostatektomie darstellen, deren Wirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien auch für strikte Überlebenszeitparameter wie das Gesamtüberleben mittlerweile evidenzbasiert gesichert werden konnte. Gegen eine Leer- oder Wartezeit-Bedingung würde die PBT auf Überlegenheit geprüft werden; gegen eine wirksame Standardreferenzbedingung wie die radikale Prostatektomie könnte die PBT auf Überlegenheit oder Gleichwirksamkeit (ggf. mit Bewertung einer etwaigen Überlegenheit bei Subgruppen oder hinsichtlich häufiger Nebenwirkungen) getestet werden.

Einschränkend sind dabei als relevante Aspekte für die Durchführbarkeit solcher Studien zu berücksichtigen, dass eine Randomisierung aufgrund der nicht identischen Patientenzielpopulationen von Prüfintervention und Standardreferenzbedingung sich möglicherweise schwierig gestalten könnte, dass als Nachbeobachtungsdauer in Anbetracht der für eine Krebserkrankung noch relativ günstigen Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms vergleichsweise lange Zeiträume von annähernd 10 Jahren gewählt werden müssten,

***Klinische Prüfung
gegen adäquate
Kontrollbedingung
auf Ebene der
Evidenzstufe I fehlt***

und dass für eine Prüfung auf Gleichwirksamkeit sehr große Stichprobenumfänge notwendig wären, um hinreichend sichere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Offenbar aufgrund von damit zusammenhängenden Rekrutierungsschwierigkeiten wurde vor kurzem die SPIRIT-Studie (USA, Kanada, Großbritannien) zum Vergleich von radikaler Prostatektomie und PBT bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1c-T2a N0 M0; American College of Surgeons Oncology Group, Protokolle Z0070 bzw. Z0071 zu klinischer Wirksamkeit bzw. Lebensqualität) eingestellt.

RCT zum Vergleich PBT vs radikale Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen

Es existiert eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Evaluationsstudie [Wallner et al., 2002a], [Wallner et al., 2003] zur vergleichenden Bewertung der Wirksamkeit zweier Radionuklide (^{125}Jod vs. $^{103}\text{Palladium}$), welche bezüglich des Drei-Jahres-bNED keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fand. Es fanden sich jedoch – insbesondere für die mit ^{125}Jod behandelten Patienten – differentielle Wirkunterschiede in Abhängigkeit unterschiedlicher verabreichter Strahlendosen und unterschiedliche unerwünschte Effekte über den kurz- bis mittelfristigen Zeitverlauf hinweg. Ob diese Effekte möglicherweise mit dem präoperativen Prostata-volumen zusammenhängen, wurde in der Studie von Wallner et al. nicht untersucht [Wallner et al., 2003].

Vorliegendes RCT: Effekte unterschiedlicher Strahlendosen

Da in die Studie keine der oben genannten Kontroll- oder Vergleichsbedingungen eingeschlossen wurde, kann diese Studie nicht als *Beleg* für eine genuine, klinisch relevante Wirksamkeit der PBT gelten; die Ergebnisdaten mit besserer klinischer Wirksamkeit höherer Strahlendosen können jedoch als indirekte *Hinweise* für eine genuine Wirksamkeit der PBT angesehen werden.

Neben prospektiven randomisierten kontrollierten Studien mit adäquaten Kontrollgruppen zum Wirksamkeitsnachweis fehlen auch prospektive nicht-randomisierte Studien zu dieser Fragestellung.

Keine prospektiven nicht-randomisierten Studien

Vergleichende Evaluationsstudien mit Gegenüberstellung der PBT zu anderen Therapieoptionen wie radikaler Prostatektomie oder EBRT wurden lediglich in Form retrospektiver Kohortenstudien oder extendierter retrospektiver Fallserien – dann allerdings mit teils sehr umfangreichen Patientenzahlen – durchgeführt [Kupelian et al., 2004], [Potters et al., 2004a].

Zum Vergleich zwischen PBT und radikaler Prostatektomie bzw. EBRT liegen retrospektive Kohortenstudien und Fallserien vor

Diese Art von Prüfplan beinhaltet neben anderen Formen möglicher Verzerrungen jedoch insbesondere die Gefahr eines Selektionsbias. Therapieergebnisse sind dann nicht eindeutig auf die zu evaluierenden Interventionen zu beziehen, sondern könnten auch mit (unterschiedlichen) Charakteristika der Patientengruppen zusammenhängen.

Therapieempfehlungen oder differentielle Indikationsstellungen zur PBT aus HTAs und Leitlinien beziehen sich häufig auf das lokal begrenzte Prostatakarzinom mit niedriger Risikogruppierung. Anhand der kürzlich publizierten Vergleichsdaten von Kupelian et al. lassen sich derartige Empfehlungen teilweise stützen: bei Patienten mit der niedrigen Risikogruppierung T1-T2a, PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score \leq 6 fanden sich nach PBT, hochdosierter EBRT oder radikaler Prostatektomie vergleichbare 7-Jahres-Ergebnisse, während sich bei mittlerer und höherer Risikogruppierung ein Vorteil der hochdosierten EBRT zeigte [Kupelian et al., 2004]. Von Potters et al. wurde keine stratifizierte Auswertung bzgl. der Risikogruppierung vorgenommen [Potters et al., 2004a].

Vergleicht man den Evaluationsstand der PBT mit anderen relevanten Therapieoptionen, so muss dieser als schlechter als jener der radikalen Prostatektomie und als vergleichbar im Hinblick auf die externe Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eingeschätzt werden (vgl. Abschnitt 5.5 Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom: Anmerkungen zum evidenzbasierten Evaluationsstand des therapeutischen Nutzens zum evidenzbasierten Evaluationsstand).

Auch die EBRT oder konformale EBRT sind bisher nicht valide gegenüber einer Kontrollbedingung wie einer Scheinintervention, einer Wartezeit-Gruppe wie watchful-waiting oder einer Standardreferenzbedingung wie der radikalen Prostatektomie evaluiert worden [Nilsson et al., 2004].

Es existieren zwei ältere Vergleichsstudien zwischen EBRT und radikaler Prostatektomie (UORG; VACURG); diese weisen aber methodische Mängel auf und tragen nicht mehr dem derzeitigen jeweiligen Stand der Behandlungstechniken Rechnung.

Die Problematik, dass die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit als Surrogat-Endpunkt für das progressionsfreie Überleben dient, aber nicht prospektiv valide belegt ist, gilt für alle strahlentherapeutischen Behandlungsoptionen in vergleichbarer Weise.

Ausserdem ist darauf hinzuweisen, dass bei dem Vergleich von PBT und EBRT mit der radikalen Prostatektomie die PSA-Rezidivkriterien nicht identisch gewählt wurden (s. 7.6 Auswertung der Primärliteratur zum therapeutischen Nutzen).

Bedeutung der Risikogruppierung für Ergebnisdaten

Evaluationsstand anderer Behandlungsoptionen

Bei der überwiegenden Anzahl der Primärpublikationen wurde bei der Auswertung nicht hinreichend auf Behandlungsgleichheit kontrolliert, obwohl durchgeführte Begleittherapien dies erfordert hätten. So wurde z.B. trotz Begleittherapie mit EBRT oder Antiandrogen-Gabe keine stratifizierte Auswertung durchgeführt, die eine differenzierte Zuordnung der Therapieeffekte zugelassen hätte. In einer retrospektiven Kohortenvergleichsstudie, bei deren Auswertung einer antiandrogenen Zusatztherapie Rechnung getragen wurde, zeigten sich jedoch ähnliche Ergebnisse für die Zielgrößen der verschiedenen Behandlungsgruppen (s. Daten bei [Kupelian et al., 2004] und [Potters et al., 2004a]).

**Behandlungsgleichheit / Begleittherapien
nicht hinreichend bei der Auswertung berücksichtigt**

Die in den vergangenen Jahren insbesondere in skandinavischen und teilweise auch angloamerikanischen Ländern realisierte Option des Watchful Waiting bzw. Expectant Management ist vor dem Hintergrund kürzlich publizierter Verlaufsdaten offenbar nur für Patienten mit vergleichsweise geringer Restlebenserwartung und mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom niedriger Risikogruppierung ein gangbarer Weg [Albertsen et al., 2005], [Johansson et al., 2004]. In den USA hat sich der Anteil derjenigen Patienten, die sich bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit günstigen Prognosefaktoren gegen eine umgehende Behandlung und für ein Zuwarten entschieden, in den letzten Jahren halbiert und liegt nun deutlich unter 10 % [Cooperberg et al., 2004b].

Untergeordnete Bedeutung des Watchful Waiting in Deutschland

Auch in Deutschland stellt Watchful Waiting (kontrolliertes Zuwarten) offenbar nur für einen geringen Prozentsatz der Patienten eine realisierte Vorgehensweise dar; allerdings liegen hierzu keine naturalistischen Daten aus der Versorgungspraxis vor.

Als Fazit zum derzeitigen Wirksamkeitsnachweis kann festgehalten werden:

Fazit zur Wirksamkeit

In der Literaturrecherche für den Zwischenzeitraum 2001 – 06/2004 konnte keine definitiv beweiskräftige Evaluationsstudie mit adäquater Kontrollgruppe zum therapeutischen Nutzen der PBT gefunden werden konnte (Evidenzstufe I oder II). In einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudien [Kupelian et al., 2004] der Evidenzklasse III fanden sich hinsichtlich des Surrogat-Zielpunkts bNED bei niedriger Risikogruppierung keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie. In einer vergleichenden retrospektiven Studie [Potters et al., 2004a] wurden auch Gesamt- und krankheitsfreies Überleben untersucht, ohne dass Unterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie nachweisbar waren.

keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie hinsichtlich bNED und Gesamt- und krankheitsfreies Überleben (Evidenzstufe III)

Neben den notwendigen randomisierten klinischen Studien zur PBT wären idealerweise auch empirische Untersuchungen zur Beschreibung der tatsächlichen Versorgungslage von Patienten mit Prostatakarzinomen in Deutschland unter Berücksichtigung aktueller gesundheitsökonomischer Kenndaten zu fordern, aus denen künftige Perspektiven der Indikation der PBT insbesondere hinsichtlich der weiter wachsenden Lebenserwartung und somit Inzidenzerhöhung von Prostatakarzinomen abzuleiten wären.

9.1.2 Evidenzlage zu Verträglichkeit, Sicherheit und Lebensqualität

Im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen der PBT im Vergleich zu alternativen Behandlungsoptionen sind aus der hier ausgewerteten Literatur keine gesicherten Aussagen zu Inzidenz bzw. Inzidenzraten von Nebenwirkungen möglich. Dies gilt selbst vor dem Hintergrund, dass einige Untersuchungen ein prospektives Studiendesign und teilweise auch eine relevante Vergleichsbedingung aufwiesen. Mögliche Einflüsse einer Patientenselektion, Art und Durchführung der PBT, Heterogenität der Patientenkollektive und unterschiedliche, häufig nicht validierte Methoden zur Erhebung von Nebenwirkungen erschweren evidenzbasierte Aussagen.

***Zu Nebenwirkungen
nur eingeschränkte
Aussagen möglich***

Von einigen Autoren werden bezüglich Potenserhalt in einer Metaanalyse bzw. einer Primärpublikation mit retrospektiven Gruppenvergleichen Vorteile der PBT gegenüber der radikalen Prostatektomie, auch gegenüber der nerverhaltenden radikalen Prostatektomie gesehen [Robinson et al., 2002], [Sharkey et al., 2002]. Auch im Hinblick auf diese Arbeiten gelten jedoch die o.g. methodischen Bedenken.

***Mögliche Vorteile der
PBT bzgl.
Potenserhalt***

Im Hinblick auf die subjektive, mit Hilfe entsprechender Fragebögen gemessene, allgemeine Lebensqualität ergeben sich jedoch zwischen den geschilderten Therapieoptionen offenbar keine signifikanten Unterschiede (s. hierzu auch Abschnitt 5.5 zu den Lebensqualitätsdaten der Scandinavian Prostatic Cancer Group).

Lebensqualität

Betrachtet man die krankheitsspezifische Lebensqualität, findet man jedoch Unterschiede: Die Darmfunktion war signifikant schlechter bei PBT oder EBRT im Vergleich zu Patienten mit radikaler Prostatektomie, während bei PBT und EBRT die sexuelle Funktion und die Harnfunktion gleich oder besser waren [Bacon et al., 2001]. Im Hinblick auf den Zeitverlauf von Lebensqualitätsdaten zur sexuellen Funktion über 3 Jahre zeigte sich bei radikaler Prostatektomie unmittelbar postoperativ eine erhebliche Einschränkung, während

***Krankheitsspezifisch
mögliche Vorteile
von PBT oder EBRT
bei sexueller
Funktion und Miktion***

demgegenüber bei EBRT oder PBT Einschränkungen der sexuellen Funktion erst verzögert eintraten [Talcott et al., 2003b].

Insgesamt ergeben sich aus den vorliegenden Nebenwirkungsdaten keine Hinweise für ein vergleichsweise höheres Risikopotential der PBT im Vergleich zur radikalen Prostatektomie bzw. der EBRT.

Kein höheres Risiko der PBT gegenüber radikaler Prostatektomie oder EBRT

Hinsichtlich der Evaluation von Nebenwirkungen gestatten die Daten aus der Studie der Scandinavian Prostatic Cancer Group nur bezüglich der radikalen Prostatektomie eine verlässlichere Abschätzung, allerdings nur gegenüber watchful waiting (s. Abschnitt 5.5).

Verträglichkeit / Sicherheit alternativer Therapieoptionen

Im Hinblick auf die externe Strahlentherapie zeigen sich in randomisierten kontrollierten Studien Nebenwirkungsvorteile der konformalen gegenüber der konventionellen EBRT.

Mögliche differentielle Indikationsstellungen lassen sich jedoch vermutlich aus klinischen Risikofaktoren bzw. Symptomen (zum Beispiel vorbestehende Miktionserschweren) ableiten.

Zur Darstellung der Nebenwirkungsprofile der PBT, EBRT und radikalen Prostatektomie sei auf die Auswertung des NCCHTA-HTAs (s. Abschnitt 11.8 Auswertungen der HTA-Berichte) und auf die Tabelle von Jani und Hellmann (s. Abschnitt 8.1.6 Sonstige Nebenwirkungen) verwiesen [Jani und Hellmann, 2003b].

Vorbehaltlich methodischer Einschränkungen kann folgendes Fazit zu Nebenwirkungen gezogen werden: Rektale Nebenwirkungen werden nach radikaler Prostatektomie weniger häufig beschrieben als nach EBRT, die PBT steht zwischen diesen beiden Therapieoptionen. Erektile bzw. sexuelle Nebenwirkungen wurden nach radikaler Prostatektomie häufiger beschrieben als nach EBRT und insbesondere nach PBT.

Fazit zu Nebenwirkungen:

Mögliche Vorteile für PBT bei Erhalt der Potenz und der Urinkontinenz bei möglichen Nachteilen hinsichtlich rektaler Nebenwirkungen und einer urethralen Retention

Bei den urethralen Nebenwirkungen ist in urethrale Inkontinenz (Urininkontinenz) und urethrale Retention (Miktionserschweren) zu unterscheiden, wobei die urethrale Inkontinenz einer vergleichsweise ungünstigere Prognose aufweist.

Urethrale Inkontinenz tritt offenbar nach radikaler Prostatektomie häufiger auf als nach PBT, wohingegen eine urethrale Retention demgegenüber nach PBT im Vergleich zur radikalen Prostatektomie häufiger vorkommt. Die EBRT schneidet bzgl. der urethralen Inkontinenz ähnlich gut ab wie die PBT, bei der urethralen Retention ähnlich gut wie die radikale Prostatektomie.

Die nach PBT vergleichsweise häufigere urethrale Retention ist in der Regel innerhalb eines Jahres nach Therapie rückläufig; sie ist außerdem medikamentös therapierbar.

9.1.3 Generalisierbarkeit

Im Hinblick auf die externe Validität und Generalisierbarkeit der geschilderten Datenlage soll zum einen auf die Auswahl geeigneter Patienten anhand definierter – insbesondere prognostischer – Merkmale sowie auf die Behandlungsbedingungen und deren Reproduzierbarkeit eingegangen werden.

Die Diagnostik und das Staging von Prostatakarzinomen anhand der TNM-Stadieneinteilung, der PSA-Ausgangswerte und des Gleason-Scores ist international üblich und wird in Deutschland genauso wie in den angloamerikanischen Ländern, aus denen der Großteil der Vergleichsstudien stammt, durchgeführt. Dies gilt in ähnlicher Weise für die Risikoprognoseabschätzung mittels Nomogrammen, anhand derer relevante Parameter wie Organbegrenzung oder Lymphknotenstatus anhand von Wahrscheinlichkeits-Scores abgeschätzt werden sollen, um eine Therapieentscheidung zu ermöglichen. Für die Zielpopulation der Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom – auch für die Untergruppe der Patienten mit günstigen Risikofaktoren bzw. Einordnung in eine niedrige Risikogruppe – kann also eine Übertragbarkeit der vorgefundenen Daten auf die Behandlung in der deutschen Versorgungspraxis angenommen werden.

Ob die derzeitigen Behandlungsbedingungen bei deutschen Anwendern unter Berücksichtigung der deutschen Leitlinien und den eingereichten Stellungnahmen mit dem in den Evaluationsstudien geschilderten Behandlungs-Setting tatsächlich vergleichbar sind, muss offen gelassen werden, da hierzu keine repräsentativen Vergleichsdaten aus Deutschland vorliegen. Zur Frage der externen Validität und Generalisierbarkeit bzgl. der Behandlungsbedingungen kann daher nicht verlässlich Stellung genommen werden.

Unklar in Bezug auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse sind die Bedingungen des Therapiezugangs zu den verschiedenen Therapieoptionen, insbesondere im Vergleich zwischen den in den USA in Kohorten- und Beobachtungsstudien untersuchten Patienten in den USA gegenüber den mit PBT behandelten Patienten in Deutschland. Da die Literaturrecherche hierzu keine vergleichbaren versorgungsepidemiologischen Daten aus Deutschland erbrachte, können möglicherweise unterschiedliche Versorgungsströme und ihr potentieller Einfluss auch auf Ergebnisparameter nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden. Unter der Voraussetzung eines Leitlinien-konformen Vorgehens auch in Deutschland sollten diese Unwägbarkeiten jedoch keine nennenswerte Rolle spielen.

Staging und Abschätzung der Risikoprognose international standardisiert

Generalisierbarkeit der Behandlungsbedingungen unklar

Soziodemographische Unterschiede beim Therapiezugang nicht auszuschließen

10 Zusammenfassung

10.1 Fazit

- (1) Für die PBT wurde bisher ein Wirksamkeitsnachweis durch prospektive, randomisierte Studien mit einer adäquaten Kontrollbedingung und mit Evaluation eines strikten Zielkriteriums (wie z.B. der Gesamt-Überlebenszeit oder der krankheits- bzw. progressionsfreien Überlebenszeit) oder eines prospektiv validierten Surrogat-Endpunkts über eine hinreichend lange Nachbeobachtungsdauer nicht erbracht.
- Kein Wirksamkeitsnachweis durch prospektive, randomisierte Studien mit adäquaten Kontrollbedingungen*
- (2) Die Einschätzung des therapeutischen Nutzens der PBT im Vergleich zu den Therapiealternativen radikale Prostatektomie und EBRT basiert auf umfangreichen retrospektiven Kohortenstudien, welche methodischen Einschränkungen (u.a. unterschiedliche PSA-Rezidiv-Definitionen) aufweisen. In einer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie [Kupelian et al., 2004] fanden sich hinsichtlich des Surrogat-Zielpunkts bNED bei niedriger Risikogruppierung keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie. In einer anderen retrospektiven Auswertung hierzu [Potters et al., 2004a] wurden auch Gesamt- und krankheitsfreies Überleben untersucht, ohne dass Unterschiede zwischen PBT, EBRT und radikaler Prostatektomie nachweisbar waren. Beide Auswertungen erstreckten sich über eine Nachbeobachtungsdauer von 7 Jahren. Aus nicht-vergleichenden Studien liegen retrospektive Beobachtungsdaten zur PBT über eine Nachbeobachtungsdauer von 12 Jahren vor.
- Vergleichbare Wirkung der PBT in retrospektiven Kohortenstudien*
- Evidenzstufe III*
- (3) Aus Daten einer Sekundäranalyse einer vorliegenden randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie und retrospektiver Kohortenstudien bzw. Fallserien ergeben sich Hinweise für eine bessere klinische Wirksamkeit höherer Strahlendosen. Diese können als indirekter Hinweis für einen genuinen therapeutischen Effekt der PBT, jedoch nicht als sicherer Beleg für eine Wirksamkeit i.S.d. patientenrelevanten Outcomeparameter bei hinreichend langer Nachbeobachtungsdauer verstanden werden.
- Hinweise zur klinischen Wirksamkeit aus Sekundäranalysen zu Strahlendosisvergleichen und retrospektiven Kohortenstudien*

- 4) Daten zu Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität der PBT im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen wurden bisher nicht mit zufriedenstellender Validität erhoben. Dies betrifft neben Kurz- insbesondere auch Langzeit-Daten zu möglichen unerwünschten Effekten. Soweit aufgrund der Studienlage – mit direkten Vergleichen in einem Teil der Untersuchungen – beurteilbar, weist die PBT jedoch gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der EBRT keine ungünstigere Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation auf. Mögliche Vorteile der PBT betreffen den Erhalt von Potenz und Urinkontinenz, mögliche Nachteile betreffen rektale Komplikationen und passagere Miktionserschweren.
- Daten zu Verträglichkeit, Sicherheit, Lebensqualität bisher nur eingeschränkt valide*
- Evidenzstufe III*
- Kein höheres Risiko der PBT gegenüber radikaler Prostatektomie oder EBRT*
- (5) Evidenzbasiert gebührt der radikalen Prostatektomie der Vorrang vor allen anderen Therapiealternativen und damit auch gegenüber der PBT. Zwischen konventioneller bzw. konformaler EBRT und PBT ist eine Priorisierung nach der derzeitigen Studienlage jedoch nicht möglich, da Evaluationsstand und vorliegende Wirksamkeits- bzw. Verträglichkeitsdaten als vergleichbar angesehen werden müssen.
- Evidenzbasiert Vorrang der radikalen Prostatektomie gegenüber PBT und EBRT*
- (6) Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit der geschilderten Behandlungsoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom legen nahe, aufgrund des Spektrums unerwünschter Effekte die Entscheidung für ein bestimmtes Vorgehen unter weitestgehender Einbeziehung der Präferenzen des betroffenen Patienten zu treffen. Hierfür ist eine entsprechend ausführliche und eingehende Information des Patienten über Wirksamkeit und Verträglichkeit notwendig, um einer partizipativen Entscheidungsfindung den Weg zu bereiten. Dabei sollte die interdisziplinäre Beratung möglichst unabhängig von anwenderorientierten Interessen erfolgen und deshalb idealerweise in Zentren durchgeführt werden, die mehrere therapeutische Verfahren (radikale Prostatektomie, EBRT und PBT) einsetzen und im Einzelfall auch kontrolliertes Zuwarten als Option bedenken.
- Differenzielle Indikationsstellung erforderlich*
- Patientenpräferenzen berücksichtigen*

10.2 Empfehlungen

Die nachstehend gegebenen Empfehlungen zur Anwendung der PBT beim lokal begrenzten Prostatakarzinom fußen neben dem oben ausgeführten, evidenzbasierten Fazit zum therapeutischen Nutzen auf folgenden Hintergrundannahmen zur klinischen Bewertung ("considered judgement"):

Der Grad der Empfehlung folgt dabei der Abstufung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN50) (s. **11.6 Abstufung von Empfehlungen nach SIGN50 (SIGN Grading System)**)).

Um den therapeutischen Nutzen der PBT noch besser abschätzen zu können, sind prinzipiell prospektive, randomisierte klinische Vergleichsuntersuchungen zu Wirksamkeit, unerwünschten Effekten und Lebensqualität nötig, insbesondere über eine Nachbeobachtungsdauer von 10 und mehr Jahren.

Aussagekräftige Ergebnisse aus derartigen Evaluationsstudien wären jedoch, würden solche Vergleichsuntersuchungen jetzt begonnen, erst in ca. 10 – 15 Jahren zu erwarten. Die Erfahrungen mit der SPIRIT-Studie zeigen aber, dass solche Vergleichsuntersuchungen derzeit faktisch kaum durchführbar sind. Ein weiteres Zuwarten mit Verschiebung einer Entscheidung über die PBT, bis Studiendaten der Evidenzstufe I vorliegen, dürfte also keine realistische Option darstellen – umso weniger, als die PBT mittlerweile auch in Deutschland in mehreren Zentren verfügbar ist und zunehmend von Patienten nachgefragt wird.

Eine klinische Bewertung des therapeutischen Nutzens, der Verträglichkeit und der Sicherheit der PBT sowie eine Einschätzung von Lebensqualitätsdaten *sollte* daher auf der Grundlage der derzeit verfügbaren, qualitativ besten Evidenz erfolgen. Hierbei werden als vorhandene alternative Therapieoptionen die radikale Prostatektomie und die EBRT und als weitere Möglichkeit das Watchful Waiting vergleichend berücksichtigt.

Für den Fall, dass die radikale Prostatektomie als mögliche Behandlung nicht in Frage kommt, *muss* eine Entscheidung über die Anwendung alternativer Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage der derzeit vorliegenden, qualitativ besten Evidenz getroffen werden. Bei dieser Konstellation erschiene es evidenzbasiert nicht vertretbar, die PBT angesichts der Vergleichbarkeit von Evaluationsstand und Wirksamkeits-Verträglichkeits-Relation zu Gunsten der EBRT als aktive Therapieoption auszuschließen.

Unbeschadet einer Entscheidung auf derzeitiger Evidenzgrundlage wäre bei Vorliegen neuer Wirksamkeitsdaten aus RCTs eine erneute Bewertung mit ggfs. notwendiger Revision

**Empfehlung aufgrund
Evidenzeinstufung
und
klinischer Bewertung**

**Graduierung der
Empfehlung gemäß
SIGN50: A – D**

**prinzipielle
Notwendigkeit
weiterer kontrol-
lierter Studien,
insbesondere zu
Langzeiteffekten**

**Abwägung der Vor-
und Nachteile der
PBT auf Basis der
derzeit verfügbaren
"best evidence"
vorzunehmen**

vorzunehmen.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen kommen die Autoren dieses HTAs insgesamt zu folgenden Schlussfolgerungen:

- (1) Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann die PBT dann erwogen werden, wenn die evidenzbasiert prioritär einzustufende radikale Prostatektomie als Therapiemaßnahme nicht vorgenommen werden kann (z.B. wegen vorhandener Kontraindikationen) oder soll (z.B. aufgrund der Präferenzen des Patienten bzgl. Potenz- oder Urinkontinenz) erachtet werden. Bedingung ist dabei ferner, dass auch ein Watchful Waiting als Möglichkeit ausscheidet (z.B. Restlebenserwartung > 5 – 10 Jahre, Präferenz des Patienten) und folglich nach einer aktiven Behandlungsalternative zur radikalen Prostatektomie gesucht wird. Diese Empfehlung entspräche bei Zugrundelegung des SIGN 50 Grad C.
- (2) Bei der Einzelfallentscheidung, ob eine PBT oder alternativ eine EBRT gewählt werden sollen, sind neben Patientenpräferenzen die möglichen Vorteile der PBT (z.B. einzeitiges Vorgehen) und deren potentiellen Nachteile (invasiver Eingriff) und Kontraindikationen (z.B. vorhergehende umfangreiche TURP, erheblich vergrößertes Prostata-Volumen, vorbestehende Harnabflussstörung) in Relation zur EBRT zu berücksichtigen. Diese Empfehlung entspräche bei Zugrundelegung des SIGN 50 Grad C.
- (3) Die PBT kommt unter Berücksichtigung der Empfehlungen (1) und (2) bei konservativer Abschätzung der Nutzen-Verträglichkeits-Relation insbesondere bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und günstigen Risikofaktoren (T1-T2a, PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score \leq 6) in Frage. Diese Empfehlung entspräche bei Zugrundelegung des SIGN 50 Grad C.

PBT als Therapieoption dann, wenn sowohl radikale Prostatektomie als auch Watchful Waiting nicht in Frage kommen

PBT als Therapieoption in Abgrenzung zur EBRT unter Beachtung der jeweiligen Nutzen-Risiko-Relationen

PBT als Therapieoption insbesondere beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedriger Risikogruppierung

- (4) Bei der Indikationsstellung zur PBT ist unter weitestgehender Einbeziehung der Präferenzen des Patienten eine enge Abstimmung von Ärzten mit urologischer, strahlentherapeutischer und onkologischer Fachkompetenz und eine eingehende interdisziplinäre Beratung des Patienten notwendig.
Diese Empfehlung entspräche bei Zugrundelegung des SIGN 50 Grad D.

***PBT: Interdisziplinäre
Indikationsstellung
und Beratung des
Patienten***

Erläuterung:

Eine Empfehlung der Stufe C stützt sich u.a. auf Evidenz einschließlich von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Risiko einer Verzerrung durch Confounding, Bias oder Zufall und einer mäßiggradigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung.

Eine Empfehlung der Stufe D stützt sich u.a. auf nicht-analytische Studien, z.B. Fallbericht oder Fallserien oder Expertenmeinungen.

11 Anhang

11.1 Literatur

11.1.1 Literaturrecherche

Zeitraum / Datenbanken:

Biosis, CCMed, Embase Alert, Embase, SciSearch, Medline, Medline Alert
BA95; CC00; EA08; EM95; IS95; ME0A; ME95

Datum der Recherche:

18.06.2004

	Suchbegriff	Treffer
1		23214039
2	((((CT D ("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE ADENOCARCINOMA";"PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA";"PROSTATE CANCER") OR UT=("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE ADENOCARCINOMA";"PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA";"PROSTATE CANCER") OR IT=("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE ADENOCARCINOMA";"PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA";"PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA";"PROSTATE CANCER") OR SH=("PROSTATE CARCINOMA";"PROSTATE ADENOCARCINOMA";"PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA";"PROSTATE CANCER")) OR (CT D ("PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS") OR UT=("PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS") OR IT=("PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS") OR SH=("PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS";"PROSTATIC NEOPLASMS")) AND PY=2001 to 2004	36359
3	(CT D ("RADIOISOTOPE THERAPY";"INTERSTITIAL RADIATION";"BRACHYTHERAPY") OR UT=("RADIOISOTOPE THERAPY";"INTERSTITIAL RADIATION";"BRACHYTHERAPY") OR IT=("RADIOISOTOPE THERAPY";"INTERSTITIAL RADIATION";"BRACHYTHERAPY") OR SH=("RADIOISOTOPE THERAPY";"INTERSTITIAL RADIATION";"BRACHYTHERAPY")) AND PY=2001 to 2004	5924
4	(((((FT=carcinoma OR FT=neoplasia) OR FT=neoplasm?) OR FT=adenocarcinoma) OR FT=cancer) OR FT=tumor) OR FT=tumour) OR FT=malignan?) AND PY=2001 to 2004	959169
5	FT=prostat? AND PY=2001 to 2004	77048
6	s=4 AND s=5	60432
7	(brachytherap? OR seed?) AND PY=2001 to 2004	83779
8	(radioisotop? OR iodine OR palladium OR iridium OR gold) AND PY=2001 to 2004	91223
9	(ct down brachytherapy) AND PY=2001 to 2004	4537
10	(S=9 OR S=8 OR S=7) AND PY=2001 to 2004	172398
11	(S=10 OR S=3) AND PY=2001 to 2004	172399
12	(S=2 OR S=5) AND PY=2001 to 2004	77048
13	(S=11 AND S=12) AND PY=2001 to 2004	3726

	Suchbegriff	Treffer
14	13 AND PY>=2001 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; FRENCH; SPANISH; ITALIAN; PORTUGUESE; DUTCH; NORWEGIAN; DANISH; SWEDISH; NETHERLANDISH; CATALAN; AFRIKAANS; ICELANDIC; LATIN; ESPERANTO) AND DT=(ARTICLE; JOURNAL ARTICLE; JOURNAL; MEETING; MEETING ABSTRACT; REVIEW; REVIEW, TUTORIAL; CASE REPORTS; RESEARCH ARTICLE; ZEITSCHRIFTENARTIKEL; VERFASSERWERK; LITERATURE REVIEW; CLINICAL TRIAL; NEWS ITEM; PATENT; COMMENT; BOOK; RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL; MEETING POSTER; NEWS; HISTORICAL ARTICLE; REVIEW, ACADEMIC; MULTICENTER STUDY; EVALUATION STUDIES; REVIEW OF REPORTED CASES; REVIEW LITERATURE; CORRECTION; CONTROLLED CLINICAL TRIAL; CASE STUDY; MEETING PAPER; VALIDATION STUDIES; OVERALL; GUIDELINE; META-ANALYSIS; CLINICAL TRIAL, PHASE II; CORRECTION, ADDITION; PRACTICE GUIDELINE; CLINICAL TRIAL, PHASE I; LEGAL CASES; CONFERENCE PAPER; REVIEW, MULTICASE; LECTURES; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE; CLINICAL CONFERENCE; DISCUSSION; CLASSICAL ARTICLE; CLINICAL TRIAL, PHASE III; STANDARD; TECHNICAL REPORT; SHORT SURVEY; ARTICLE: ERRATUM; MEETING SUMMARY; PATIENT EDUCATION HANDOUT; ERRATUM; MEETING REPORT; CORRECTED AND REPUBLISHED ARTICLE; CHECKLIST; MANUAL; FESTSCHRIFT; PROTOCOL; HARDWARE REVIEW; PUBLISHED ERRATUM; RETRACTION OF PUBLICATION; CONTINUING EDUCATION; RETRACTED PUBLICATION; CORRECTED RECORD; CORRECTED ARTICLE; ERRATA; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, NIH; CLINICAL TRIAL, PHASE IV; DATABASE REVIEW; ANNUAL REPORT; THESIS/DISSERTATION; CASE REVIEW; TEXTBOOK; SCIENTIFIC INTEGRITY REVIEW; SUPPLEMENT; LEGISLATION; EXPERT OPINION; GOVERNMENT PUBLICATIONS; RETRACTED ARTICLE; ADDENDUM; RETRACTION; BOOK, MEETING; ABSTRACTS; PRODUCT REVIEW; NEW PRODUCT ANNOUNCEMENT) AND (pps=human;pps=cancer)	3333
15	s=14 AND py=2001	865
16	s=14 AND py=2002	1001
17	s=14 AND py=2003	1101
18	s=14 AND py=2004	367
19	check duplicates: unique in s=15	501
20	check duplicates: unique in s=16	522
21	check duplicates: unique in s=17	563
22	check duplicates: unique in s=18	191

Weitere Datenbanken, genutzt für die Recherche nach HTA-Berichten und Leitlinien

Datenbank	Adresse
AETMIS, CETS Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé Agency for Health Services and Technology Assessment Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec	www.aetmis.gouv.qc.ca
AETNA	www.aetna.com
AHFMR Alberta Heritage Foundation for Medical Research	www.ahfmr.ab.ca
AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality	www.ahrq.gov
ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante	www.anaes.fr
AQS Arbeitsgemeinschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in der Medizin	Kommentar: am 01.12.2004 nicht mehr abrufbar http://www.aqs.de/hta/hta-eu.htm Europa http://www2.aqs.de/hta/hta.htm weitergeleitet an http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=28hta/hta-eu.htm
	Kommentar: am 01.12.2004 nicht mehr abrufbar http://www.aqs.de/hta/hta-d.htm Deutschland weitergeleitet an http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=28hta/hta-d.htm

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften	www.awmf-online.de
CAHTA Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	Kommentar: am 01.12.2004 nicht mehr abrufbar www.aatm.es
CCOHTA Canadian Cooperating Office for Health Technology Assessment	www.ccohta.ca
CEDIT Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	http://cedit.ap-hop-paris.fr
CMA Canadian Medical Association; CMA infobase	https://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/search/english/advancedsearch.asp
Cochrane Database of Systematic Reviews	www.cochrane.org
Consejeria de Salud de la Junta de Andalucia	http://www.juntadeandalucia.es/salud/principal/
DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	www.dimdi.de
ECRI Healthcare Standards (formerly the Emergency Care Research Institute)	www.ecri.org
Guidelines International Network	www.g-i-n.net
HSTAT Health Services/Technology Assessment Text	http://Hstat.nlm.nih.gov http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat
ICSI	http://www.icsi.org/index.asp

Institute for Clinical Systems Improvement	
INAHTA International Network of Agencies for Health Technology Assessment	www.inahta.org
MSAC Medical Services Advisory Committee	http://www.msac.gov.au/
NCCHTA The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment NHS Health Technology Assessment Programme	www.hta.nhsweb.nhs.uk
NeLH National Electronic Library for Health; Guidelines Finder working with NHS Libraries	www.nelh.nhs.uk
NGC National Guideline Clearinghouse NGC is an initiative of the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) .	www.guideline.gov
SBU Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	www.sbu.se
Singapore Ministry of Health; NMRC National Medical Research Council NCCC National Committee On Cancer Care	http://www.gov.sg
SMM Senter for Medisinsk Metodevurdering norw, Norwegian Centre for Health Technology Assessment	http://www.oslo.sintef.no/smm/News/FramesetNews.htm

TRIP Database Turning Research into Practice	www.tripdatabase.com
Wessex Institute for Health Research & Development (Steer Succint and Timely Evaluated Evidence Reviews)	www.signpoststeer.org
York-Datenbanken: NHS CRD Centre for Reviews and Dissemination DARE Database of Abstracts of Reviews of Effects NHS EED NHS Economic Evaluation Database (HTA Health Technology Assessment Database	www.york.ac.uk/inst/crd

Weitere Internetadressen und Datenbanken für HTA-Berichte und Leitlinien, hier mit Schwerpunkt Brachytherapie / Prostatakrebs / Strahlenauswirkungen

ABS American Brachytherapy Society	www.americanbrachytherapy.org
ACR American College of Radiology	www.acr.org
BMU Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit	www.bmu.de
CCO Cancer Care Ontario	www.Cancercare.on.ca

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	http://www.krebsinfo.de www.dgho.de
DGMP Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V.	http://www.strahlentherapie.uni-wuerzburg.de www.dgmp.de
DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum	http://www.dkfz-heidelberg.de/tzhdma/tr21.htm
EAU European Association of Urology	http://www.uroweb.org
NCCN National Comprehensive Cancer Network	www.nccn.org
NCI National Cancer Institute	www.cancer.gov
RCR Royal College of Radiologists	http://www.rcr.ac.uk
RKI Robert Koch Institut	www.rki.de

Weiter berücksichtigt wurden Veröffentlichungen der folgenden Institutionen

AAPM American Association of Physicists in Medicine	http://www.aapm.org/
ACPSEM Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine	http://www.acpsem.org.au/
ASTRO American Society for Therapeutic	http://www.astro.org/

Radiology and Oncology	
Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	http://www.deutsche-krebsgesellschaft.de/
Deutsche Krebshilfe	http://www.krebshilfe.de/
Deutsche Gesellschaft für Urologie	http://www.dgu.de
ESTRO/EAU/EORTC	http://www.estroweb.org/estro/index.cfm http://www.uroweb.org/ http://www.eortc.be/

11.1.2 Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 15.06.2005

- (1) Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar 15;37(5):1035-41.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (2) Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: A summary of the literature. *J Urol* 2004;171(6):2122-7.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (3) ACPSEM (Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine). ACPSEM position paper. Recommendations for the safe use of external beams and sealed brachytherapy sources in radiation oncology. *Australasian College of Physical Scientists and Engineers in Medicine. Australas Phys Eng Sci Med* 1997 Sep;20(3 Suppl):1-35.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (4) ACR (American College of Radiology). ACR Practice Guideline for the Performance of High-Dose-Rate Brachytherapy. 529-532. 1-1-2001a.
Kommentar: Leitlinie: thematisch nicht relevant, da HDR
- (5) ACR (American College of Radiology). ACR Practice Guideline for the Performance of Low-Dose-Rate Brachytherapy. 533-537. 1-1-2001b.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt; bei narrativer Auswertung berücksichtigt
- (6) ACR (American College of Radiology). ACR Practice Guideline for Transperineal Permanent Brachytherapy of Prostate Cancer. 545-550. 1-1-2001c.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt; bei narrativer Auswertung berücksichtigt
- (7) Adeeb NE, Christodoulides JC, Derosas JF, Doyle DB, Fugitt RG, Gona CR, et al. CT guided pararectal seed implant for localized prostate cancer: a preliminary report. *Journal of medicine* 2002;33(1-4):63-71.
Kommentar: siehe Kurzauswertung; Nebenwirkungsaspekt separat ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (8) Aetna. Brachytherapy; Clinical Policy Bulletins; Nr. 0371. 30-9-2003.
Kommentar: Leitlinie: Kriterien für Geltungsbereich, Zweck, Methodik, inhaltliche Präsentation nicht erfüllt
- (9) Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2000 Datenbank; Table 1. 1. 1999.
Ref Type: Generic
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (10) AHFMR (Alberta Heritage Foundation for Medical Research), Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer; HTA 17. 1-60. 1999b. Canada, The Alberta Heritage Foundation for Medical Research.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (11) Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, et al. Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology* 1999 Aug;54(2):313-8.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (12) Al Qaisieh B, Carey B, Ash D, Bottomley D. The use of linked seeds eliminates lung embolization following permanent seed implantation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jun;59(2):397-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (13) Albert M, Tempany CM, Schultz D, Chen MH, Cormack RA, Kumar S, et al. Late genitourinary and gastrointestinal toxicity after magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy with or without neoadjuvant external beam radiation therapy. *Cancer* 2003 Sep;98(5):949-54.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (14) Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005 May 4;293(17):2095-101.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (15) Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 Sep 16;280(11):975-80.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT

- (16) Alibhai SM, Klotz LH. A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer. *The Canadian journal of urology* 2004 Feb;11(1):2110-7.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (17) ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante). Les traitements du cancer localise de la prostate (HTA record 20030001). 1-114. 2001a.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (18) Andriole GL, Kavoussi LR, Torrence RJ, Lepor H, Catalona WJ. Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1988 Oct;140(4):758-60.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (19) Ankem MK, DeCarvalho VS, Harangozo AM, Hartanto VH, Perrotti M, Han K, et al. Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Apr;59(4):555-9.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (20) Aprikian AG. Risk stratification in clinically localized prostate cancer. *The Canadian journal of urology* 2002 Jun;9(Suppl 1):18-20.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit und prognostischen Variablen; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (21) Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EOORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiation Oncol* 2000 Dec;57(3):315-21.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien trotz deutlicher methodischer Schwächen in mehreren Bereichen noch erfüllt; s. tabellarische Einzelauswertung
- (22) ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Mar 15;37(5):1035-41.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (23) AUA (American Urological Association). Report on The Management of Clinically Localized Prostate Cancer. 1-49 (88). 1995.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (24) Aus G, Abbou C-C, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU (European Association of Urology), editor. 1-62. 1998.
- Kommentar:** Leitlinie: Veröffentlichungsjahr unklar; 1998 geschätzt anhand der Angaben der Literaturverzeichnisse; Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (25) Aus G, Abbou C-C, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU (European Association of Urology), editor. 1-80. 2003.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche und -auswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (26) Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995 Aug;154:460-5.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (27) Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Kawachi I. The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J Urol* 2001 Nov;166(5):1804-10.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (28) Badiozamani KR, Wallner K, Sutlier S, Ellis W, Blasko J, Russell K. Anticipating prostatic volume changes due to prostate brachytherapy. *Radiat Oncol Investig* 1999;7(6):360-4.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (29) Bahnson RR, Hanks GE, Huben RP, Kantoff P, Kozlowski JM, Kuettel M, et al. NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000 Nov;14(11A):111-9.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt
- (30) Barker J, Jr., Wallner K, Merrick G. Gross hematuria after prostate brachytherapy. *Urology* 2003 Feb;61(2):408-11.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (31) Barrett WL, Kassing WM, Shirazi R. Efficacy of brachytherapy for prostate cancer in African Americans compared with Caucasians. *Brachytherapy* 2004;3(1):30-3.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (32) Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiation Oncol* : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

- 2004 Apr;71(1):23-8.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (33) Battermann JJ. Jod-125 interstitielle Therapie bei lokalisierendem Prostatakarzinom. Ergebnisse der Universität Utrecht. Interstitial iodine 125 therapy in localized prostatic carcinoma. Results at the Utrecht University. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis =Revue suisse de medecine Praxis 2001 Sep;90(36):1501-5.
Kommentar: siehe Kurzauswertung; Nebenwirkungsaspekt separat ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (34) Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology 2005 Apr;128(4):819-24.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (35) Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK. Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. Urology 2000b Jan;55(1):91-6.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (36) Berges RR, Spiegel T, Senge T. Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und Behandlungszufriedenheit in der Langzeitnachsorge. Urologe A 2002;42:106-8.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (37) Bey P, Carrie C, Beckendorf V, Ginestet C, Aletti P, Madelis G, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer-preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Sep 1;48(2):513-7.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (38) Beyer D, Nath R, Butler W, Merrick G, Blasko J, Nag S, et al. American brachytherapy society recommendations for clinical implementation of NIST-1999 standards for (103)palladium brachytherapy. The clinical research committee of the American Brachytherapy Society. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000a May 1;47(2):273-5.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt
- (39) Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. Radiother Oncol 2000b;57:263-7.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (40) Beyer DC, Puente F, Rogers KL, Gurgoze EM. Prostate brachytherapy: comparison of dose distribution with different 125I source designs. Radiology 2001 Dec;221(3):623-7.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (41) 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 2003c;2(2):77-84.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (42) Bice WS, Jr., Walker ES, Gearty S, Walker AV, Marbach JR, Prestidge BR. A comparative evaluation of loading times and exposures for permanent prostate brachytherapy. Journal of applied clinical medical physics (electronic resource) 2002;3(4):263-72.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (43) Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggmann M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. N Engl J Med 2005 May 12;352(19):1977-84.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (44) Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997 Jun;33(7):1075-107.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (45) Bladou F, Salem N, Karsenty G, Gravis G, Simonian M, Rosello R, et al. Troubles sexuels apres curietherapie par implants permanents d'I-125 dans le cancer localise de prostate
Sexual disorders after brachytherapy by permanent I-125 implants in localized prostate cancer. Andrologie 2003;13(3):252-8.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (46) Blair HF, Porter A, Chen QS. In vivo detection of an 125I seed located in the intracardiac region after prostate permanent brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Mar;58(3):888-91.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität

- (47) Blasko J, Grimm P, Sylvester J, Badiozamani K, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 Brachytherapy for Prostate Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):839-50.
Kommentar: Publikation in den systematischen Informationssynthesen [CAHTA, 2001], [ANAES, 2001] bereits berücksichtigt
- (48) Blasko J, Grimm P, Sylvester J, Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 2000c;57:273-8.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (49) Blasko J, Mate T, Sylvester J, Grimm P, Cavanagh W. Brachytherapy for Carcinoma of the Prostate: Techniques, Patient Selection, and Clinical Outcomes. *Seminars in Urologic Oncology* 2002 Jan;12(1):81-94.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung, Verfahrensbeschreibung und Wirksamkeit; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (50) Blasko J, Ragde H, Grimm P. Transperineal Ultrasound-guided Implantation of the Prostate: Morbidity and Complications. *Scand J Urol Nephrol* 1991;137:113-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (51) Blasko J, Wallner K. 42nd Annual Scientific Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Radiation Oncology. Refresher Course No. 301C. 1-2. 24-10-2000. Boston, Hynes Memorial Convention Center.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (52) Blatt HJ, Abel LJ, Stipetch RL, Galbreath RW, Lief JH, Butler WM, et al. Utilization of a self-administered questionnaire to assess rectal function following prostate brachytherapy. *Urologic nursing : official journal of the American Urological Association Allied* 2001 Oct;21(5):356-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (53) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. Effektivität and Toxizität der ambulanten permanenten Seedimplantation bei 94 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. [7:25]. 2001. 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz ÖGRO/DEGRP, SASRO.
Ref Type: Generic
- Kommentar:** Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (54) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. Früh- und Spättoxizität der transperinealen permanenten interstitiellen Seedimplantation (TPSI) bei 111 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002;178(Sondernummer 1; PS 5-4):42.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (55) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. Short and long term toxicity after transperineal permanent seed implantation (TPSI) of 120 patients with low risk prostate cancer and 0,719 mCi seeds. *Radiother Oncol* 2002;63(Suppl. 1; S21:66).
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (56) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. Short and long term toxicity after transperineal permanent seed implantation (TPSI). *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2002;128(Suppl. 1; 110:P553).
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (57) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. TRUS-Volumetrie der Prostata bei Prä- und Online-Plan sowie unmittelbar nach Implantation und bei CT-Nachplan. 17:34. 2001. 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz ÖGRO/DEGRO, SASRO.
Ref Type: Generic
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (58) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. TRUS-Volumetrie in der transperinealen interstitiellen Seedimplantation (TPSI) der Prostata bei Online-Plan sowie unmittelbar nach Implantation und bei CT-Nachplan. *Strahlenther Onkol* 2002;178(Sondernummer 1; V9-7):20.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (59) Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble M. TRUS-volumetry in transperineal permanent seed implantation (TPSI) of the prostate in online-plan, immediately after implantation and CT postplanning respectively. *Radiother Oncol* 2002;63(Suppl. 1; S21:66).
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da

- Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- gesundheitsökonomischen Aspekten beim Prostata-Karzinom
- (60) Block T, Maurer U, Eble MJ, Cziempel H. Qualitätsmanagement in der ambulanten Seedimplantation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. *Prostata aktuell* 2001a;09(1):6.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (61) Boccon-Gibod L, Djavan B, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: A European consensus. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE* 2004 Apr;58(N4):382-90.
Kommentar: Leitlinien-Auswahlkriterien nicht erfüllt; Übersichtsarbeit zu PSA als Outcome-Parameter
Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (62) Boppana S, Glemboki D, Schneider BF. Lung histopathology from radioactive seed embolization following prostate brachytherapy. *Journal of Brachytherapy International* 2001;17(1):65-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (63) Bott SR, Birtle AJ, Taylor CJ, Kirby RS. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgraduate medical journal* 2003 Oct;79(936):575-80.
Kommentar: Hintergrundinformation zu Wirksamkeit
- (64) Bottke D, Wiegel T, Müller M, Höcht S, Altwein JE, Miller K, et al. Serie Prostatakarzinom: Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie: Vorgehen bei PSA-Anstieg oder Persistenz ohne histologische Sicherung eines Lokalrezidivs. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(33):A 2255-A 2259.
Kommentar: Serie, Teil 8; berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (65) 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 Aug 1;48(1):111-7.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [CEDIT, 2001], [NCCHTA, 2003], [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (66) Brandeis J, Pashos CL, Henning JM, Litwin MS. A nationwide charge comparison of the principal treatments for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 2000 Oct 15;89(8):1792-9.
Kommentar: Publikation mit
- (67) Brenner H, Arndt V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J Clin Oncol* 2005 Jan 20;23(3):441-7.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (68) Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Long-term survival of cancer patients in Germany achieved by the beginning of the third millennium. *Ann Oncol* 2005 Jun;16(6):981-6.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (69) Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Paul R. *Manual: Urogenitale Tumoren; Prostatakarzinom.* 1-42. 2003. München, Tumorzentrum München.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (70) Brown D, Colonias A, Miller R, Benott R, Cohen J, Arschoon Y, et al. Urinary Morbidity with a modified peripheral Loading Technique of Transperineal 125I Prostate Implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):353-60.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (71) Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, et al. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer - a systematic review. *Radiother Oncol* 2002a Sep;64(3):239-50.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens sowie im Abschnitt 5.5.2 berücksichtigt
- (72) Brundage M, Lukka H, Crook J, Warde P, Bauman G, Catton C, et al. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 prostate cancer - Practice Guideline Report #3-11; a cancer care ontario program. 1-25. 1-10-2002b.
Kommentar: Leitlinie: s. tabellarische Einzelauswertung
- (73) Bucci J, Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Sidhu S, Moravan V. Predictive factors of urinary retention following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 May 1;53(1):91-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (74) Bundesamt für Strahlenschutz. Ergebnisse des Fachgespräches "Abgrenzung zwischen medizinischer Forschung und Heilkunde bei der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung in der Therapie". <http://www.bfs>

- de/ion/medizin/abgr_forschung_therapie.html/printversion 2003 Mar 6.
Kommentar: Anlage zu den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen
- (75) Bundesministerium für Umwelt NuR. Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV). 22-4-2002. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (76) Burkhardt JH, Litwin MS, Rose CM, Correa RJ, Sunshine JH, Hogan C, et al. Comparing the costs of radiation therapy and radical prostatectomy for the initial treatment of early-stage prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2002 Jun 15;20(N12):2869-75.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (77) Buron C, Le Vu B, Cosset J, Laurent C, Flam T, Peiffert D, et al. Health related quality of life changes during the first 6 months following interstitial brachytherapy compared with radical prostatectomy and external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Oct 1;57(2 Suppl):S437.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; nicht ausgewertet aufgrund fehlender Vollpublikation (nur Abstract bisher veröffentlicht)
- (78) Butzbach D, Waterman FM, Dicker AP. Can extraprostatic extension be treated by prostate brachytherapy? An analysis based on postimplant dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Dec 1;51(5):1196-9.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (79) Byar DP, Corle DK. VACURG randomised trial of radical prostatectomy for stages I and II prostatic cancer. *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Urology* 1981 Apr;17(4 Suppl):7-11.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (80) Caffo O, Bolner A, Divan C, Coccarelli F, Ziglio F, Fellin G. Prospective evaluation of quality of life and acute toxicity following permanent interstitial brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Oct;57(2 Suppl):S442.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; nicht ausgewertet aufgrund fehlender Vollpublikation (nur Abstract bisher veröffentlicht)
- (81) CAHTA (Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research), Oliva G. Braquiterapia en cancer de prostata. 1-50. 2001.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (82) Canfield SE, Gans TH, Unger P, Hall SJ. Postradiation prostatic sarcoma: de novo carcinogenesis or dedifferentiation of prostatic adenocarcinoma? *Techniques in urology* 2001 Dec;7(4):294-5.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (83) Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2428-34.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (84) Cavanagh W, Blasko J, Grimm P, Sylvester J. Transient Elevation of Serum Prostate-Specific Antigen Following 125 I/103Pd Brachytherapy for localized Prostate Cancer. *Seminars in Urologic Oncology* 2000 May;18(2):160-5.
Kommentar: Publikation zu prognostischen Variablen beim Prostata-Karzinom
- (85) CEDIT (Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques). Curietherapie dans le Cancer Localise de la Prostate. 1-88. 2001c.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (86) Celebrezze JP, Jr., Medich DS. Rectal ulceration as a result of prostatic brachytherapy: a new clinical problem: report of three cases. *Diseases of the colon and rectum* 2003 Sep;46(9):1277-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (87) Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Jul;56(4):1085-92.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (88) CETS (Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec). Brachytherapy and prostate cancer. Report 99-5 RE. 99-5 RE, 1-25. 2000b. Montreal.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (89) Chauveinc L, Salem N, Pommier P, Peiffert D, Guerif S, Hannoun-Levy JM, et al. La curietherapie prostatique par implantation permanente d'iode-125: les règles de bonne conduite. Brachytherapy of the prostatic cancer by interstitial permanent implantation of iodine-125. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2002a Apr;6(2):112-5.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung

- nicht hinreichend erfüllt; bei narrativer Auswertung berücksichtigt
- (90) Chauveinc L, Flam T, Solignac S, Rosenwald JC, Thiounn N, Firmin F, et al. Les indications de la curiethérapie de prostate par implantation permanente. Indications for curietherapy of the prostate using permanent implants. Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique 2002b May;6(3):154-8.
Kommentar: Leitlinie: Auswahlkriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht erfüllt; Übersichtsarbeit zur Indikation der permanenten, interstitiellen Brachytherapie Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Wirksamkeit; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; berücksichtigt bei Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (91) Chauvet B, Villers A, Davin JL, Nahon S. Actualités sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des cancers de prostate. Update on screening, diagnosis and treatment of cancer of the prostate. Bulletin du cancer 2002 Jan;89(1):37-45.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (92) Chay C, Smith DC. Adjuvant and neoadjuvant therapy in prostate cancer. Semin Oncol 2001 Feb;28(1):3-12.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (93) Chen Q-S, Blair HF. Accurate and efficient detection of pulmonary seed embolization in prostate iodine-125 permanent brachytherapy with a collimated gamma scintillation survey meter. Medical physics 2003 May 1;30(5):785-90.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (94) Chen Z, Yue N, Wang X, Roberts KB, Peschel R, Nath R. Dosimetric effects of edema in permanent prostate seed implants: a rigorous solution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jul 15;47(5):1405-19.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (95) Chenven ES, Glazier DB, Krisch EB, Diamond SM, Marmar JL. Evaluation of prostate volume by transrectal ultrasonography for use in a brachytherapy program. Urology 2001 Nov;58(5):752-5.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (96) Cher ML, Bianco FJ, Jr., Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998 Oct;160(4):1387-91.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (97) Cherr GS, Hall C, Pineau BC, Waters GS. Rectourethral fistula and massive rectal bleeding from iodine-125 prostate brachytherapy: a case report. The American surgeon 2001 Feb;67(2):131-4.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (98) Cherullo EE, Ponsky LE, Goyal KK, Pasquallotto F, Zippe CD. Variable definitions influence the reporting of biochemical failure rates. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2002;5(1):54-8.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen
- (99) Ciezki JP, Klein EA, Angermeier KW, Ulchaker J, Zippe CD, Wilkinson DA. Cost comparison of radical prostatectomy and transperineal brachytherapy for localized prostate cancer. Urology 2000;55:68-72.
Kommentar: Publikation mit gesundheitsökonomischen Aspekten beim Prostata-Karzinom
- (100) Clarke DH, Banks SJ, Wiederhorn AR, Klousia JW, Lissy JM, Miller M, et al. The role of endorectal coil MRI in patient selection and treatment planning for prostate seed implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Mar;52(4):903-10.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (101) Coakley FV, Hricak H, Wefer AE, Speight JL, Kurhanewicz J, Roach M. Brachytherapy for prostate cancer: endorectal MR imaging of local treatment-related changes. Radiology 2001 Jun;219(3):817-21.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (102) Cohen GN, Amols HI, Zelefsky MJ, Zaider M. The Anderson nomograms for permanent interstitial prostate implants: a briefing for practitioners. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jun;53(2):504-11.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (103) Consejeria de Salud de la Junta de Andalucía. Hipertrofia benigna de próstata. Cáncer de próstata . 1-58. 2003a.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt
- (104) Consejeria de Salud de la Junta de Andalucía. Hipertrofia benigna de próstata. Cáncer de próstata; Procesos. 1-7. 2003b.

- Kommentar:** Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt
- (105) Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, et al. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor (CapSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004b Apr;171(4):1393-401.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität und prognostischen Variablen; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (106) Critz FA, Levinson K, Williams H, Holladay DA. Prostate-Specific Antigen Nadir: The Optimum Level After Irradiation for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 1996 Nov;14(11):2893-900.
Kommentar: Publikation in der systematischen Informationssynthese [CETS, 2000] bereits berücksichtigt
- (107) Critz FA, Williams H, Benton JB, Levinson K, Holladay DA, Holladay DA. Prostate Specific Antigen Bounce After Radioactive Seed Implantation followed by external Beam Radiation for Prostate Cancer. *J Urol* 2000 Apr;163:1085-9.
Kommentar: Publikation zu prognostischen Variablen beim Prostata-Karzinom
- (108) Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Schnell FJ, Holladay CT, et al. Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer: the relationship to patient age. *The Journal of urology* 2003 Nov;170(5):1864-7.
Kommentar: Primärliteratur zum PSA-Bounce; berücksichtigt im Abschnitt zum therapeutischen Nutzen
- (109) Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *CMAJ* 2001a Apr 3;164(7):975-81.
Kommentar: systematic review; s. Einzelauswertung unter HTAs
- (110) Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsihlias J, Pintilie M. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002a Feb;52(2):453-60
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (111) Crook J, Milosevic M, Catton P, Yeung I, Haycocks T, Tran T, et al. Interobserver variation in postimplant computed tomography contouring affects quality assessment of prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002b;1(2):66-73
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (112) Crook J, Toi A, McLean M, Pond G. The utility of transition zone index in predicting acute urinary morbidity after 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002c;1(3):131-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (113) D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004 Jul 8;351(2):125-35.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen; berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (114) D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002c Dec 1;20(23):4567-73.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (115) D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Lopes L, Nissen K, O'Farrell DA, et al. A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Dec 1;51(5):1431-6.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (116) D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003b Sep 17;95(18):1376-83.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (117) 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* 2003a Dec;62(6):1063-7.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (118) 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 Sep 16;280(11):969-74.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [AHFMR, 1999], [CETS, 2000], [MSAC, 2001], [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (119) D'Amico AV. How to compare results after surgery or radiation for localized prostate carcinoma: Prostate specific antigen (PSA)

- outcome (NO), posttreatment PSA doubling time (maybe), or survival (yes)? Cancer 2002a Nov 15;95(10):2041-3.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (120) D'Amico AV. Predicting prostate-specific antigen recurrence established: Now, who will survive? Journal of Clinical Oncology 2002b Aug 1;20(15):3188-90.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (121) Dauer LT, Zelefsky MJ, Horan C, Yamada Y, St Germain J. Assessment of radiation safety instructions to patients based on measured dose rates following prostate brachytherapy. Brachytherapy 2004;3(1):1-6.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (122) Davis BJ, Bresnahan JF, Stafford SL, Karon BL, King BF, Wilson TM. Prostate brachytherapy seed migration to a coronary artery found during angiography. The Journal of urology 2002 Sep;168(3):1103.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (123) Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. J Urol 2001b Sep;166(3):947-52.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (124) Davis JW, Schellhammer PF. Prostatorectal fistula 14 years following brachytherapy for prostate cancer. The Journal of urology 2001a Jan;165(1):189.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (125) Davison BJ, Keyes M, Elliott S, Berkowitz J, Goldenberg SL. Preferences for sexual information resources in patients treated for early-stage prostate cancer with either radical prostatectomy or brachytherapy. BJU Int 2004 May;93(7):965-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (126) de Reijke TM, Battermann JJ, Van Moorselaar RJA, Blank LECM. BRACHYTHERAPIE VOOR HET GELOKALISEERDE PROSTAATCARCINOOM RICHTLIJNEN VOOR BEHANDELING MET PERMANENTE 1-125 OF PD-103 IMPLANTATEN Brachytherapy with a localised carcinoma. Nederlands Tijdschrift voor Urologie 2001;9(2):42-6.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt
- (127) Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. Br J Cancer 2005 Feb 14;92(3):488-98.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (128) Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet 1999 Jan 23;353(9149):267-72.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (129) Deger S, Bohmer D, Roigas J, Turk I, Budach V, Loening SA. Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. Urologe A 2001 May;40(3):181-4.
Kommentar: Hintergrundinformation zu Wirksamkeit
- (130) Deger S, Stolzenburg JU, Dorschner W, Loening S. Serie Prostatakarzinom: Laparoskopische radikale Prostatektomie. Deutsches Ärzteblatt 2004;101(30):A 2123-A 2124.
Kommentar: Serie, Teil 6; berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (131) Denmeade SR, Isaacs JT. Development of prostate cancer treatment: the good news. Prostate 2004 Feb 15;58(3):211-24.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (132) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Prostatakarzinom (ICD 185). 1-4. 1996.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt; Auswertung dennoch erfolgt, da deutsche Leitlinie; s. tabellarische Auswertung
- (133) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Klinische Brachytherapie; AWMF Leitlinien-Register Nr 052/012 Entwicklungsstufe: 1+ IDA. 1999.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt; Auswertung dennoch erfolgt, da deutsche Leitlinie; s. tabellarische Auswertung
- (134) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Radiotherapie des Prostatakarzinoms; AWMF-Leitlinie-Register Nr. 052/003. 1-12. 1998. Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie".
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt; Auswertung dennoch erfolgt, da deutsche Leitlinie; s. tabellarische Auswertung
- (135) Deutsche Gesellschaft für Urologie. PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik;

- (Früherkennung des Prostatakarzinoms); Nr. 043/036 . 2002.
Kommentar: Leitlinie: thematisch nicht relevant, da Screening-Fragestellung; Übersichtsarbeit zur PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostata-Karzinoms
- (136) Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. Der Urologe 1999a;4:388-401.
Kommentar: Leitlinie: thematisch nicht hinreichend relevant
- (137) Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. Der Urologe 1999b;6(38):630-9.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt; Auswertung dennoch erfolgt, da deutsche Leitlinie; s. tabellarische Auswertung
- (138) Deutsche Röntgengesellschaft zur bildgebenden Diagnostik. Prostatakarzinom; AWMF-Leitlinie-Register Nr. 039/075. 1-4. 2002.
Kommentar: Leitlinie: thematisch nicht hinreichend relevant
- (139) Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Krebsmortalität nach Organen: Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2003. 1-2. 2003.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (140) Devlin PM, Brus CR, Kazakin J, Mitchell RB, Demanes DJ, Edmundson G, et al. An Internet-ready database for prospective randomized clinical trials of high-dose-rate brachytherapy for adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 May 1;53(1):104-15.
Kommentar: Publikation zur HDR-Brachytherapie als Kombination von PBT und EBRT
- (141) DGMP (Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V.). DGMP-Report No. 16: Guideline for Medical Physical Aspects of Intravascular Brachytherapy. 2001.
Kommentar: Leitlinie: thematisch nicht relevant
- (142) Di Muzio N, Longobardi B, Losa A, Mangili P, Nava LD, Rigatti P, et al. Seed migration in prostate brachytherapy: a re-implant case report. The British journal of radiology 2003 Dec;76(912):913-5.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (143) DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Mar 15;46(5):1301-7.
Kommentar: Sekundärliteratur zur
- Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (144) Diefenbach MA, Dorsey J, Uzzo RG, Hanks GE, Greenberg RE, Horwitz E, et al. Decision-making strategies for patients with localized prostate cancer. Semin Urol Oncol 2002 Feb;20(1):55-62.
Kommentar: Publikation zur Therapieentscheidungsfindung beim lokalisierten Prostata-Karzinom
- (145) Dogan N, Mohideen N, Glasgow GP, Keys K, Flanigan RC. Effect of prostatic edema on CT-based postimplant dosimetry. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jun;53(2):483-9.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (146) Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, Grossfeld GD, Kane CJ, Mehta SS, et al. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer-data from CaPSURE. The Journal of urology 2003 Nov;170(5):1822-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (147) D'Souza WD, Meyer RR. Dose homogeneity as a function of source activity in optimized I-125 prostate implant treatment plans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Nov;51(4):1120-30.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (148) D'Souza WD, Thames HD, Kuban DA. Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Apr;58(5):1540-8.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (149) Dubner D, Perez MR, Barboza M, Sorrentino M, Robinson A, Gisone P. [Evolutionary and bone marrow recovery indicators in bone marrow transplantation after total body irradiation]. Medicina (B Aires) 2002;62(6):555-61.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A4 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (150) el Geneidy M, Garzotto M, Panagiotou I, Hsieh YC, Mori M, Peters L, et al. Delayed therapy with curative intent in a contemporary prostate cancer watchful-waiting cohort. BJU Int 2004 Mar;93(4):510-5.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen

- (151) Elfrink RJ, Kolkman-Deurloo IK, van Kleffens HJ, Rijnders A, Schaeken B, Aalbers TH, et al. Quality control of brachytherapy equipment in the Netherlands and Belgium: current practice and minimum requirements. *Radiother Oncol* 2002 Jan;62(1):95-102.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (152) Ellis RJ, Sodee DB, Spirnak JP, Dinchman KH, O'Leary AW, Samuels MA, et al. Feasibility and acute toxicities of radioimmunoguided prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1;48(3):683-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (153) Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, Zhou H, Young B, Sodee B, et al. Four-year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003c Oct;57(2):362-70.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (154) Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker JC, Klein EA, Chidel MA, Mahoney S, et al. Effect of anatomic, procedural, and dosimetric variables on urinary retention after permanent iodine-125 prostate brachytherapy. *Urology* 2003 Jan;61(1):152-5.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (155) Eshleman JS, Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Haddock MG, King BF, et al. Radioactive seed migration to the chest after transperineal interstitial prostate brachytherapy: Extraprostatic seed placement correlates with migration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jun 1;59(2):419-25.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (156) Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors. *Cancer* 2001 Sep;92(6):1451-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (157) Feigenberg SJ, Wolk KL, Yang CH, Morris CG, Zlotecki RA. Celecoxib to decrease urinary retention associated with prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003;2(2):103-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (158) Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 Jan;151(1):54-61.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (159) Fletcher SG, Theodorescu D. Surgery or radiation: what is the optimal management for locally advanced prostate cancer? *Can J Urol* 2005 Feb;12 Suppl 1:58-61.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (160) Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul;50(4):1021-31.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (161) Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005 Jul 27;294(4):433-9.
Kommentar: Primärliteratur zu PSA als Outcome-Parameter; berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (162) Fuller DB, Koziol JA, Feng AC. Prostate brachytherapy seed migration and dosimetry: analysis of stranded sources and other potential predictive factors. *Brachytherapy* 2004;3(1):10-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (163) Gasser TC, Sulser T, Fichtner J, Stief C, Thüroff JW. Serie Prostatakarzinom: Radikale Prostatektomie; Welcher Zugang für welche Patienten? *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(28-29):A 2055-A 2057.
Kommentar: Serie, Teil 5; berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (164) Gejerman G, Mullokandov E, Saini AJ, Lanteri V, Scheuch J, Vitenson J, et al. The effects of edema on urethral dose following palladium-103 prostate brachytherapy. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 2002;27(3):221-5.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung, Lebensqualität und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (165) Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int*

- J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Aug 1;45(1):59-67.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (166) Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Aug 1;48(1):119-24.
Kommentar: Publikation in der systematischen Informationssynthese [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (167) Gewanter RM, Wu C-S, Laguna JL, Katz A, Ennis RD. Intraoperative Preplanning for Transperineal Ultrasound-Guided Permanent Prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(2):377-80.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (168) Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist 2003;8(6):541-52.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (169) Goffinet DR, Martinez A, Fee WE, Jr. 125I vicryl suture implants as a surgical adjuvant in cancer of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985 Feb;11(2):399-402.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A1 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (170) Grado GL, Larson T, Balch CS, Grado M, Collins JM, et al. Actuarial Disease-Free Survival After Prostate Cancer Brachytherapy using interactive Techniques with Biplane Ultrasound and Fluoroscopic Guidance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42(2):289-98.
Kommentar: Publikation in der systematischen Informationssynthese [AHFMR, 1999] bereits berücksichtigt
- (171) Graefen M, Huland H, Pientka L, Miller K, Rübber H. Indikation zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms; Stellenwert von Nomogrammen in der Prognoseabschätzung und Therapieberatung. Deutsches Ärzteblatt 2004;101(A39):2619-22.
Kommentar: Bedeutung von Nomogrammen zur Abschätzung der Prognose und des Therapieerfolgs bei Prostatakarzinomen
- (172) Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. Urology 1990 Dec;36(6):493-8.
- Kommentar:** berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (173) Gretzer MB, Trock BJ, Han M, Walsh PC. A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the american society for therapeutic radiation and oncology criteria. J Urol 2002 Oct;168(N4,P1):1419-22.
Kommentar: Primärliteratur zu PSA als Outcome-Parameter
- (174) Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. The Journal of urology 2004 Mar;171(3):1098-104.
Kommentar: siehe Kurzauswertung; Nebenwirkungsapekt separat ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (175) Grimm P. Implant alone versus combined therapy for intermediate prostate cancer Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle. 2003.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (176) Grimm PD, Blasko J, Ragde H. Ultrasound-guided transperineal implantation of iodine-125 and palladium-103 for the treatment of early-stage prostate cancer. Atlas of the Urologic Clinics of North America 1994 Oct;2(2):113-25.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (177) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001b Sep 1;51(1):31-40.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (178) Guerif S, Ingrand P, Livartowski A, Aaronson NK, Le Vu B, Flam T, et al. Quality of life after prostate brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer. European Urology 2003 Feb;Supplements(2(1)):152.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; nicht ausgewertet aufgrund fehlender Vollpublikation (nur Abstract bisher veröffentlicht)
- (179) Hakenberg OW, Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, et al. Recommendations for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy. Urol Int 2003;70(1):15-20.

- Kommentar:** Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche, -auswahl und Verbindung der Empfehlungen mit zugrundegelegter Evidenz; s. tabellarische Einzelauswertung
- (180) Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Huland H. Prostatic biopsy after radiotherapy: When and how. *European Urology Supplements* 2002;1(6):83-8.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (181) Hammerer P, Lein M. Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(26):A 1892-A 1893.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostata-Karzinoms
- (182) Han B, Wallner K, Aggarwal S, Armstrong JA, Suttief S. Treatment Margins for Prostate Brachytherapy. *Seminars in Urologic Oncology* 2000 May;18(2):137-41.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (183) Han BH, Demel KC, Wallner K, Ellis W, Young L, Russell K. Patient reported complications after prostate brachytherapy. *J Urol* 2001b Sep;166(3):953-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (184) Han BH, Wallner KE. Dosimetric and radiographic correlates to prostate brachytherapy-related rectal complications. *Int J Cancer* 2001a Dec 20;96(6):372-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (185) Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2001 Aug;166(2):416-9.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (186) Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Mar 1;46(4):823-32.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (187) Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer J Sci Am* 1999 May;5(3):152-8.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (188) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001 Aug 11;323(7308):334-6.
Kommentar: Schema zur Abstufung von Empfehlungen; s. Abschnitt 10.2
- (189) Harlan LC, Potosky A, Gilliland FD, Hoffman R, Albertsen PC, Hamilton AS, et al. Factors associated with initial therapy for clinically localized prostate cancer: prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2001 Dec 19;93(24):1864-71.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (190) Harlan SR, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, et al. Time trends and characteristics of men choosing watchful waiting for initial treatment of localized prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1804-7.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (191) Heinen-Kammerer T, Motzkat K, Rychlik R. Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Therapie mit permanenter Seed-Implantation bei Patienten mit Prostatakarzinom der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zur radikalen Prostatektomie. 1-54. Burscheid; Am Ziegelfeld 28, Institut für Empirische Gesundheitsökonomie.
Ref Type: Generic
Kommentar: Publikation mit gesundheitsökonomischen Aspekten beim Prostata-Karzinom
- (192) Helmick R, Tarver R, Chan R, Caldwell S. Evaluation of post-plan dosimetry using TRUS and CT after transperineal prostate seed implant. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 2002;27(4):289-93.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (193) Helpap B. Fundamentals on the pathology of prostatic carcinoma after brachytherapy. *World J Urol* 2002 Sep;20(4):207-12.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (194) Henderson A, Cahill D, Laing RW, Langley SE. (125)Iodine prostate brachytherapy: outcome from the first 100 consecutive patients and selection strategies incorporating urodynamics. *BJU Int* 2002a Oct;90(6):567-72.
Kommentar: Primärliteratur zu Neben-

- wirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (195) Henderson A, Ismail AK, Cunningham M, Aldridge S, Loverock L, Langley SE, et al. Toxicity and early biochemical outcomes from 125iodine prostate brachytherapy in the UK. A prospective study. *Clinical oncology : a journal of the Royal College of Radiologists* 2004c Apr;16(2):95-104. **Kommentar:** Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (196) 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* 2004b Feb;45(2):134-41. **Kommentar:** Sekundärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (197) Henkel T, Kahmann F, Maurer U. Permanent Seed Implantation of the Prostate
An Update for 2000. 1. 2000. Ref Type: Generic
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (198) Hilaris BS, Gomez J, Nori D, Anderson LL, Martini N. Combined surgery, intraoperative brachytherapy, and postoperative external radiation in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 1985 Mar 15;55(6):1226-31. **Kommentar:** Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A1 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (199) Hilaris BS, Martini N. The current state of intraoperative interstitial brachytherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Dec;15(6):1347-54. **Kommentar:** Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A1 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (200) Hilaris BS, Nori D, Anderson LL. Brachytherapy of Ocular Melanoma. *Atlas of Brachytherapy*. 1988. p. 304-10. **Kommentar:** Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A1 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (201) Hilaris BS, Roussis K. Cancer of the Pancreas. *Handbook of interstitial brachytherapy*. 1975. p. 251-62. **Kommentar:** Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (202) Hilaris BS, Whitmore WF, Batata M, Barzell W. Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an 125I implant and pelvic node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977 Jul;2(7-8):631-7. **Kommentar:** Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (203) Hilts M, Spadinger I, Keyes M. Comparison of methods for calculating rectal dose after (125)I prostate brachytherapy implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jul;53(3):775-85. **Kommentar:** Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (204) Hinkelbein W, Kneschaurek P, Kovacs G, Miller K, Molls M, Müller RP, et al. Interstitielle Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit permanenter 125I- oder 103Pd-Seed-Implantation - zurück in die Zukunft? *Deutsches Ärzteblatt* 2000 Apr 7;97(14):920-6. **Kommentar:** Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (205) Hoffelt SC, Wallner K, Merrick G. Epididymitis after prostate brachytherapy. *Urology* 2004 Feb;63(2):293-6. **Kommentar:** Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (206) Hoffman RM, Harlan LC, Klabunde CN, Gilliland FD, Stephenson RA, Hunt WC, et al. Racial differences in initial treatment for clinically localized prostate cancer. Results from the prostate cancer outcomes study. *J Gen Intern Med* 2003 Oct;18(10):845-53. **Kommentar:** berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (207) Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, McLaughlin PW, Han M, Sanda MG. Neoadjuvant hormonal therapy and older age are associated with adverse sexual health-related quality-of-life outcome after prostate brachytherapy. *Urology* 2002 Apr;59(4):480-4. **Kommentar:** Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (208) Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Sandler HM, Sanda MG. Sexual health recovery after prostatectomy, external radiation, or brachytherapy for early stage prostate cancer. *Current urology reports* 2004 Jun;5(3):212-9. **Kommentar:** Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (209) Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002 Sep 12;347(11):781-9

- Kommentar:** berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (210) Hölzel D, Klamert A, Schmidt M. Prostatakarzinom - ICD 185. Krebs; Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse. München: Zuckschwerdt; 1996. p. 361-72.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (211) Howard A, Wallner K, Han B, Dominitz J, Schneider B, Sutlief S, et al. Clinical course and dosimetry of rectal fistulas after prostate brachytherapy. Journal of Brachytherapy International 2001;17(1):37-42.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (212) Hughes S, Wallner K, Merrick G, Miller S, True LD. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. International journal of cancer Journal international du cancer 2001;96(Suppl):79-82.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (213) Incrocci L. Brachytherapy of prostate cancer and sexual dysfunction. UroOncology 2002a;2(3):107-12
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (214) Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002b Mar;52(3):681-93.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (215) Incrocci L. Seksuele disfuncties na radiotherapie voor het prostaatcarcinoom Sexual dysfunction after radiotherapy of prostate cancer. Nederlands Tijdschrift voor Urologie 2003;11(2):46-52.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (216) Ippolito C, Spisani L, De Luca G, Romano A, Daniele C, Cartei F, et al. Ruolo dell'ecografia transrettale nella brachiterapia prostatica Role of transrectal ultrasonography in prostatic brachytherapy. Archivio italiano di urologia , andrologia : organo ufficiale (di) Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica 2002 Dec;74(4):295-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (217) Jani AB, Hand CM, Lujan AE, Roeske JC, Zagaja GP, Vijayakumar S, et al. Biological effective dose for comparison and combination of external beam and low-dose rate interstitial brachytherapy prostate cancer treatment plans. Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists 2004;29(1):42-8.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (218) Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. Lancet 2003b Mar;361(9362):1045-53.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Wirksamkeit; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (219) Joerger M, Oehlschlegel C, Cerny T, Gillessen S. Postirradiation high-grade myofibroblastic sarcoma of the prostate -- a rare entity of prostatic tumors -- responding to liposomal Doxorubicin. Onkologie 2002 Dec;25(6):558-61.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (220) Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004 Jun 9;291(22):2713-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens sowie im Abschnitt 5.4 berücksichtigt
- (221) Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. JAMA 1997 Feb 12;277(6):467-71.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (222) Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. J Urol 1994 Nov;152(5 Pt 2):1753-6.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (223) Jones S, Wallner K, Merrick G, Coriveau J, Sutlief S, True L, et al. Clinical correlates of high intraprostatic brachytherapy dose volumes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jun;53(2):328-33.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (224) Kaasa S. Measurement of quality of life in clinical trials. Oncology 1992;49(4):289-94.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da

- Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (225) Kahmann F, Henkel T. LDR-Brachytherapie mit Seeds--eine interdisziplinäre Therapiealternative zur radikalen Prostatektomie. Low dose brachytherapy with seeds--an interdisciplinary therapy alternative to radical prostatectomy. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis =Revue suisse de medecine Praxis 2001 Sep;90(36):1523-31
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (226) Kang SK, Chou RH, Dodge RK, Clough RW, Kang HL, Bowen MG, et al. Acute urinary toxicity following transperineal prostate brachytherapy using a modified Quimby loading method. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Jul 15;50(4):937-45.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (227) Kang SK, Chou RH, Dodge RK, Clough RW, Kang HS, Hahn CA, et al. Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 May 1;53(1):99-103.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (228) Kao J, Jani A, Vijayakumar S. Sexual functioning after treatment for early stage prostate cancer. Sexuality and Disability 2002;20(4):239-60.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (229) Kaplan ID, Meskell PM, Lieberfarb M, Saltzman B, Berg S, Holupka EJ. A comparison of the precision of seeds deposited as loose seeds versus suture embedded seeds: a randomized trial. Brachytherapy 2004;3(1):7-9.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (230) Kasahara K, Taguchi T, Inoue K, Shuin T, Kariya S, Yoshida S, et al. Early reduction in the aneuploidy at chromosomes 7 and 8 are significantly correlated with clinical effect in high-dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy in localized prostate cancer. Int J Mol Med 2001 Dec;8(6):667-73.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (231) Kattan MW, Fearn PA, Leibel S, Potters L. The definition of biochemical failure in patients treated with definitive radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec 1;48(5):1469-74.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (232) Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology 2001 Sep;58(3):393-9.
Kommentar: Nomogramm zur Abschätzung der Therapieerfolgsprognose unter PBT bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom
- (233) Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Sep 30;30(2):279-87.
Kommentar: Publikation zu prognostischen Variablen beim Prostata-Karzinom
- (234) Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS, et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2000 Aug;18(15):2869-80.
Kommentar: Publikation in der systematischen Informationssynthese [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (235) King CR, McNeal JE, Gill H, Presti JC, Jr. Extended prostate biopsy scheme improves reliability of Gleason grading: implications for radiotherapy patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jun;59(2):386-91.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen
- (236) King CR. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. Brachytherapy 2002;1(4):219-26.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung und Wirksamkeit; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (237) Kirschner-Hermanns R, Jakse G. Quality of life following radical prostatectomy. Front Radiat Ther Oncol 2002;36:99-105.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (238) Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA. The perioperative charge equivalence of interstitial brachytherapy and radical prostatectomy with 1-year followup. J Urol 2000 Feb;163(2):511-4.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (239) Kollmeier MA, Stock RG, Stone N. Biochemical outcomes after prostate

- brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Nov;57(3):645-53.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (240) Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Mar 1;43(4):727-34.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (241) Koutrouvelis P, Lailas N, Hendricks F, Gil-Montero G, Sehn J, Katz S. Three-dimensional computed tomography-guided monotherapeutic pararectal brachytherapy of prostate cancer with seminal vesicle invasion. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2001 Jul;60(1):31-5.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (242) Koutrouvelis PG, Gillenwater J, Lailas N, Hendricks F, Katz S, Sehn J, et al. High and intermediate risk prostate cancer treated with three-dimensional computed tomography-guided brachytherapy: 2-8-year follow-up. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003a Jun;67(3):303-8.
Kommentar: siehe Kurzauswertung; Nebenwirkungsaspekt separat ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (243) Koutrouvelis PG, Lailas N, Katz S, Sehn J, Gil-Montero G, Khawand N. Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup. *The Journal of urology* 2003b Apr;169(4):1331-6.
Kommentar: siehe Kurzauswertung; Nebenwirkungsaspekt separat ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (244) Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol* 2002 Jun;167(6):2443-7.
Kommentar: Publikation zu Aspekten der Hormontherapie beim Prostata-Karzinom / Down-Sizing der Prostata
- (245) Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jan;58(1):25-33.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (246) Kwok Y, DiBiase SJ, Amin PP, Naslund M, Sklar G, Jacobs SC. Risk group stratification in patients undergoing permanent (125)I prostate brachytherapy as monotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jul;53(3):588-94.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (247) Landis D, Wallner K, Locke J, Ellis W, Russell K, Cavanagh W, et al. Late urinary function after prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2002;1(1):21-6.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (248) Lange PH. SPIRIT "Surgical Prostatectomy Interstitial Radiation Intervention Trial" Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle. 12-4-2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (249) 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 Jan;93(1):6-7.
Kommentar: Hintergrundinformation zu geplantem RCT zu PBT
- (250) Langley SE, Laing R. Prostate brachytherapy has come of age: a review of the technique and results. *BJU Int* 2002 Feb;89(3):241-9.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung und Wirksamkeit; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (251) Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002b Feb;52(2):444-52.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (252) Lee WR, deGuzman AF, Tomlinson SK, McCullough DL. Radioactive sources embedded in suture are associated with improved postimplant dosimetry in men treated with prostate brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2002c Nov;65(2):123-7.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (253) 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* 2001b Nov 1;51(3):614-23.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (254) Lee WR, McQuellon RP, McCullough DL. A prospective analysis of patient-reported quality of life after prostate brachytherapy. *Semin Urol Oncol* 2000 May;18(2):147-51.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (255) Lee WR, Moughan J, Owen JB, Zelefsky MJ. The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States. *Cancer* 2003b Nov 1;98(9):1987-94.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (256) Lee WR, Prestidge B. Moscone Convention Center, San Francisco, CA
Refresher Course 215C
Prostate Brachytherapy - Part I: Results, Dosimetric Considerations, Morbidity and Quality of Life. 1. 5-11-2001.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (257) Lee WR. The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy. *Urology* 2002d Sep;60(3 Suppl 1):39-44.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Wirksamkeit; nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität, da thematisch nicht relevant; Review mit Focus auf HT-Einsatz; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (258) Leibel SA, Gutin PH, Sneed PK. Interstitial irradiation for the treatment of primary and metastatic brain tumors. *PPO Updates* 3, 1-11. 1989.
Ref Type: Journal (Full)
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (259) Li P, Wallner K, Ellis W, Blasko J, Corman JM. Prostate brachytherapy in patients with a penile prosthesis. *BJU Int* 2001 May;87(7):712-3.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (260) Lieberman R. Evidence-based medical perspectives: the evolving role of PSA for early detection, monitoring of treatment response, and as a surrogate end point of efficacy for interventions in men with different clinical risk states for the prevention and progression of prostate cancer. *Am J Ther* 2004 Nov;11(6):501-6.
Kommentar: Übersichtsarbeit zur Wertigkeit eines PSA-Rezidivs als Surrogat-Endpunkt
- (261) Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Mar 1;43(4):735-43.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (262) Lipsett JA, Cosgrove MD, Green N, Casagrande JT, Melbye RW, George FW, III. Factors influencing prognosis in the radiotherapeutic management of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976 Nov;1(11-12):1049-58.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (263) Loch T, Bertermann H, Stöckle M. Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls (TRUS) der Prostata. *Urologe A* 40, 475-483. 2000.
Ref Type: Journal (Full)
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (264) Locke J, Ellis W, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Mar 1;52(3):712-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (265) Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gandjour A, Helou A, et al. Das Leitlinien-Manual; Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), ÄZQ (Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung), editors. *ZAEFQ* [95, Suppl. 1], 1-84. 2001. Jena.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 7.2
- (266) Lu J. Statistical aspects of evaluating treatment and prognostic factors for clinically localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2000 May;18(2):83-92.
Kommentar: Publikation in Form eines narrativen Reviews zu Teilaspekten des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms
- (267) Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami LC. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus

- development. The Canadian journal of urology 2001 Aug;8(4):1314-22.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche, -auswahl und Verbindung von Empfehlungen mit zugrundegelegter Evidenz; s. tabellarische Einzelauswertung
- (268) Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. Urology 2000 Jan;55(1):85-90.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (269) Magrini SM, Cellai E, Pertici M, Rossi F, Ponticelli P, Odantini R, et al. Radical radiotherapy of localised prostate cancer: the relationship between radiation dose and survival. Cancer Radiother 1998 Jul;2(4):351-8.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (270) Makhlof AA, Boyd JC, Chapman TN, Theodorescu D. Perioperative costs and charges of prostate brachytherapy and prostatectomy. Urology 2002 Oct;60(4):656-60.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (271) Mallick S, Azzouzi R, Bey P, Cormier L, Moreau JL, Peiffert D, et al. Les complications urinaires aiguës de la curiethérapie prostatique par iode-125: évaluation et facteurs de risque
Acute urinary complications after prostate iodine-125 brachytherapy: evaluation and risk factors. Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique 2002 Apr;6(2):99-105.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (272) Mallick S, Azzouzi R, Cormier L, Peiffert D, Mangin PH. Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate. BJU Int 2003 Oct;92(6):555-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (273) Mangili P, Stea L, Cattani F, Lappi S, Giglioli F, Calamia E, et al. Comparative study of permanent interstitial prostate brachytherapy post-implant evaluation among seven Italian institutes. RADIO THERAPY AND ONCOLOGY 2004;71(1):13-21.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (274) Matzkin H, Kaver I, Stenger A, Agai R, Esna N, Chen J. Iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer and urinary morbidity: a prospective comparison of two seed implant methods-preplanning and intraoperative planning. Urology 2003b Sep;62(3):497-502.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (275) Maurer U, Block T, Czempel H, Eble M. Interaktive TRUS-Realtime-Dosimetrie als Optimierungsmöglichkeit bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 18-35. 2001. 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz ÖGRO/DEGRO, SASRO.
Ref Type: Generic
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (276) Maurer U, Block T, Köhn G, Pinkawa M, Borchers H, Gagel B, et al. Seedzahl nach 3-D Planung im Vergleich zur Normogramm-Planung bei 125 Jod-Seedimplantation. Strahlenther Onkol 2002;178(Sondernummer 1; PS8-7):56.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (277) Maurer U, Block T, Mulhern A. Optimization of seed implantation with interactive TRUS-online-dosimetry in patients with prostate cancer. Radiology 2001;221(Suppl. 178).
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (278) Maurer U, Block T, Pinkawa M, Czempel H, Eble M. Wertigkeit der inversen Bestrahlungsplanung mit unterschiedlichen Aktivitäten bei der interstitiellen Seedimplantation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. 18-35. 2001. 2. Gemeinsame Brachytherapiekonferenz ÖGRO/DEGRO, SASRO.
Ref Type: Generic
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (279) Maurer U, Block T, Pinkawa M, Gagel B, Mulhern A, Eble M. Optimierungsmöglichkeiten der Seedimplantation durch interaktive TRUS-Online-Dosimetrie beim Prostatakarzinom. Strahlenther Onkol 2001;177:67.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (280) Maurer U, Block T, Pinkawa M, Gagel B, Mulhern A, Eble M. Optimizing seed implantation with interactive TRUS-Online

- Dosimetry in patients with prostate cancer (PC). Int J Rad Oncol 2001.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlern des Abstracts
- (281) Maurer U, Wiegel T, Hinkelbein W, Eble MJ. Interstitial brachytherapy with permanent seed implants in early prostate cancer. Frontiers of radiation therapy and oncology 2002a;36:166-70.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (282) McMullen KP, deGuzman AF, McCullough DL, Lee WR. Cancer control after low-dose-rate prostate brachytherapy performed by a multidisciplinary team with no previous prostate brachytherapy experience. Urology 2004 Jun;63(6):1128-31.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (283) McMullen KP, Lee WR. A structured literature review to determine the use of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition of biochemical failure. Urology 2003 Feb;61(2):391-6.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen; berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (284) MDK Nordrhein KCO. Grundsatzgutachten über die Leistungspflicht der GKV für ambulante Brachytherapie des Prostatakarzinoms. 1-11. 6-8-2001.
Kommentar: Auswertung im Rahmen des MDK-Gutachtens
- (285) Merrick G, Butler W, Lief JH, Dorsey AT. Is Brachytherapy Comparable with Radical Prostatectomy and External-Beam Radiation for Clinically Localized Prostate Cancer? Techniques in Urology 2001b;7(1):12-9.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (286) Merrick G, Butler W, Lief JH, Galbreath R. Five-Year Biochemical Outcome after Prostate Brachytherapy for Hormone-Naive Men \leq 62 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001a;50(5):1253-7.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (287) Merrick G, Butler W, Lief JH, Galbreath R. Permanent Prostate Brachytherapy: Do Prostatectomy and External Beam Measure up? Journal of Brachytherapy International 2001;17:189-204.
Kommentar: Publikation in Form eines narrativen Reviews zu Teilaspekten des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms
- (288) Merrick G, Butler W. Modified Uniform Seed Loading for Prostate Brachytherapy: Rationale, Design, and Evaluation. Tech Urol 2000;6(2):78-84.
Kommentar: Publikation in Form eines narrativen Reviews zu Teilaspekten des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms
- (289) Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH, Benson ML. Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000b Jan 1;46(1):215-20.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (290) Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Lief JH. Effect of prostate size and isotope selection on dosimetric quality following permanent seed implantation. Techniques in urology 2001e Sep;7(3):233-40.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (291) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone-naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. Urology 2002c Jul;60(1):98-103.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (292) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Perineural invasion is not predictive of biochemical outcome following prostate brachytherapy. The cancer journal 2001g Sep;7(5):404-12.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (293) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002h Mar;52(3):664-73.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (294) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH. Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001f Sep 1;51(1):41-8.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (295) Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetch RL, Abel LJ, Lief JH. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002d Mar;52(4):893-902.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (296) Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000c Apr 1;47(1):121-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Neben-

- wirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (297) Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Galbreath RW. Permanent prostate brachytherapy: Acute and late toxicity. *Journal of Brachytherapy International* 2001h;17(3):229-36.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (298) Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, Galbreath RW, Lief JH. The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002i Feb;52(2):461-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (299) Merrick GS, Butler WM, Wallner K, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, et al. Permanent prostate brachytherapy-induced morbidity in patients with grade II and III obesity. *Urology* 2002e Jul;60(1):104-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (300) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Burden LR, Dougherty JE. Extracapsular Radiation Dose Distribution After Permanent Prostate Brachytherapy. *Am J Clin Oncol* 2003 Oct;26(5):E178-E189.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (301) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Kurko B, Cleavinger S. Rectal function following brachytherapy with or without supplemental external beam radiation: results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy* 2003j;2(3):147-57.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (302) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004a Mar;58(4):1056-62.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (303) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Prognostic significance of percent positive biopsies in clinically organ-confined prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external-beam radiation. *The cancer journal* 2004d Jan;10(1):54-60.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (304) 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* 2003e Jun;56(2):454-61.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (305) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Murray B, Zeroski D, et al. Dysuria after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003b Mar;55(4):979-85.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (306) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW. Effect of transurethral resection on urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004b Jan 1;58(1):81-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (307) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Hines AL, Allen Z. Late rectal function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003d Sep;57(1):42-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (308) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Anderson RL, Smeiles BJ, et al. The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002j Nov;54(4):1055-62.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; siehe hierzu Kurzauswertung
- (309) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Galbreath RW. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002f Oct;60(4):650-5.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (310) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Murray B, Allen Z, Lief JH, et al. The effect of hormonal manipulation on urinary function following permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2004f;3(1):22-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (311) Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Murray BC, Allen Z, Galbreath RW. Influence of hormonal therapy on late rectal function after permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004c Jan 1;58(1):68-74.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität

- (312) Merrick GS, Butler WM. Rectal function following permanent prostate brachytherapy. *W V Med J* 2004e Jan;100(1):18-20.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (313) Merrick GS, Butler WM. The dosimetry of brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists* 2003k;28(4):271-4.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (314) Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Benson ML. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001d Jul 1;50(3):597-604.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (315) Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Lief JH, Sutlief S. Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer* 2001j Oct 20;96(5):313-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkungen; Publikation in der systematischen Informationssynthese [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (316) Merrick GS, Wallner KE, Butler WM. Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *The Journal of urology* 2003h May;169(5):1643-52.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung, Verfahrensbeschreibung und Wirksamkeit; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (317) Messing EM, Zhang JGY, Rubens DJ, Brasachio RA, et al. Intraoperative Optimized Inverse Planning for Prostate Brachytherapy: Early Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(4):801-8.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (318) Middleton RG. The management of clinically localized prostate cancer: guidelines from the American Urological Association. *CA Cancer J Clin* 1996 Jul;46(4):249-53.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (319) Millennium Research Group. Medical Technology; Us markets for urological devices 2002; Executive Summary. [USUR02]. 2002. Kanada.
Ref Type: Generic
Kommentar: Publikation mit gesundheitsökonomischen Aspekten beim Prostata-Karzinom
- (320) Miller NL, Bissonette EA, Bahnson R, Wilson J, Theodorescu D. Impact of a novel neoadjuvant and adjuvant hormone-deprivation approach on quality of life, voiding function, and sexual function after prostate brachytherapy. *Cancer* 2003 Mar;97(5):1203-10.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (321) Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, Colombo R, Pompa P, Rigatti P. Counselling the patient with prostate cancer about treatment-related erectile dysfunction. *Current opinion in urology* 2001 Nov;11(6):611-7.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (322) Moran BJ, Stutz MA, Gurel MH. Prostate brachytherapy can be performed in selected patients after transurethral resection of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jun;59(2):392-6.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (323) Moreira SG, Jr., Seigne JD, Ordorica RC, Marcet J, Pow-Sang JM, Lockhart JL. Devastating complications after brachytherapy in the treatment of prostate adenocarcinoma. *BJU Int* 2004 Jan;93(1):31-5.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (324) Moul JW. Biochemical recurrence of prostate cancer. *Current problems in cancer* 2003a;27(5):242-72.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (325) Moul JW. Variables in predicting survival based on treating "PSA-only" relapse. *Urologic Oncology* 2003b Jul;21(4):292-304.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen
- (326) MSAC (Medical Services Advisory Committee). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer (November 2000); MSAC application no. 1029. 1-45. 2001a.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (327) Mulhall JP. Minimizing radiation-induced erectile dysfunction. *Journal of Brachytherapy International* 2001;17(3):221-7.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Neben-

- wirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (328) Mulhern A, Maurer U, Pinkawa M, Gagel B, Block T, Borchers H, et al. Vergleich der unterschiedlichen Aktivitäten bei der interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Jod-125 Seeds. *Strahlenther Onkol* 2001;177(Sondernr. 1):68.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (329) Mydlo J, Lebed B. Does brachytherapy of the prostate affect sperm quality and/or fertility in younger men? *Scand J Urol Nephrol* 2004;38(3):221-4
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (330) 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 Jul;44(4):789-99.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (331) Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y. The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000b Jan 1;46(1):221-30.
Kommentar: Leitlinie: methodische Kriterien für tabellarische Einzelauswertung nicht hinreichend erfüllt
Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (332) Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, et al. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Dec 1;51(5):1422-30.
Kommentar: Leitlinie: Auswahlkriterien nicht erfüllt; Übersichtsarbeit zur Qualitätssicherung
Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (333) Nag S, Ellis RJ, Merrick GS, Bahnson R, Wallner K, Stock R. American Brachytherapy Society recommendations for reporting morbidity after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Oct 1;54(2):462-70.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Auswahlkriterien nicht erfüllt
- (334) Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. *Semin Urol Oncol* 2000a May;18(2):133-6.
- Kommentar:** Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche und -auswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (335) Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *American Association of Physicists in Medicine. Med Phys* 1995 Feb;22(2):209-34.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (336) Nath R, Meigooni AS, Meli JA. Dosimetry on transverse axes of 125I and 192Ir interstitial brachytherapy sources. *Med Phys* 1990 Nov;17(6):1032-40.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (337) Nath R, Roberts K, Ng M, Peschel R, Chen Z. Correlation of medical dosimetry quality indicators to the local tumor control in patients with prostate cancer treated with iodine-125 interstitial implants. *Med Phys* 1998 Dec;25(12):2293-307.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (338) National Cancer Institute (NCI). Prostate Cancer. 1-57. 23-3-2005.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche, -auswahl und Verbindung zwischen Empfehlungen zugrundegelegter Evidenz; s. tabellarische Einzelauswertung
- (339) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer (Clinical Practice Guidelines - v.1.2005). 2005.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche, -auswahl und Verbindung zwischen Empfehlungen und zugrundegelegter Evidenz; s. tabellarische Einzelauswertung
- (340) NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol.Assess.* 7[33], 1-170. 2003.
Kommentar: HTA; s. Einzelauswertung
- (341) Neglia WJ, Hussey DH, Johnson DE. Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977 Sep;2(9-10):873-83.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts

- (342) Nguyen J, Wallner K, Han B, Sutlief S. Urinary morbidity in brachytherapy patients with median lobe hyperplasia. *Brachytherapy* 2002;1(1):42-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (343) Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-response study: results of a self-assessment questionnaire. *Urology* 1998 Jun;51(6):991-7.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (344) NHMRC (National Health and Medical Research Council). Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer; A report of the Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. 2002.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz geringfügiger methodischer Schwächen bzgl. der Transparenz der Literatursauswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (345) Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-81.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (346) Norderhaug I, Dahl O, Høisaeter PA, Heikkilä R, Klepp O, Olsen DR, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *European Urology* 2003 Jul;44(1):40-6.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; s. Einzelauswertung zu HTA SMM Report (Senter for Medisinisk Metodevurdering); bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (347) North West Uro-Oncology Group. A preliminary report on a patient-preference study to compare treatment options in early prostate cancer. *BJU Int* 2002 Aug;90(3):253-6.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität, da thematisch nicht relevant; Artikel über Präferenzen von Prostata-Ca-Patienten bei der Therapiewahl
- (348) O'Brien PC. Radiation injury of the rectum. *RADIO THERAPY AND ONCOLOGY* 2001 Jul;60(N1):1-14.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität, da thematisch nicht relevant; Review mit Fokus auf EBRT
- (349) Older RA, Synder B, Krupski TL, Glembocki DJ, Gillenwater JY. Radioactive implant migration in patients treated for localized prostate cancer with interstitial brachytherapy. *The Journal of urology* 2001 May;165(5):1590-2.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (350) O'Leary MP, Baum NH, Blizzard R, Blute ML, Cooper TP, Dineen MK, et al. For The Health Policy Survey and Research Committee: 2001 American Urological Association Gallup Survey: Change in physician practice patterns, satisfaction with urology, and treatment of prostate cancer and erectile dysfunction. *J Urol* 168, 649-652. 2002.
Ref Type: Journal (Full)
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (351) Ove R, Wallner K, Badiozamani K, Korjseon T, Sutlief S. Standardization of prostate brachytherapy treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 May 1;50(1):257-63.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (352) Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997 May 14;277(18):1445-51.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.1
- (353) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.
Kommentar: Nomogramm zur Prognoseabschätzung und Therapieauswahl beim lokal begrenztem Prostatakarzinom
- (354) Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004 Jan;63(1):110-3.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (355) Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982 Sep;128(3):502-4.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (356) Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, Marsh WL, Badalament RA. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995 Jan 15;75(2):530-

8.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen; berücksichtigt im Abschnitt 5.2
- (357) Penson DF, Moul JW, Evans CP, Doyle JJ, Gandhi S, Lamerato L. The economic burden of metastatic and prostate specific antigen progression in patients with prostate cancer: findings from a retrospective analysis of health plan data. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2250-4.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (358) Penson DF. Quality of life following prostate cancer treatments. *Curr Urol Rep* 2000 May;1(1):71-7.
Kommentar: Publikation in Form eines narrativen Reviews zu Teilaspekten des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms
- (359) Peschel RE, Colberg JW. Surgery, brachytherapy, and external-beam radiotherapy for early prostate cancer. *The lancet oncology* 2003 Apr;4(4):233-41.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (360) Pickett B, Fisch B, Weinberg V, Roach M. Dose to the bulb of the penis is associated with the risk of impotence following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (suppl), 263. 1999.
Ref Type: Journal (Full)
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (361) Pickles T. What's a man to do? Treatment options for localized prostate cancer. *Can Fam Physician* 2004 Jan;50:65-72.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (362) Pientka L. PSA-Screening beim Prostatakarzinom. 1-147. 1998.
Kommentar: HTA zur Wertigkeit des PSA-Screenings für die Früherkennung des Prostatakarzinoms; berücksichtigt im Abschnitt 5.2
- (363) Pinkawa M, Maurer U, Mulhern A, Gagel B, Block T, Borchers H, et al. Wertigkeit der inversen Bestrahlungsplanung mit unterschiedlichen Aktivitäten bei der interstitiellen Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Strahlenther Onkol* 2001b;177:67.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (364) Pinkawa M, Maurer U, Mulhern A, Gagel B, Block T, Borchers H, et al. Different activities of iodine-125 seeds in interstitial permanent prostate brachytherapy - a comparison. *Int J Rad Oncol* 2001.
Kommentar: Relevanzbeurteilung der
- Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (365) Pisansky TM, Blute ML, Hillman DW, Davis BJ, Haddock MG, Suman VJ, et al. The relevance of prostatectomy findings for brachytherapy selection in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Aug;95(3):513-9.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen
- (366) Polascik T, Pound C, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of Radical Prostatectomy and Iodine 125 Interstitial Radiotherapy for the Treatment of clinically localized Prostate Cancer: A 7-Year biochemical (PSA) Progression Analysis. *Urology* 1998;51(6):884-90.
Kommentar: Publikation in den systematischen Informationssynthesen [AHFMR, 1999], [CETS, 2000], [MSAC, 2001], [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (367) Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Sep 1;48(2):507-12.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (368) Pollack A, Zagars GK, Antolak JA, Kuban DA, Rosen II. Prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Nov 1;54(3):677-85.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (369) Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000b Dec 1;18(23):3904-11.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (370) Pommier P, Villers A, Bataillard A, Brune D, Fervers B, Bachaud JM, et al. [Standards, options, and recommendation for external radiotherapy of prostatic cancer: evaluation of the effect of dosage]. *Cancer Radiother* 2002 Apr;6(2):119-26.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da thematisch nur partiell relevant
- (371) Pommier P, Villers A, Bataillard A, Brune D, Fervers B, Bachaud JM, et al. Standards, Options et Recommendations pour la curiethérapie des patients atteints de cancer de la prostate: efficacité et toxicité. Standards, Options, and Recommendations for brachytherapy in patients with prostate cancer: efficacy and toxicity. *Cancer radiothérapie : journal de la Société*

- francaise de radiotherapie oncologique
2001 Dec;5(6):770-86.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz Mängel bei Darstellung (ausführliche Literaturrecherche und -auswahl bei Villers et al., 2003 veröffentlicht); s. tabellarische Einzelauswertung
- (372) Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004 Sep 15;96(18):1358-67.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (373) Potters L, Cao Y, Calugaru E, Torre T, Fearn P, Wang XH. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001a Jul 1;50(3):605-14.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (374) Potters L, Cha C, Oshinsky G, Venkatraman E, Zelefsky M, Leibel S. Risk Profiles to Predict PSA Relapse-Free Survival for Patients Undergoing Permanent Prostate Brachytherapy. *Cancer J Sci Am* 1999 Jul;5:301-6.
Kommentar: Publikation in der systematischen Informationssynthese [CAHTA, 2001] bereits berücksichtigt
- (375) Potters L, Fearn P, Kattan MW. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2002b;1(1):36-41.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (376) Potters L, Huang D, Calugaru E, Fearn P, Lee L, Kattan MW. Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology* 2003a Dec;62(6):1073-7.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (377) Potters L, Huang D, Fearn P, Kattan MW. The effect of isotope selection on the prostate-specific antigen response in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003c;2(1):26-31.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (378) 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004a Apr;71(1):29-33.
Kommentar: siehe Langauswertung
- (379) 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. *J Urol* 2005 May;173(5):1562-6.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (380) Potters L, Purrazzella R, Brustein S, Fearn P, Huang D, Leibel SA, et al. The prognostic significance of Gleason Grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003d Jul;56(3):749-54.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (381) Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001b Aug;50(5):1235-42.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (382) Potters L. Nomograms for clinically localized prostate cancer. Part II: radiation therapy. *Seminars in urologic oncology* 2002c May;20(2):131-9.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (383) Potters L. Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer. *Clinical oncology : a journal of the Royal College of Radiologists* 2003b Sep;15(6):301-15.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung, Verfahrensbeschreibung und Wirksamkeit; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (384) Potters L. Permanent Prostate Brachytherapy: Lessons Learned, Lessons to Learn. *Oncology* 2000 Jul;14(7):981-91.
Kommentar: Publikation in Form eines narrativen Reviews zu Teilaspekten des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms
- (385) Pound C, Partin AW, Epstein JI, Walsch PC. Prostate-Specific Antigen after Anatomic Radical Retropubic Prostatectomy; Patterns of Recurrence and Cancer Control. *Urologic Clinics of North America* 1997 May;24(2):395-406.
Kommentar: Publikation zu prognostischen Variablen beim Prostata-Karzinom
- (386) Pound CR, Christens-Barry OW, Gurganus RT, Partin AW, Walsh PC. Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1999 Oct;162(4):1337-40.
Kommentar: Publikation zu prognostischen Variablen beim Prostata-Karzinom

- (387) Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999 May 5;281(17):1591-7.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (388) Prada Gómez PJ, Juan RG, Hevia SM, Abascal García JM, Abascal GR. Técnica de planificación intraoperatoria en braquiterapia prostática con implantes permanentes de 125I ó 103Pd. Technique of intraoperative planning in prostatic brachytherapy with permanent implants of 125I or 103Pd. Archivos españoles de urologia 2002 Dec;55(10):1217-23.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (389) Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med 1989 Apr;8(4):431-40.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (390) Prestidge BR, Hoak DC, Grimm P, Ragde H, Cavanagh W, Blasko J. Posttreatment Biopsy Results following interstitial Brachytherapy in Early-Stage Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(1):31-9.
Kommentar: Publikation in den systematischen Informationssynthesen [ANAES, 2001], [CETS, 2000] bereits berücksichtigt
- (391) Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. Cancer 1998 Sep 1;83(5):989-1001.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [AHFMR, 1999], [ANAES, 2001], [MSAC, 2001] bereits berücksichtigt
- (392) Ragde H, Grado GL, Nadir BS. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: thirteen-year disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. Arch Esp Urol 2001 Sep;54(7):739-47.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (393) Ragde H, Korb L. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000a Jan;18(1):45-51.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit
- (394) Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. Cancer 2000b Jul 1;89(1):135-41.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [CAHTA, 2001], [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (395) Raina R, Agarwal A, Goyal KK, Jackson C, Uchaker J, Angermeier K, et al. Long-term potency after iodine-125 radiotherapy for prostate cancer and role of sildenafil citrate. Urology 2003 Dec;62(6):1103-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (396) Rappenhöner B, Thomas J, Dingels M, et al. Kosteneffektivität einer Therapie mit Rapid Strand TM bei Patienten mit Prostatakarzinom der Stadien T1 und T2 im Vergleich zu totaler Prostatektomie; Gesundheitsökonomische Modellrechnung; Korrekturfassung. 1-71. 1998. Burscheid, Institut für Empirische Gesundheitsökonomie.
Ref Type: Generic
Kommentar: Publikation mit gesundheitsökonomischen Aspekten beim Prostata-Karzinom
- (397) RCR ROYAL COLLEGE OF RADIOLOGISTS CLINICAL ONCOLOGY, British Association of Urological Surgeons. Guidelines on the management of prostate cancer. 1-40. 1999.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (398) RCSI (Royal College of Surgeons in Ireland). Guidelines for the Management of Prostate Cancer. 2002.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche und -auswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (399) Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland; Häufigkeiten und Trends; Prostata; ICD-10 C61. 64-67. 1-4-2004.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (400) Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Nov 15;54(4):1063-8.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (401) Rodriguez RR, Nag S, Mate TP, Martinez A, Shasha D, Edmundson G, et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: Assessment of current clinical practice and the recommendations of the American Brachytherapy Society. Journal of

- Brachytherapy International 2001;17(4):265-82.
Kommentar: Leitlinie: thematisch nicht hinreichend relevant
- (402) Sacco DE, Daller M, Grocela JA, Babayan RK, Zietman AL. Corticosteroid use after prostate brachytherapy reduces the risk of acute urinary retention. *BJU Int* 2003 Mar;91(4):345-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (403) Sadetsky N, Elkin EP, Latini DM, DuChane J, Carroll PR. Prostate cancer treatment and insurance status: Data from CaPSURE (Abstract No: 22). 2005 Prostate Cancer Symposium. 2005. ASCO (American Society of Clinical Oncology).
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (404) Salem N, Simonian-Sauve M, Rosello R, Alzieu C, Gravis G, Maraninchi D, et al. Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2003 Feb;66(2):159-65.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (405) San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol* 2003 Jan;169(1):136-40.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen; berücksichtigt im Abschnitt 5.1
- (406) Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Rovner ES, Wein AJ, Whittington R, Malkowicz SB. Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. *Int J Impot Res* 2000 Sep;12 Suppl 3:S18-S24.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (407) Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM. Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1;48(3):629-33.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (408) Sangar VK, Ragavan N, Matanhelia SS, Watson MW, Blades RA. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. *BJU Int* 2005 Jan;95(1):59-63.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (409) Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004 Feb 1;22(3):537-56.
Kommentar: Übersichtsarbeit und Konsensusempfehlungen zur Wertigkeit eines PSA-Rezidivs als Surrogat-Endpunkt
- (410) Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001526.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.3
- (411) Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, et al. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002 Oct;95(8):1773-85.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (412) Schwarz R. Kurative Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms. Behandlungsverfahren und Ergebnisse. Curative radiotherapy of localized prostate cancer. Treatment methods and results. *Der Urologe Ausg A* 2003a Sep;42(9):1212-20.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit
- (413) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developers' handbook; Published February 2001; Last updated May 2004. 2005.
Kommentar: Handbuch zur Entwicklung und Bewertung von Leitlinien, enthält Schema zur Abstufung von Empfehlungen; s. Abschnitt 10.2
- (414) Shanahan TG, Mueller PW, Roszhart DA, Severino WC, Bhate AD, Nanavati PJ, et al. Image Guided I125 Prostate Brachytherapy with Hybrid Interactive Mick Technique in the Community Setting: How Does it Compare? *Technology in Cancer Research and Treatment* 2004;3(2):209-15.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (415) Shanahan TG, Nanavati PJ, Mueller PW, Maxey RB. A comparison of permanent prostate brachytherapy techniques: preplan vs. hybrid interactive planning with postimplant analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Jun 1;53(2):490-6.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen

- (416) 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 Jun;3(3):250-7. **Kommentar:** siehe Kurzauswertung
- (417) Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R, et al. Minimally invasive treatment for localized adenocarcinoma of the prostate: review of 1048 patients treated with ultrasound-guided palladium-103 brachytherapy. *J Endourol* 2000 May;14(4):343-50. **Kommentar:** Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (418) Sherertz T, Wallner K, Wang H, Sutlief S, Russell K. Long-term urinary function after transperineal brachytherapy for patients with large prostate glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Dec 1;51(5):1241-5. **Kommentar:** Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (419) Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM, Ling CC. Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma: a comparative study to surgical resection. *Cancer* 1980 Feb 15;45(4):709-14. **Kommentar:** Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A1 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (420) Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 1999 May 5;281(17):1598-604. **Kommentar:** Publikation zu prognostischen Variablen beim Prostata-Karzinom
- (421) Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 Apr 30;32(1):3-12. **Kommentar:** Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (422) Singapore Ministry of Health NMRC (National Medical Research Council), NCCC (National Committee On Cancer Care). Prostate Cancer; Clinical Practice Guidelines. 1-42. 2000. **Kommentar:** Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche und -auswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (423) Smathers S, Wallner K, Sprouse J, True L. Temporary PSA rises and repeat prostate biopsies after brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Aug 1;50(5):1207-11. **Kommentar:** Publikation zur PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsgruppe als Fallserie mit einer Gruppengröße von weniger als 20 Patienten
- (424) Smith S, Wallner K, Dominitz JA, Han B, True L, Sutlief S, et al. Argon plasma coagulation for rectal bleeding after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Nov 1;51(3):636-42. **Kommentar:** Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (425) SMM (Senter for Medisinsk Metodevurdering), Norwegian Centre for Health Technology Assessment. Brachytherapy for prostate cancer; SMM-report 2/2002. 1-62. 2002a. **Kommentar:** HTA; s. Einzelauswertung
- (426) Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jun 1;50(2):335-41. **Kommentar:** Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (427) Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2003. 1-2. 15-3-2005. **Kommentar:** berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (428) Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002 Sep 12;347(11):790-6. **Kommentar:** berücksichtigt im Abschnitt 5.5.1
- (429) Stenzl A, Anastasiadis A, Belka C, Bichler H, Bokemeyer C, Cuno P, et al. Prostatakarzinom. 2004. Tübingen, Interdisziplinäres Tumorzentrum; Klinikum - Eberhard-Karls-Universität. Schriftenreihe "Therapieempfehlungen". ITZ Tübingen. **Kommentar:** berücksichtigt im Abschnitt 5.3
- (430) Stipetich RL, Abel LJ, Blatt HJ, Galbreath RW, Lief JH, Butler WM, et al. Nursing assessment of sexual function following permanent prostate brachytherapy for patients with early-stage prostate cancer. *Clinical journal of oncology nursing* 2002 Sep;6(5):271-4. **Kommentar:** Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (431) Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001 Feb;165(2):436-9. **Kommentar:** Primärliteratur zu Neben-

- wirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (432) Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003a Jun;56(2):448-53.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (433) Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC. What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy* 2002c;1(2):83-9.
Kommentar: siehe Kurzauswertung; Nebenwirkungsaspekt separat ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (434) Stock RG, Stone NN, Lo YC, Malhado N, Kao J, DeWyngaert JK. Postimplant dosimetry for (125)I prostate implants: definitions and factors affecting outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1;48(3):899-906.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (435) Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Apr 1;41(1):101-8.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [ANAES, 2001] bereits berücksichtigt
- (436) Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free Survival of Patients with localized Carcinoma of the Prostate undergoing Radical Prostatectomy, Transperineal Ultrasound-Guided Radioactive Seed Implantation, of definitive external Beam Radioactive Seed Implantation, or Definitive External Beam Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):129-36.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [CAHTA, 2001], [CEDIT, 2001], [NCCHTA, 2003], [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (437) Stone NN, Ratnow ER, Stock G. Prior Transurethral Resection does not increase Morbidity following Real-Time Ultrasound-Guided Prostate Seed Implantation. *Tech Urol* 2000b;6(2):123-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (438) Stone NN, Stock RG, Unger P, Kao J. Biopsy results after real-time ultrasound-guided transperineal implants for stage T1-T2 prostate cancer. *J Endourol* 2000a May;14(4):375-80.
- Kommentar:** Primärliteratur zu prognostischen Variablen und zum therapeutischen Nutzen
- (439) Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *European Urology* 2002a Apr;41(4):427-33.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (440) Stone NN, Stock RG. Neoadjuvant Hormonal Therapy Improves the Outcomes of Patients Undergoing Radioactive Seed Implantation for Localized Prostate Cancer. *Mol Urol* 1999;3(3):239-44.
Kommentar: Publikation nicht erhältlich
- (441) Stone NN, Stock RG. Permanent seed implantation for localized adenocarcinoma of the prostate. *Curr Urol Rep* 2002 Jun;3(3):201-6.
Kommentar: Publikation in Form eines narrativen Reviews zu Teilaspekten des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms
- (442) Stone NN, Stock RG. Prospective assessment of patient-reported long-term urinary morbidity and associated quality of life changes after 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003c;2(1):32-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (443) Stone NN, Stock RG. Prostate brachytherapy in patients with prostate volumes ≥ 50 cm³: dosimetric analysis of implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000c Mar 15;46(5):1199-204.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (444) Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Oct 1;48(3):635-42.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (445) Stuschke M, Budach V, Böhmer D. Serie Prostatakarzinom: Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(40):A 2690-A 2694.
Kommentar: Serie, Teil 10; berücksichtigt im Abschnitt 5.5.2
- (446) Stutz M, Petrikas J, Raslowsky M, Lee P, Gurel M, Moran B. Seed loss through the urinary tract after prostate brachytherapy: examining the role of cystoscopy and urine straining post implant. *Medical physics* 2003 Oct;30(10):2695-8.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und

- Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel
Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (447) Syed ANN, Puthawala AA, Severance SR. Intraluminal irradiation in the treatment of esophageal cancer. *Endocrine Hypertherm Oncol* 3, 105-113. 1987.
Ref Type: Journal (Full)
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A1 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (448) Sylvester J. Seattle 10 Year BRFS 125-I/103-Pd +/- EBRT
Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle. 12-4-2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (449) Tai P. Low dose rate prostate brachytherapy with 125 iodine & 103 palladium. *Nowotwory* 2003a;53(1):20-9.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (450) Talcott JA, Clarc JC, Stark P, et al. Long term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of treated patients. *Proc ASCO* 1999;18:311a.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (451) Talcott JA, Clark JA, Stark PC, Mitchell SP. Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *The Journal of urology* 2001 Aug;166(2):494-9.
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (452) 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003b Nov;21(21):3979-86.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (453) Tapen E, Blasko J, Grimm P, Ragde H, Luse R, Clifford S, et al. Reduction of Radioactive Seed Embolization to the Lung following Prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Dec;42(5):1063-7.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (454) Teh BS, Chou CC, Schwartz MR, Mai WY, Carpenter LS, Butler EB. Perineal prostatic cancer seeding following radioactive seed brachytherapy. *The Journal of urology* 2001b Jul;166(1):212
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (455) Telöken C. Management of erectile dysfunction secondary to treatment for localized prostate cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2001 Nov;8(6):540-5.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (456) Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, et al. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Nov 15;57(4):929-43.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen; berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (457) Thompson SA, Fung AY, Zaider M. Optimal needle arrangement for intraoperative planning in permanent I-125 prostate implants. *Physics in medicine and biology* 2002 Aug;47(16):N209-N215.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (458) Tincher SA, Kim RY, Ezekiel MP, Zinsli T, Fiveash JB, Raben DA, et al. Effects of pelvic rotation and needle angle on pubic arch interference during transperineal prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 May 1;47(2):361-3.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (459) Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821-5.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (460) Underwood W, De Monner S, Ubel P, Fagerlin A, Sanda MG, Wei JT. Racial/ethnic disparities in the treatment of localized/regional prostate cancer. *The Journal of urology* 2004 Apr;171(4):1504-7.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (461) Underwood W, Jackson J, Wei JT, Dunn R, Baker E, DeMonner S, et al. Racial treatment trends in localized/regional prostate carcinoma: 1992-1999. *Cancer*

- 2005 Feb 1;103(3):538-45.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (462) Valicenti R, DeSilvio ML, Hanks G, Porter A, Brereton H, Shipley W, et al. Surrogate Endpoint for Prostate Cancer-specific Survival: Validation from an Analysis of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02; 2005 ASCO Annual Meeting. [Abstract No: 4549]. 2005. ASCO.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.6
- (463) Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000 Jul;18(14):2740-6.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (464) Valicenti RK, Bissonette EA, Chen C, Theodorescu D. Longitudinal comparison of sexual function after 3-dimensional conformal radiation therapy or prostate brachytherapy. *The Journal of urology* 2002;168(6):2499-504.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (465) Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez A. Defining a Dose-Response Relationship with Radiotherapy for Prostate Cancer: Is more really better (Structured Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51[5], 1200-1208. 2001. NHS Center for Reviews and Dissemination.
Ref Type: Generic
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (466) Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez A. Defining a Dose-Response Relationship with Radiotherapy for Prostate Cancer: Is more really better (Structured Abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1200-8.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (467) Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: Is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001a Dec 1;51(N5):1200-8.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (468) Vicini FA, Kini VR, Edmundson G, Gustafson GS, Stromberg J, Martinez A. A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999a;44(3):483-91.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in der systematischen Informationssynthese [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (469) Vicini FA, Martinez A, Hanks G, Hanlon A, Miles B, Kernan K, et al. An interinstitutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002 Nov;95(10):2126-35.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen
- (470) Villers A, Pabot du CP, Pommier P, Soulie M, Bataillard A, Fervers B, et al. Standards, Options et Recommendations 2001 pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique: Elements de la decision therapeutique. [Standards, Options and Recommendations for the management of prostate cancer: Therapeutic decision criteria.]. *Bulletin du Cancer (Montrouge)* 2002;89(6):619-34.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche und -auswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (471) Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, et al. Standards, Options et Recommendations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. 1-238. 2001.
Kommentar: Leitlinie: s. tabellarische Einzelauswertung
- (472) Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). *Br J Cancer* 2003b Aug;89(Suppl 1):S50-S58.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Schwächen bei Literaturrecherche und -auswahl; s. tabellarische Einzelauswertung
- (473) Wagner TT, III, Young D, Bahnson RR. Charge and length of hospital stay analysis of radical retropubic prostatectomy and transperineal prostate brachytherapy. *J Urol* 1999 Apr;161(4):1216-8.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4
- (474) Wagner TT, Nag S, Young D, Bahnson RR. Early voiding dysfunction associated with prostate brachytherapy. *Urologic Oncology* 2001;6(1):20-3.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (475) Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 1997 Feb 1;37(3):565-9
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkungen; Publikation in der systematischen Informationssynthese [CETS, 2000] bereits berücksichtigt
- (476) Wallner K, Merrick G, True L, Cavanagh W, Simpson C, Butler W. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial. The cancer journal 2002a Jan;8(1):67-73.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; nicht ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; siehe hierzu Langauswertung
- (477) Wallner K, Merrick G, True L, Kattan M, Cavanagh W, Simpson C, et al. Iodine-125 vs Palladium-103 for low risk prostate cancer: Preliminary urinary functional outcomes from a prospective randomised multicenter trial. J Brachyther Int 2000;16:151-5.
Kommentar: s. hierzu Langauswertung Wallner et al., 2002a
- (478) Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Dec;57(5):1297-303.
Kommentar: siehe Langauswertung
- (479) Wallner K, Roy J, Harrison L. Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 May 15;32(2):465-71.
Kommentar: Leitlinie: thematisch für tabellarische Auswertung nur partiell relevant
Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (480) Wallner K. Postimplant PSA changes: defying common sense
Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle. 12-4-2002.
Ref Type: Generic
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A5 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (481) Wallner K. Proctitis after prostate brachytherapy. Journal of Brachytherapy International 2001b;17(3):211-6
Kommentar: Sekundärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (482) Ward-Smith P, Wittkopp D, Sheldon JM. Quality of life among men treated with brachytherapy for prostate cancer. Urol Nurs 2004 Apr;24(2):95-9
Kommentar: Primärliteratur zu Lebensqualität; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (483) Waterman FM, Dicker AP. Determination of the urethral dose in prostate brachytherapy when the urethra cannot be visualized in the postimplant CT scan. Med Phys 2000 Mar;27(3):448-51.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (484) Waterman FM, Dicker AP. Effect of post-implant edema on the rectal dose in prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Oct 1;45(3):571-6.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (485) Waterman FM, Dicker AP. Impact of postimplant edema on V(100) and D(90) in prostate brachytherapy: can implant quality be predicted on day 0? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 1;53(3):610-21.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (486) Waterman FM, Dicker AP. Probability of late rectal morbidity in 125I prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003b Feb 1;55(2):342-53.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (487) Waterman FM, Dicker AP. The impact of postimplant edema on the urethral dose in prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000b Jun 1;47(3):661-4.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (488) Watson RB, Civantos F, Soloway MS. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. Urology 1996 Jul;48(1):80-90.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (489) Weaver KA. The dosimetry of 125I seed eye plaques. Med Phys 1986 Jan;13(1):78-83.
Kommentar: Ausschluss der Publikation im Rahmen des Screeningprozesses, da Ausschlussgrund A2 (gemäß der methodischen Kriterien im Abschnitt 11.2.2)
- (490) Wehle MJ, Lisson SW, Buskirk SJ, Broderick GA, Young PR, Igel TC. Prediction of genitourinary tract morbidity after brachytherapy for prostate adenocarcinoma. Mayo Clinic proceedings 2004 Mar;79(3):314-7
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (491) Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, et al.

- Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002 Jan 15;20(2):557-66.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkungen und Lebensqualität; Publikation in der systematischen Informationssynthese [NCCHTA, 2003] bereits berücksichtigt
- (492) Weissbach L, Sedlmayer F. Einschätzung des PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol* 2004;(Sonderheft 3; Ausgabe für Österreich):3-11.
Kommentar: Sekundärliteratur zu prognostischen Variablen und zu PSA als Outcome-Parameter
- (493) Wiersinga WJ, de Reijke TM, Blank LE. Local tract metastasis of prostatic adenocarcinoma 8 years after (125)iodine brachytherapy. *The Journal of urology* 2001 Sep;166(3):995
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (494) Wilkinson DA, Lee EJ, Ciezki JP, Mohan DS, Zippe C, Angermeier K, et al. Dosimetric comparison of pre-planned and or-planned prostate seed brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Nov 1;48(4):1241-4.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (495) Williams SG. Ambiguities within the ASTRO consensus definition of biochemical failure: Never assume all is equal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 15;58(N4):1083-92.
Kommentar: Primärliteratur zu prognostischen Variablen und zu PSA als Outcome-Parameter
- (496) Willins J, Wallner K. Time-dependent changes in CT-based dosimetry of I-125 prostate brachytherapy. *Radiat Oncol Investig* 1998;6(4):157-60.
Kommentar: Publikation zu dosimetrischen Aspekten der PBT ohne Vorhandensein einer Vergleichsbedingung
- (497) Wirth MP, Froehner M. The management of localized or locally advanced prostate cancer. *American Journal of Cancer* 2002c;1(6):387-96.
Kommentar: Sekundärliteratur zu Wirksamkeit; bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens berücksichtigt
- (498) Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Müller H, Hakenberg OW, et al. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Urologe A* 2002b Jul;41(4):369-73.
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Mängel bei
- Literaturrecherche, -auswahl und Verbindung von Empfehlungen mit zugrundegelegter Evidenz; s. tabellarische Einzelauswertung
- (499) Wirth MP, Herrmann Th, Alken P, Kovacs G, Müller RP, Hakenberg OW, et al. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Brachytherapie beim Prostatakarzinom der DG für Urologie, der DG für Radionkologie, des BV der Deutschen Strahlentherapeuten und des BV der Deutschen Urologen. *Strahlenther Onkol* 2002a Feb;178(2):115-9
Kommentar: Leitlinie: Einschlusskriterien erfüllt trotz methodischer Mängel bei Literaturrecherche, -auswahl und Verbindung von Empfehlungen mit zugrundegelegter Evidenz; s. tabellarische Einzelauswertung
- (500) Wirth MP, Nippgen J. Chemotherapie beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. *Urologe A* 2003 Nov;42(11):1453-60.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.5.3
- (501) Wittekind C, Klimpfinger M, Sobin LH. *TNM-Atlas. Berlin - Heidelberg - New York: Springer; 1993.*
Kommentar: Relevanzbeurteilung der Publikation nicht möglich aufgrund unzureichender Angaben im Abstract bzw. aufgrund von Fehlen des Abstracts
- (502) Wolter S, Nazari S, Braun M, Engelmann U. Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2002;34(3):78-85
Kommentar: Hintergrundinformation zu Wirksamkeit
- (503) Wright JL, Newhouse JH, Laguna JL, Vecchio D, Ennis RD. Localization of neurovascular bundles on pelvic CT and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in erectile dysfunction after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jun 1;59(2):426-35.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung und Verfahrensbeschreibung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (504) Wu A, Lee CC, Johnson M, Brown D, Benoit R, Miler R, et al. A new power law for determination of total (125)I seed activity for ultrasound-guided prostate implants: clinical evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Jul 15;47(5):1397-403.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (505) 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. *Radiother*

- Oncol 2004 Oct;73(1):39-48.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (506) Wuu CS, Ennis RD, Schiff PB, Lee EK, Zaider M. Dosimetric and volumetric criteria for selecting a source activity and a source type ((125)I or (103)Pd) in the presence of irregular seed placement in permanent prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Jun 1;47(3):815-20.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (507) Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K, Inoue K, Yamazaki H, Tanaka E, et al. High-dose rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:675-81.
Kommentar: Publikation zur HDR-Brachytherapie als Kombination von PBT und EBRT
- (508) 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. Med Phys 1999 Oct;26(10):2054-76.
Kommentar: Leitlinie: Ausschluss, da Publikationsdatum vor 2000
- (509) Yue N, Dicker AP, Corn BW, Nath R, Waterman FM. A dynamic model for the estimation of optimum timing of computed tomography scan for dose evaluation of 125I or 103Pd seed implant of prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Jan 15;43(2):447-54.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (510) Yurdakul G, de Reijke TM, Blank LE, Rauws EA. Rectal squamous cell carcinoma 11 years after brachytherapy for carcinoma of the prostate. The Journal of urology 2003 Jan;169(1):280.
Kommentar: Primärliteratur zu Nebenwirkung; ausgewertet im Kapitel Nebenwirkung und Lebensqualität
- (511) 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 Sep;166(3):876-81.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (512) Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000a Jul 15;47(5):1261-6.
Kommentar: siehe Kurzauswertung
- (513) Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleschner NE, Venkatraman ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Jun 1;41(3):491-500.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT
- (514) 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 Feb;17(2):517-22.
Kommentar: Primärliteratur zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [AHFMR, 1999], [CEDIT, 2001], [MSAC, 2001], [SMM, 2002] bereits berücksichtigt
- (515) Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. J Urol 1997 Jul;158(1):23-9.
Kommentar: Primärliteratur zur Wirksamkeit; Publikation in den systematischen Informationssynthesen [ANAES, 2001], [CETS, 2000] bereits berücksichtigt
- (516) Zelefsky MJ, Yamada Y, Cohen G, Venkatraman ES, Fung AY, Furhang E, et al. Postimplantation dosimetric analysis of permanent transperineal prostate implantation: improved dose distributions with an intraoperative computer-optimized conformal planning technique. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000b Sep 1;48(2):601-8.
Kommentar: Primärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (517) Zelefsky MJ. Three-dimensional Conformal Brachytherapy for Prostate Cancer. Current urology reports 2004 Jun;5(3):173-8.
Kommentar: Sekundärliteratur zur Verfahrensbeschreibung; inhaltlich in das Kapitel Verfahrensbeschreibung miteingegangen
- (518) Zeliadt SB, Potosky AL, Etzioni R, Ramsey SD, Penson DF. Racial disparity in primary and adjuvant treatment for nonmetastatic prostate cancer: SEER-Medicare trends 1991 to 1999. Urology 2004 Dec;64(6):1171-6.
Kommentar: berücksichtigt im Abschnitt 5.4

- (519) Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994 Nov;152:1850-7.
Kommentar: Publikation zu den Standard-Therapieverfahren des lokal begrenzten Prostata-Karzinoms ohne direkten Vergleich zur PBT

11.2 Screening-Kriterien

11.2.1 Vorab-Screening Primärliteratur

Methodische Kriterien für die Auswahl von Primärliteratur zur Brachytherapie bei Prostatakarzinomen

(I) Vorbemerkung

Aus Effizienzgründen wird der Auswahl von Abstracts in den DIMDI-Datenbanken vor dem 1. Literaturscreening eine orientierende Durchsicht der Titel der Fundstellen vorgeschaltet („Vorab-Screening“). Artikel mit Titelüberschriften, die erkennbar nicht mit dem Beratungsthema in Verbindung stehen, werden hierbei ausgeschlossen.

(II) Filterkriterien für Vorab-Screening

Ausschlussgründe:

- (1) Gleiches Behandlungsverfahren, jedoch anderes Indikationsgebiet
- (2) Gleiches Indikationsgebiet, jedoch anderes Behandlungsverfahren
- (3) Publikation aus anderen Gründen thematisch nicht relevant
- (4) Tierstudien / Grundlagenforschung

11.2.2 1. Screening Primärliteratur

Erstes Literatur-Screening

Permanente interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Kategorien	Relevanz	Anhaltspunkte	
Einschluss E	zentral	<i>Hochinformativ</i> Daten zur <i>Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsbeurteilung der LDR-Brachytherapie</i> : z.B. Daten aus Vergleichsstudien, insbesondere RCTs, Wirksamkeits- und/oder Lebensqualitätsdaten aus Fallserien mit $n \geq 20$ Patienten, schwerwiegende Nebenwirkungen; Leitlinien bzw. Guidelines, Zusammenstellungen von Daten aus systematischen Reviews oder Meta-Analysen, o.ä.	z
	peripher	<i>Weniger informative Daten bzw. Neben- oder ergänzende Aspekte zu Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsbeurteilung</i> zur LDR-Brachytherapie oder zu Referenzverfahren wie radikale Prostatektomie, externer Strahlentherapie oder "Watchful Waiting" (ohne direkten Vergleich): z.B. Wirksamkeitsdaten aus Studien ohne Vergleichsgruppe bzw. Fallserien jeweils mit $n < 20$ Patienten, Daten zu Kombinationstherapien, gesundheitsökonomische Studien, Daten zur HDR-Brachytherapie; narrative Reviews, o.ä.	p
	unklar	Relevanzbeurteilung nicht möglich: unzureichende Angaben im Abstract, Abstract nicht vorhanden	u
<p>Folgende eingeschlossene Dokumente sollen – soweit beurteilbar – mit Kürzeln gekennzeichnet werden: Leitlinien / Guidelines (LL), Reviews (R), Artikel zur Wertigkeit von PSA als Surrogat-Endpunkt (PSA), Artikel zur Qualitätssicherung (QS)</p>			
Ausschluss A	nicht relevant	Andere Indikation	1
		Anderes Behandlungsverfahren einschl. moderne alternative Therapieverfahren: Kryotherapie, HIFU, LITT, IMTT, RITA, Genterapie, Hormon-Monotherapie	2
		Thematisch aus anderen Gründen nicht relevant: z.B. auch theoretische Dosimetrie (Algorithmen, Computersimulationen), Behandlungsumfragen, lokale Inzidenzen, Strahlensensibilitäten etc.	3
		Tierstudien, Grundlagenforschung: Molekularbiologie, Genetik etc.	4

		Einzelmeinung, Editorial, Meeting Abstract	5
		Kasuistik zur Wirkung (n < 5 Patienten)	6
		Duplikat	D

Methodische Kriterien für die Literatursauswahl - Erstes Literatur-Screening - zur Brachytherapie bei Prostatakarzinomen

(I) Vorbemerkung

Im Rahmen des Ersten Literatur-Screenings sollen nur diejenigen Literaturreferenzen von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen werden, welche erkennbar keinen Zusammenhang mit dem Beratungsthema aufweisen. Im Zweifelsfall und wenn Dokumente wegen fehlender Abstracts nicht sicher beurteilt werden können, sollte in diesem Stadium der Literatursauswahl noch kein Ausschluss erfolgen.

In diesem Bearbeitungsstadium einzuschliessen wären also nicht nur Publikationen zur Brachytherapie bei Prostatakarzinomen, sondern auch Artikel zu relevanten (Standard)-Vergleichstherapien und zur Wertigkeit relevanter Endpunkte.

Publikationen, die im Ersten Literatur-Screening ausgeschlossen werden, werden nicht in die Literaturliste aufgenommen und nicht in den Reference Manager übertragen. Eine Ausnahme bilden diejenigen Fallberichte / Einzelfallkasuistiken, aus denen seltene unerwünschte Wirkungen bzw. relevante Hinweise zur Sicherheit der Brachytherapie bei Prostatakarzinomen hervorgehen. Diese Publikationen sollen mit einem entsprechenden Kommentar versehen in die kommentierte Literaturliste aufgenommen werden. Dieser Kommentar für die kommentierte Literaturliste sollte bereits im Rahmen des Ersten Literatur-Screenings formuliert werden. Ein ggf. zu ergänzender Standard-Kommentar wäre z.B.: "Fallbericht{e} zu seltener {unerwünschter Wirkung / Komplikation} {unter / nach} {Brachytherapie / Seed-Implantation}"

(II) Filterkriterien für Erstes Literatur-Screening

Ausschlussgründe:

- (1) Beratungsrelevantes Behandlungsverfahren, jedoch anderes Indikationsgebiet
- (2) Beratungsrelevantes Indikationsgebiet, jedoch anderes Behandlungsverfahren (z.B. neue alternative Behandlungsverfahren wie Kryotherapie, Hochintensiv focussierter Ultraschall (HIFU), Laser-Induzierte Thermotherapie (LITT), Interstitielle Mikrowellen-Hyperthermie (IMTT), Interstitielle Radiofrequenz-Tumorablation (RITA), Gentherapie, oder adjuvante antihormonelle (Mono-)Therapie [nicht: antihormonelle Begleittherapie oder neoadjuvante antihormonelle Therapie in Verbindung mit Brachytherapie] etc.)
- (3) Publikation aus anderen Gründen thematisch nicht relevant
- (4) Tierstudie(n) / Grundlagenforschung
- (5) Einzelmeinung ohne eigenes empirisches Material, Editorial
- (6) Fallbericht / Einzelfallkasuistik

Leitlinien, Behandlungsempfehlungen oder –manuale sollen eingeschlossen und gekennzeichnet werden (LL).

11.2.3 2. Screening Primärliteratur

Methodische Kriterien für die Auswahl von Primärliteratur zur Brachytherapie bei Prostatakarzinomen

(III) Filterkriterien für Zweites Literaturscreening als Kriterien der Literatursuche für eingehende Aus- und Bewertung sowie bezüglich der Verwendung zur Erstellung des HTA-Berichts

A) Ausschlusskriterien für Primärliteratur bzgl. Assessment:

Es wird zunächst geprüft, ob Ausschlusskriterien vorliegen. Falls mindestens eines der folgenden sechs Ausschlusskriterien erfüllt ist, wird der Artikel keinem Appraisal unterzogen.

- (1) Ziel-Patientengruppe bzw. Ziel-Indikation nicht berücksichtigt
- (2) Ziel-Behandlungsverfahren nicht berücksichtigt
- (3) klinisch und patienten-relevante Endpunkte nicht berücksichtigt
 - (I) Überlebenszeiten: mediane oder mittlere ÜZ; ÜZ-Raten
 - (I.1) Überlebenszeit insgesamt [overall survival]
 - (I.2) erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival]
 - (I.3) rezidivfreie Überlebenszeit [event-free survival]
 - (I.4) progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival]
hierzu zählt *auch* die mittels des Surrogat-Zielparameters PSA ermittelte Überlebenszeit "biochemical no evidence of disease" (*bNED*) bzw. PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit
 - (II.1) Komplikationen, Verträglichkeit, Sicherheit bzw. Toxizität
 - (II.2) Lebensqualität
 - (II.3) Funktions- (oder Organ)erhalt
 - Endpunkte zu (I) gelten als vorrangig. Falls sich zu mindestens einem der Outcome-Parameter (I.1) bis (I.4) in der Publikation verwertbare Daten finden lassen, gilt Ausschlusskriterium (3) nicht als erfüllt.
 - Endpunkte zu (II.1) bis (II.3) gelten als auswahlrelevant nur dann, wenn zu demselben Behandlungsverfahren bei derselben Patientengruppe bzw. Indikation aus derselben oder einer anderen Publikation ebenfalls Endpunkte zu (I) vorliegen.
 - Als relevante Endpunkte gelten nicht Surrogatparameter zur "response" wie z.B. "initial response", "complete response", "partial response", "histological response" etc.
- (4) Fallzahlen ≤ 5 Beobachtungsfälle pro Behandlungsgruppe
- (5) Publikationsdatum vor dem Jahr 2001
[Ausnahme: Literatur aus Stellungnahmen]
- (6) Sprache des Artikels nicht deutsch oder englisch oder französisch oder spanisch oder italienisch oder niederländisch oder schwedisch oder norwegisch oder dänisch

B) Differenzierungskriterien für Artikel bzgl. Art des Assessment:

ausführliche Einzelauswertung:

- (7) prospektive randomisierte (oder ggf. quasi-randomisierte) Therapiestudie mit adäquater Vergleichsgruppe, so dass eine vergleichende Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung möglich ist, d.h. Evaluationsstudie mit definierter relevanter Vergleichsbedingung (einschl. Standardreferenz- oder Leerbedingung, mit ausreichendem Stichprobenumfang)

(Minimum: 20 Patienten pro Vergleichsgruppe) und mit ausreichend langem Follow-up (Minimum: 2 Jahre für Wirksamkeitsbeurteilung),
zugehörig der Evidenzstufe Ib

Ein ausführliches Appraisal nach standardisiertem Schema kann bei Studien ohne definierte Vergleichsintervention ausnahmsweise auch dann erfolgen, wenn sich bei einem neuen Behandlungsverfahren außerordentliche positive Therapieeffekte zeigen und hierzu eine Studie mit Vergleichs- oder Kontrollgruppe noch nicht vorliegt.

Kurzauswertung:

(8) Therapiestudie ohne Randomisierung und ggf. ohne adäquate Vergleichsgruppe, zugehörig der Evidenzstufe IIb oder III

In Stellungnahmen aufgeführte Therapiestudien werden nach zugehöriger Evidenzstufe ausgewertet. Falls weder eine ausführliche noch eine Kurzauswertung vorgenommen wird, wird der Grund in der kommentierten Literaturliste vermerkt.

Die Klassifikation der Evidenzstufen folgt der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA vom 15.03.2005.

C) *narrative bzw. tabellarische Verwendung von zuvor ausgeschlossener Primärliteratur zur Erstellung des HTA-Berichts*

(9) hinsichtlich Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung informative Therapiestudie oder Fallserie (oder schwerwiegende Einzelfall-Nebenwirkung) zu einem der folgenden Aspekte, auch wenn eines oder mehrere der o.g. Ausschlusskriterien erfüllt sind:

- NW: Komplikationen, Verträglichkeit, Sicherheit bzw. Toxizität (ggf. einschl. Aspekte der Dosimetrie) [Nebenwirkungen],
- LQ: Lebensqualität
- QS: Qualitätssicherung (ggf. einschl. Aspekte der Dosimetrie)
- PSA: Prognosefaktoren wie z.B. Tumorstadien, Grading, PSA, etc.

D) *narrative bzw. tabellarische Verwendung von informativer Sekundärliteratur zur Erstellung des HTA-Berichts*

(10) hinsichtlich Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung informative Übersichtsarbeit zu einem der folgenden Aspekte:

- W: Wirksamkeit (ggf. einschl. Aspekte der Dosimetrie),
- NW: Komplikationen, Verträglichkeit, Sicherheit bzw. Toxizität (ggf. einschl. Aspekte der Dosimetrie) [Nebenwirkungen],
- LQ: Lebensqualität
- QS: Qualitätssicherung (ggf. einschl. Aspekte der Dosimetrie),
- PSA: Prognosefaktoren wie z.B. Tumorstadien, Grading, PSA, etc.

11.2.4 3. Screening Primärliteratur zu Nebenwirkungen

**Screeningkriterien
 Nebenwirkungen und Lebensqualität der Brachytherapie**

1. Studientyp	
	a Kasuistik (einzeln, gesammelt)
	b Systematische Übersichtsarbeit / Review
	c narrative Übersichtsarbeit / Review
	d Kohortenstudie (Sicherheit als Primärparameter)
	e Kohortenstudie (Sicherheit als Sekundärparameter)
	f Querschnittstudie, Survey
	g Audit, Monitoring (Fragebogen)
2. Erhebungsmethodik	
	a prospektiv
	b retrospektiv
	c nicht beurteilbar
3. Vergleichsgruppe	
	a nicht vorhanden
	b Brachytherapeutische Verfahrensmodifikation
	c externe Bestrahlung
	d radikale Prostatektomie
	e Watchful Waiting
4. Anzahl der Patienten	
	n = ???
6. Länge Erhebungszeitraum	
	t = ???
9. Differenzierung der NW:	- nach Art
	a rektale Komplikationen / NW
	b urethrale Komplikationen / NW
	c erektile Dysfunktion
	d Seed-Dislokation / Embolisation
	e Lebensqualität (im Allgemeinen)

11.2.5 Screening HTAs

Methodische Kriterien für die Auswahl von Sekundärliteratur / Informationssynthesen zur Brachytherapie bei Prostatakarzinomen

(I) Vorbemerkung

Auch für Informationssynthesen gelten die für Erstes und Zweites Literaturscreening formulierten Ein- und Ausschlusskriterien (mit Ausnahme des Ausschlussgrundes zum Publikationsjahr im Ersten Literaturscreening. Sofern die Informationssynthese diese Kriterien nicht erfüllt, wird sie nicht einer Einzelauswertung unterzogen; damit erübrigt sich auch die im folgenden beschriebene methodische Vorprüfung.

(II) Methodische Auswahlkriterien

Nur Informationssynthesen, welche die nachfolgend aufgeführten methodischen Merkmale systematischer Übersichtsarbeiten erfüllen, werden einer Einzelauswertung unterzogen.

(1) Auswahl der Primärstudien

Benennung der Kriterien für die Auswahl der Primärstudien hinsichtlich:

- a) Studientyp
- b) Patientenkollektiv
- c) Interventionstypen
- d) Zielparameter

(2) Dokumentation der Recherche

Beschreibung der Recherchestrategie im Hinblick auf

- a) die durchsuchten Datenbanken
- b) den abgedeckten Publikationszeitraum
- c) die wichtigsten Suchbegriffe und deren Verknüpfung

(3) Qualitätsbewertung der Primärstudien

- a) Durchführung einer Qualitätsbewertung der Primärstudien
- b) explizite Benennung der Kriterien der Qualitätsbewertung

(4) Beschreibung der berücksichtigten Primärstudien

Tabellarische Beschreibung der wesentlichen Merkmale der berücksichtigten Primärstudien hinsichtlich

- a) Studiendesign
- b) Patienten
- c) Interventionen
- d) Zielparameter
- e) Bewertung der Qualität der Studie

(5) Publikationsjahr

Veröffentlichung der Informationssynthese im Jahr 1999 oder später

Falls für eine Informationssynthese nach 1999 keine ausführliche Einzelauswertung erfolgt, soll diese kurz narrativ zusammenfassend dargestellt werden.

11.3 Methodische Filterkriterien zur Auswahl von Leitlinien

Filterkriterien für Leitlinien-Literaturscreening als Kriterien der Literatúrauswahl für tabellarische Auswertung

A) Ausschlusskriterien für Leitlinien:

Es wird zunächst geprüft, ob Ausschlusskriterien vorliegen. Falls eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt ist, wird die Leitlinie nicht ausgewertet.

(1) Publikationsdatum vor dem Jahr 2000

[*nicht* bei Leitlinien aus Deutschland; hier

A) Berücksichtigung der *jeweils neuesten* Leitlinie zu einem bestimmten Themenbereich;

B) möglichst umfassende Berücksichtigung von Leitlinien von unterschiedlichen Quellen, Institutionen und Fachgesellschaften]

(2) Herkunft der Leitlinie aus nicht-relevantem Versorgungskontext:

Leitlinie stammt nicht aus einem Industrieland mit hinsichtlich des Entwicklungsstands vergleichbarem Gesundheitssystem wie z.B. Europa (ohne alte GUS-Staaten), Nordamerika, Australien / Neuseeland

B) Einschlusskriterien für Leitlinien:

(B 3) Verantwortlichkeit, Geltungsbereich und Zweck

Alle drei Kriterien zu B3 müssen erfüllt sein.

B 3.1: Nennung der für die Leitlinienentwicklung verantwortlichen Institution

B 3.2: Spezifikation des Gesamtziels der Leitlinie und der in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen

B 3.3: Spezifikation der Patienten, auf die sich die Leitlinie bezieht

(B 4) Methodik

Zwei der fünf Kriterien zu B4 müssen erfüllt sein.

B 4.1: Umfassende, systematische Literaturrecherche und kriterienabhängige Literatúrauswahl,

einschl. Dokumentation der jeweils verwandten Methoden, Informationsquellen und Suchstrategien

B 4.2: strukturierte Literatúrauswertung und –bewertung mit Gewichtung der methodischen Qualität der ausgewählten Studien, einschl. Dokumentation der jeweils verwandten Methoden

B 4.3: explizite Darstellung der Auswahl der Empfehlungen, der Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrundeliegenden Evidenz; Stützung der Empfehlungen durch dargestellte Daten; einschl. Dokumentation der jeweils verwandten Methoden

B 4.4: Berücksichtigung des Umfangs der Evidenz, deren Konsistenz und deren klinischer Bedeutung [Impact]

B 4.5: Spezifikation der zur Konsentierung der Leitlinienempfehlungen eingesetzten Verfahren

(B 5) inhaltliche Präsentation

Zwei der fünf Kriterien zu B5 müssen erfüllt sein.

- B 5.1: Hinreichende Informationen über relevante Patientenvariablen und Gruppen- bzw. Stichprobencharakteristika (z.B. Geschlecht, Alter, Krankheitsstadium, Begleiterkrankungen, prognostische Faktoren etc.)
- B 5.2: Spezifikation und Berücksichtigung eines breiten Bereichs klinisch relevanter Zielgrößen bei den Empfehlungen
- B 5.3: Spezifikation der klinischen Anwendbarkeit der dargestellten Diagnose- bzw. Therapieverfahren einschl. Darstellung der verfügbaren Alternativen
- B 5.4: Spezifikation und Berücksichtigung von medizinischem Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken der dargestellten Diagnose- bzw. Therapieverfahren
- B 5.5: Angemessene Graduierung der Empfehlungen mit adäquater synthetischer Evidenzwürdigung

Liegen zu Leitlinien mehrere zeitlich abgegrenzte Versionen vor, wird die jeweils letzte aktuelle Version berücksichtigt.

Hinweis:

Deutsche Leitlinien sollen in jedem Fall hinsichtlich inhaltlicher Ausführungen zur "Permanent interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom" ausgewertet werden, auch wenn sie nicht die methodischen Kriterien erfüllen.

11.4 Konsentierete Auswertungsbögen der Arbeitsgruppe

Langauswertung

Quelle	
Studententyp nach Durchsicht	
Evidenz-einstufung gem. G-BA Verfahrensordnung	
Fragestellung / Indikation	
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	
Prüfintervention	
Intervention in der Vergleichsgruppe	
Prüfplan	
Interventions- und Beobachtungsdauer	
Zielkriterien (primär, sekundär)	
Auswertung / statistische Analyse	
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	
Fazit der Autoren	
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	

Kurzauswertung

Autoren und Quelle
Fragestellung
Indikation und Patientencharakteristik
Therapie- und Untersuchungsbedingungen
Ergebnisse
Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren
Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

11.5 Evidenz-Klassifizierung von Unterlagen gemäß § 18 (Abs. 3) der aktuellen Verfahrensordnung des G-BA

Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu therapeutischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

- Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
- Ib Randomisierte klinische Studien
- IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe IIb
- IIb Prospektive vergleichende Kohortenstudien
- III Retrospektive vergleichende Studien
- IV Fallserien und andere nicht-vergleichende Studien
- V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

11.6 Abstufung von Empfehlungen nach SIGN50 (SIGN Grading System)

Levels of evidence

- 1++ High quality meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
 - 1+ Well conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
 - 1 - Meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
-

- 2++ High quality systematic reviews of case-control or cohort studies
High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
 - 2+ Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
 - 2 - Case control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
-

- 3 Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
-

- 4 Expert opinion

Grades of recommendation

A At least one meta analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or
A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results

B A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

C A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 2++

D Evidence level 3 or 4; or
Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Aus:
Scottish Intercollegiate Guidelines Network [2001, update 2004], SIGN 50: A Guideline Developers' Handbook, Section 6: Forming guideline recommendations; s. auch Harbour und Miller [2004]

11.7 Einzelauswertungen der Primärstudien zum therapeutischen Nutzen

Erläuterung:

Die Evidenzeinstufung erfolgte durch die Bewerter der HTA-Arbeitsgruppe unter Bezug auf die im **Anhang 11.5** wiedergegebene G-BA Verfahrensordnung.

11.7.1 Langauswertungen der Primärstudien

Quelle	Kupelian PA , Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jan;58(1):25-33
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Kohortenstudie an zwei Zentren mit konsekutiver Behandlungsallokation
Evidenz-einstufung gem. G-BA-Verfahrensordnung	III
Fragestellung / Indikation	Vergleich der Raten für bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) unter verschiedenen Behandlungsverfahren: permanente interstitielle Brachytherapie (PBT) vs. externe Strahlentherapie <72 Gy (EBRT <72) vs. externe Strahlentherapie ≥72 Gy (EBRT >72) vs. kombinierte Seeds-Implantation mit externer Strahlentherapie (PBT plus EBRT) vs. radikale Prostatektomie (RP) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (Behandlung zwischen 1990 und 1998)
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	2991 konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1a bis T2b, 5 Behandlungsgruppen, vorhergehende neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie nicht über Dauer von mehr als 6 Monaten, keine adjuvante antiandrogene Hormontherapie, behandelt im Zeitraum 1990 – 1998, mit Mindest-Follow-up über 12 Monate; PBT: 950 Pat. (32%); Follow-up über 47 Monate im Median EBRT <72: 484 Pat. (16%); Follow-up über 75 Monate im Median EBRT >72: 301 Pat. (10%); Follow-up über 49 Monate im Median PBT plus EBRT: 222 Pat. (7,4%); Follow-up über 46 Monate im Median RP: 1034 Pat. (35%) bei 97% retropubischer, bei 3% perinealer Zugang; bei 55% ein- oder zweiseitige nervenschonende Operation; Follow-up über 66 Monate im Median Strukturheterogenität: Pat. mit RP: signifikant jünger, höherer Anteil von Weißen, günstigere Tumorcharakteristika (ohne weitere Spezifizierung bzgl. T-Stadium oder Gleason-Scores) Bei 622 Pat. (21%) war eine neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie für bis zu 6 Monate durchgeführt worden, v.a. vor EBRT, PBT oder PBT plus EBRT
Prüfintervention	Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT) mit ¹²⁵ I oder ¹⁰³ Pd mit 144 oder 136 Gy; genaues Verhältnis bzgl. Wahl des Radionuklid-Isotops nicht ersichtlich

Intervention in der Vergleichsgruppe	<p>externe Strahlentherapie <72 Gy (EBRT <72): Megavolt-Therapie; Gesamtdosis im Median 68,4 Gy (63 – 83)</p> <p>externe Strahlentherapie ≥72 Gy (EBRT >72): Megavolt-Therapie; Gesamtdosis im Median 78 Gy (72 – 83)</p> <p>kombinierte Seeds-Implantation mit externer Strahlentherapie (PBT plus EBRT): EBRT mit 41,4 oder 45 Gy, ¹²⁵I oder ¹⁰³Pd mit 108 oder 102 Gy</p> <p>radikale Prostatektomie (RP): bei 97% retropubischer, bei 3% perinealer Zugang; bei 55% ein- oder zweiseitige nervenschonende Operation</p>																					
Prüfplan	<p>Randomisierung, Stratifikation nach prognostischen Variablen oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich</p> <p>soweit ersichtlich retrospektive Datenanalyse einer Bicenre-Studie, wobei lediglich die PBT an beiden Zentren durchgeführt wurde</p> <p>konsequente Patientenallokation; bei PBT bzw. PBT plus EBRT Berücksichtigung von Patientenpräferenzen</p> <p>keine Fallzahlplanung ersichtlich</p>																					
Interventions- und Beobachtungsdauer	<p>Interventionsdauer nicht im einzelnen ersichtlich; [EBRT über 5 Tage / Woche; keine Angaben zur Anzahl der Wochen]</p> <p>medianer Follow-up von 56 Monaten (12 – 145)</p>																					
Zielkriterien (primär, sekundär)	<p>PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit ("biochemical relapse-free survival"; bRFS = bNED) nach 5 und 7 Jahren, als primärer Endpunkt</p> <p>PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien (3 konsekutive PSA-Anstiege nach Erreichen des PSA-Nadirs); für RP-Pat.: 2 konsekutive PSA-Werte ≥ 0,2 ng/ ml</p> <p>Mögliche Prädiktoren für bNED als weitere Endpunkte</p>																					
Auswertung / statistische Analyse	<p>Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Log-Rank-Test; multivariate Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse,</p>																					
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Insgesamt: 5-Jahres-bNED: 76%; 7-Jahres-bNED: 72%</p> <table border="1" data-bbox="384 1305 1396 1597"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-Jahres-bNED</th> <th>7-Jahres-bNED</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PBT</td> <td>83%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>EBRT <72</td> <td>51%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>EBRT ≥72</td> <td>81%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td>PBT plus EBRT</td> <td>77%</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>RP:</td> <td>81%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p < 0,001</td> <td>p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Univariate Log-Rank-Analyse mit dichotomisierten Variablen:</p> <p>für alle Behandlungsgruppen: unabhängige Prädiktoren für schlechteres Therapieergebnis: höheres T-Stadium (p < 0,001); höherer PSA-Wert vor Behandlung (p < 0,001), höherer Gleason-Score (p < 0,001), früheres Jahr der Behandlung (p < 0,001), Therapiemodalität mit niedrigerer Strahlendosis (p < 0,001); keine Antiandrogen-Vorbehandlung (p < 0,004)</p> <p>für Behandlungsgruppen ohne EBRT <72: unabhängige Prädiktoren für schlechteres Therapieergebnis: höheres T-Stadium (p < 0,001), höherer PSA-Wert vor Behandlung (p < 0,001), höherer Gleason-Score (p < 0,001), Jahr der Behandlung (p < 0,005), nicht jedoch Therapiemodalität (p = 0,18), oder antiandrogene Therapie (p = 0,91)</p> <p>Multivariates Proportional Hazard-Modell mit Analyse kontinuierlicher</p>		5-Jahres-bNED	7-Jahres-bNED	PBT	83%	76%	EBRT <72	51%	47%	EBRT ≥72	81%	82%	PBT plus EBRT	77%	77%	RP:	81%	76%		p < 0,001	p < 0,001
	5-Jahres-bNED	7-Jahres-bNED																				
PBT	83%	76%																				
EBRT <72	51%	47%																				
EBRT ≥72	81%	82%																				
PBT plus EBRT	77%	77%																				
RP:	81%	76%																				
	p < 0,001	p < 0,001																				

	<p>Variablen und RP als Referenz: unabhängige Prädiktoren für schlechteres Therapieergebnis: Therapiemodalität ($p < 0,001$); EBRT <72 ($p < 0,001$); PSA-Wert vor Behandlung ($p < 0,001$); Gleason-Score ($p < 0,001$); Jahr der Behandlung ($p < 0,001$);</p> <p>für Behandlungsgruppen ohne EBRT <72: unabhängige Prädiktoren für schlechteres Therapieergebnis: PSA-Wert vor Behandlung ($p < 0,001$); Gleason-Score ($p < 0,001$); Jahr der Behandlung ($p < 0,001$); nicht jedoch Therapiemodalität ($p = 0,948$) oder Antiandrogen-Vorbehandlung ($p = 0,56$)</p> <p>bei T1-T2a, PSA≤ 10 ng/ml und Gleason-Score ≤ 6 keine Unterschiede zwischen PBT; PBT-EBRT-Kombinationstherapie, EBRT≥ 72Gy und RP; bei T2b, PSA> 10 ng/ml und Gleason-Score ≥ 7 keine Unterschiede zwischen PBT und RP bei Vorteilen für PBT-EBRT-Kombinationstherapie und EBRT≥ 72Gy;</p>
<p>Fazit der Autoren</p>	<p>Die Raten für die bNED nach 5 und 7 Jahren sind den Behandlungsverfahren PBT, EBRT >72, PBT plus EBRT und RP beim lokal begrenztem Prostatakarzinom ähnlich, mit Ausnahme der EBRT <72, welche signifikant niedrigere bNED-Raten aufweist.</p>
<p>Methodische Kritik und Fazit der Auswertung</p>	<p>Es handelt sich vermutlich um das gleiche Patientenkollektiv wie bei Potters et al, 2004a.</p> <p>Aufgrund des Prüfplans (mit z.B. fehlender Randomisierung) und der partiellen Strukturheterogenität der Behandlungsgruppen, insbesondere hinsichtlich der RP-Gruppe, sind keine gesicherten Schlussfolgerungen hinsichtlich des therapeutischen Nutzens der PBT möglich.</p> <p>Bezüglich der Wirksamkeit der PBT wurde auch eine Stratifikation in Hinblick auf prognostische Risikogruppen vorgenommen; die Auswertung ergab für PBT-Patienten beider Risikogruppen jeweils ähnliche bNED-Raten wie für die radikale Prostatektomie und eine EBRT≥ 72 Gy, bei höherem Risiko jedoch ergaben sich Vorteile für EBRT≥ 72 Gy.</p> <p>Trotz des Fehlens eines statistischen Unterschieds zwischen der PBT und der RP kann aufgrund des Studiendesigns nicht sicher auf Gleichwirksam- keit der PBT mit der RP geschlossen werden. Diese Feststellung gilt auch für den Vergleich PBT vs EBRT≥ 72Gy.</p> <p>Im übrigen ist darauf hinzuweisen, dass bei 64% der PBT-Pat. die ^{103}Pd- Verschreibungsdosis 136 Gy betrug und damit über der üblichen Ver- schreibungsdosis von 125 Gy lag.</p>

Quelle	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>Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> 2004a Apr;71(1):29-33
Studientyp nach Durchsicht	Retrospektive Bicentre-Kohortenstudie mit konsekutiver Behandlungsallokation
Evidenzeinstufung gem. G-BA-Verfahrensordnung	III
Fragestellung / Indikation	Vergleich der Raten für bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) unter verschiedenen Behandlungsverfahren: permanente interstitielle Brachytherapie (PBT) vs. externe Strahlentherapie ≤ 70 Gy (EBRT) vs. radikale Prostatektomie (RP) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (Behandlung zwischen 1992 und 1998)
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	1849 konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1a bis T2b, 3 Behandlungsgruppen mit 1819 ausgewerteten Pat., vorhergehende neoadjuvante oder adjuvante antiandrogene Hormontherapie ausgeschlossen, behandelt im Zeitraum Januar 1992 – Dezember 1998, mit Median-Follow-up von 58 Monaten (Spannweite: 1 – 134); PBT: 733 Pat. (40,3%); Follow-up über 51,4 Monate im Median EBRT: 340 Pat. (18,7%); Follow-up über 55,97 Monate im Median RP: 746 Pat. (41,0%); Follow-up über 64,0 Monate im Median Strukturheterogenität: Pat. mit RP: offenbar niedrigeres Alter; Pat. mit PBT: höherer Anteil von Weißen, Pat. mit EBRT: offenbar ungünstigere Tumorcharakteristika (bzgl. Gleason-Scores)
Prüfintervention	Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT) mit ^{125}I mit 144 Gy (262 Pat.) oder ^{103}Pd mit 136 Gy (471 Pat.), transperineal
Intervention in der Vergleichsgruppe	externe Strahlentherapie (EBRT): Megavolt-Therapie; Gesamtdosis mit Median 74 Gy (70 – 83); bei 94% der Patt. konformale EBRT radikale Prostatektomie (RP): bei bei 75% bilaterale pelvine Lymphknotendisektion; bei 77% ein- oder zweiseitige nervenschonende Operation
Prüfplan	Randomisierung, Stratifikation nach prognostischen Variablen oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich soweit ersichtlich retrospektive Datenanalyse einer Bicentre-Studie, wobei lediglich die PBT an beiden Zentren durchgeführt wurde (Verteilung: ein Zentrum mit 91 Pat., das andere Zentrum mit 641 Pat.) konsekutive Patientenallokation keine Fallzahlplanung ersichtlich
Interventions- und Beobachtungsdauer	Interventionsdauer der EBRT nicht ersichtlich medianer Follow-up von 57,8 Monaten (1 – 134)

Zielkriterien (primär, sekundär)	<p>PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit ("freedom from biochemical recurrence"; FBR = bNED) nach 7 Jahren, als primärer Endpunkt</p> <p>PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien mit mindestens 2jährigem Follow-up; für RP-Pat.: 2 konsekutive PSA-Werte $\geq 0,2$ ng/ ml</p> <p>(auch klinisches Rezidiv oder Notwendigkeit einer „Salvage“-Therapie (zusätzliche antiandrogene HT, EBRT oder operativer Eingriff) wurden bei Überlebenszeit berücksichtigt)</p> <p>Mögliche Prädiktoren für bNED als weitere Endpunkte</p>																
Auswertung / statistische Analyse	<p>Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Log-Rank-Test;</p> <p>multivariate Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse,</p>																
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapie-wirkungen)	<p>Daten von 1819 Pat. gingen in die Auswertung ein.</p> <p>Insgesamt: 5-Jahres-bNED: 83% (95% KI: 79; 86); 7-Jahres-bNED: 76% (95% KI: 74; 79)</p> <table border="1" data-bbox="384 734 1394 898"> <thead> <tr> <th></th> <th>7-Jahres-bNED</th> <th>Gesamt-Überleben</th> <th>Krankheitsspez. Überleben</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PBT:</td> <td>74%</td> <td>93%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>EBRT:</td> <td>77%</td> <td>96%</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>RP:</td> <td>79%</td> <td>97%</td> <td>99%</td> </tr> </tbody> </table> <p>p = 0,09;</p> <p>RP vs. PBT: Risk Ratio 0,99 [95%KI: 0,78; 1,33]</p> <p>Cox-Regressionsanalyse bzgl. unabhängiger Prädiktoren für bNED: höherer PSA-Wert vor Behandlung (p < 0,0001) mit risk ratio: 1,03 (95% KI: 1,02; 1,04); höherer Gleason-Score (p < 0,0001) mit risk ratio: 1,60 (95% KI: 1,41; 1,82); nicht jedoch klinisches Stadium (p=0,09), Therapiemodalität (p=0,51), Alter (p=0,66) oder Rasse (p=0,22)</p>		7-Jahres-bNED	Gesamt-Überleben	Krankheitsspez. Überleben	PBT:	74%	93%	100%	EBRT:	77%	96%	98%	RP:	79%	97%	99%
	7-Jahres-bNED	Gesamt-Überleben	Krankheitsspez. Überleben														
PBT:	74%	93%	100%														
EBRT:	77%	96%	98%														
RP:	79%	97%	99%														
Fazit der Autoren	<p>Die Raten für die bNED nach 7Jahren sind bei den Behandlungsverfahren PBT, EBRT und RP beim lokal begrenztem Prostatakarzinom ähnlich. PSA-Wert vor Behandlung und Gleason-Score stellen unabhängige Prädiktoren für das Therapieergebnis dar.</p>																
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Es handelt sich vermutlich um das gleiche Patientenkollektiv wie bei Kupelian et al, 2004.</p> <p>Aufgrund des Prüfplans (mit z.B. fehlender Randomisierung) und der partiellen Strukturheterogenität der Behandlungsgruppen sind keine gesicherten Schlussfolgerungen hinsichtlich des therapeutischen Nutzens der PBT möglich. Trotz des Fehlens eines statistischen Unterschieds zwischen der PBT und der RP kann folglich nicht sicher auf Gleichwirksamkeit geschlossen werden. Ein statistischer Vergleich PBT vs EBRT (hier im Median 74Gy) wurde von den Autoren nicht berichtet.</p> <p>Im übrigen ist darauf hinzuweisen, dass bei ca. zwei Dritteln der PBT-Pat. die ¹⁰³Pd-Verschreibungsdosis 136 Gy betrug und damit über der üblichen Verschreibungsdosis von 125 Gy lag.</p>																

Quelle	Wallner K, Merrick G, True L, Cavanagh W, Simpson C, Butler W. ¹²⁵ I versus ¹⁰³ Pd for low-risk prostate cancer: morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial. The cancer journal 2002a Jan;8(1):67-73
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive randomisierte Multicentre-Kohortenstudie (3 Zentren); nicht verblindet
Evidenz-einstufung gem. G-BA Verfahrensordnung	lb
Fragestellung / Indikation	Vergleich der Nebenwirkungsraten unter PBT mit verschiedenen Radionukliden: ¹²⁵ I versus ¹⁰³ Pd; Mitteilung vorläufiger Ergebnisse
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	110 (von 380 geplanten) Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T2a, mit Gleason-Score 2 – 6 sowie PSA-Wert 4 – 10 ng/ml; (Stand: Februar 2000); unklar, bei wievielen Pat. vorhergehende neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie; 1 Pat. von Auswertung ausgeschlossen (Tod aufgrund kardialer Ursachen); 6 Monate: 82 Pat. 1 Jahr: 110 Pat. PBT mit ¹²⁵ I (144 Gy; TG-43): ? Pat. [keine Angaben ersichtlich!] PBT mit ¹⁰³ Pd (125 Gy; NIST-99): ? Pat. [keine Angaben ersichtlich!] Keine Strukturheterogenität bzgl. Alter, Score der AUA-RTOG-Morbiditätskriterien, Prostata-Volumen (nach TRUS); Medikation mit alpha-Adrenozeptor-Antagonisten erlaubt, ohne Regulierung
Prüfintervention	PBT mit ¹²⁵ I oder ¹⁰³ Pd, transperineal
Intervention in der Vergleichsgruppe	Vergleich zweier Verfahren der PBT mit verschiedenen Radionukliden; Keine eigentliche Vergleichsgruppe i.S.e. Standardreferenz oder Leerbedingung
Prüfplan	Randomisierung, zentral über computergenerierte Zufallszahlen; keine Verblindung der Datenerhebung (also auch keinerlei Concealment); Stratifikation nach prognostischen Variablen nicht ersichtlich keine explizite Information bzgl. Prüfhypothese, Fallzahlplanung legt Prüfung auf Überlegenheit nahe; Fallzahlplanung basierend auf alpha = 0,05 und beta = 0,20 für Nachweis einer 15% Differenz bei Annahme einer 10%-Dropout-Rate: 380 Pat. erforderlich; keine expliziten Kriterien für Interimsanalyse ersichtlich
Interventions- und Beobachtungsdauer	Interventionsdauer nicht ersichtlich; Follow-up nach 1, 3, 6, 12 und 24 Monaten; Mindest-Follow-up: 12 Monate 10% aller Nebenwirkungsdaten zu AUA-RTOG-Morbiditätskriterien wurden fehlerhaft insbesondere zu Monat 3 (mit <80% Ausschöpfungsquote) nicht erhoben

Zielkriterien (primär, sekundär)	Nebenwirkungen nach den Morbiditätskriterien der American Urologic Association (AUA) und der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): AUA-RTOG-Score; Einteilung in 5 Schweregrade mit Ankerpunkten; Erhebung durch mit Post verschickte Fragebögen; als primärer Endpunkt; mit Berücksichtigung von Zeiteffekten, Baseline AUA-RTOG-Score und Prostata-Volumen																				
Auswertung / statistische Analyse	Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Log-Rank-Test;																				
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	<p>Daten von 110 Pat. gingen in die vorläufige Auswertung ein</p> <p>Bei einem Pat. Tod aus kardialer Ursache "kurz" nach Implantation von ¹⁰³Pd; dieser Pat. wurde aus weiteren Analysen ausgeschlossen</p> <table border="1" data-bbox="384 703 1394 913"> <thead> <tr> <th></th> <th>¹²⁵I</th> <th>¹⁰³Pd</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUA-RTOG-Score nach 1 Monat</td> <td>keine Zahlenangaben</td> <td></td> <td>(p=0,2)</td> </tr> <tr> <td>AUA-RTOG-Score nach 3 Monaten</td> <td>keine Zahlenangaben</td> <td></td> <td>(p=0,09)</td> </tr> <tr> <td>AUA-RTOG-Score nach 6 Monaten:</td> <td>16 ± 8</td> <td>11 ± 10</td> <td>(p=0,028)</td> </tr> <tr> <td>AUA-RTOG-Score nach 12 Monaten:</td> <td>13 ± 8</td> <td>12 ± 9</td> <td>(p=0,37)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kein Unterschied zwischen ¹²⁵I- und ¹⁰³Pd-Patienten bzgl. Beimedikation von α-Adrenozeptor-Antagonisten</p> <p>Deutlicherer AUA-RTOG-Score-Anstieg bei Patienten mit AUA-RTOG-Ausgangsscore < 10 Punkten und Prostata-Volumen < 40 ml</p> <p>Unterschiedliche Radionuklid-Effekte auf AUA-RTOG-Score abhängig von Zeit und AUA-RTOG-Ausgangsscore, nicht jedoch von Alter oder Prostata-Volumen</p> <p>Bei Differenzierung von AUA-RTOG-Items bzgl. Blasen- oder Rektum unter ¹²⁵I mehr unerwünschte Rektum-Nebenwirkungen als unter ¹⁰³Pd, insbesondere zu Monat 6 (p=0,062)</p>		¹²⁵ I	¹⁰³ Pd		AUA-RTOG-Score nach 1 Monat	keine Zahlenangaben		(p=0,2)	AUA-RTOG-Score nach 3 Monaten	keine Zahlenangaben		(p=0,09)	AUA-RTOG-Score nach 6 Monaten:	16 ± 8	11 ± 10	(p=0,028)	AUA-RTOG-Score nach 12 Monaten:	13 ± 8	12 ± 9	(p=0,37)
	¹²⁵ I	¹⁰³ Pd																			
AUA-RTOG-Score nach 1 Monat	keine Zahlenangaben		(p=0,2)																		
AUA-RTOG-Score nach 3 Monaten	keine Zahlenangaben		(p=0,09)																		
AUA-RTOG-Score nach 6 Monaten:	16 ± 8	11 ± 10	(p=0,028)																		
AUA-RTOG-Score nach 12 Monaten:	13 ± 8	12 ± 9	(p=0,37)																		
Fazit der Autoren	Patienten zeigen nach PBT mit ¹⁰³ Pd ein rascheres Abklingen der unerwünschten Blasen und Rektum-Nebenwirkungen als nach ¹²⁵ I-PBT. Pat. mit niedrigen AUA-RTOG-Ausgangswerten bzw. wenig ausgeprägten Miktionsstörungen würden in dieser Hinsicht vermutlich am ehesten von der kürzeren Halbwertszeit von ¹⁰³ Pd profitieren.																				
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>In dieser Publikation wird über Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Vergleichsstudie (ohne Concealment) ohne Strukturheterogenität der Vergleichsgruppen zur PBT beim lokal begrenzten Prostatakarzinom berichtet. Verglichen wurden jedoch die unerwünschten Effekte zweier Radionuklide gegeneinander ohne eigentliche Kontrollbedingung (Standardreferenz oder Leerbedingung). Insofern gestattet die Studie aufgrund der Wahl der Vergleichsbedingungen keine sicheren Schlussfolgerungen hinsichtlich des genuinen Nebenwirkungsprofils der PBT.</p> <p>Es wurden Nebenwirkungen über 12 Monate zu 5 Zeitpunkten verglichen, wobei offenbar bzgl. multipler Vergleiche nicht adjustiert wurde. Darüber hinaus lassen sich als Kritikpunkte die (noch) relativ geringe Patientenanzahl anführen. Für die Interimsanalyse wurden offenbar keine expliziten Kriterien aufgestellt.</p>																				

Quelle	Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 125I versus 103Pd for low-risk prostate cancer: preliminary PSA outcomes from a prospective randomized multicenter trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Dec;57(5):1297-303
Studientyp nach Durchsicht	Prospektive randomisierte Multicentre-Kohortenstudie (3 Zentren); nicht verblindet
Evidenzeinstufung gem. G-BA Verfahrensordnung	Ib
Fragestellung / Indikation	Vergleich der Raten für bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) unter Verfahren der PBT mit verschiedenen Radionukliden: ¹²⁵ I versus ¹⁰³ Pd; Mitteilung vorläufiger Ergebnisse
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	126 (von 600 geplanten) Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T2a, mit Gleason-Score 5 – 6 sowie PSA-Wert 4 – 10 ng/ml; (Stand: April 2000); davon bei 20 Pat. vorhergehende neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie; 11 Pat. von Auswertung ausgeschlossen, daher 115 Pat. ausgewertet; bei 39 Pat. Nachbeobachtung > 3 Jahre; PBT mit ¹²⁵ I (144 Gy; TG-43): 57 Pat. PBT mit ¹⁰³ Pd (125 Gy; NIST-99): 58 Pat. Keine Strukturheterogenität bzgl. Alter, PSA-Wert vor Behandlung, Gleason-Score, Prostata-Volumen (nach TRUS) oder vorheriger antiandrogener Hormontherapie;
Prüfintervention	PBT mit ¹²⁵ I oder ¹⁰³ Pd, transperineal
Intervention in der Vergleichsgruppe	Vergleich zweier Verfahren der PBT mit verschiedenen Radionukliden; Keine eigentliche Vergleichsgruppe i.S.e. Standardreferenz oder Leerbedingung
Prüfplan	Randomisierung, zentral über computergenerierte Zufallszahlen; keine Verblindung (also auch keinerlei Concealment); Stratifikation nach prognostischen Variablen nicht ersichtlich keine explizite Information bzgl. Prüfhypothese, d.h. ob Prüfung auf Überlegenheit oder Gleichwirksamkeit; keine explizite Begründung / Planung für angestrebte Fallzahl von 600 Pat. ersichtlich; keine expliziten Kriterien für Interimsanalyse ersichtlich
Interventions- und Beobachtungsdauer	Interventionsdauer nicht ersichtlich; CT-gestützte Dosimetrie 2 – 4 h nach Implantation medianer Follow-up für alle Pat. nicht explizit aufgeführt ; bei Pat. ohne PSA-Rezidiv bei 39 von 115 Pat. Nachbeobachtung > 3 Jahre

Zielkriterien (primär, sekundär)	<p>PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit (bNED) nicht nach ASTRO-Kriterien, da PSA-Werte nur jährlich bestimmt mit erstmaliger Bestimmung erst 2 Jahre nach Implantation, PSA-Rezidiv definiert durch Wert > 0,5 ng/ml; als primärer Endpunkt</p> <p>Mögliche Strahlendosis-Prädiktoren für bNED als weitere Endpunkte, mit arbiträrer Gruppeneinteilung so, dass etwa gleich große Gruppenumfänge resultierten</p>
Auswertung / statistische Analyse	<p>Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Log-Rank-Test;</p>
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapieeffekte)	<p>Daten von 115 Pat. gingen in die vorläufige Auswertung ein Insgesamt: 3-Jahres-bNED: 89%</p> <p style="text-align: center;">3-Jahres-bNED</p> <p>PBT mit ¹²⁵I 89% PBT mit ¹⁰³Pd : 91%</p> <p style="text-align: center;">p = 0,76</p> <p>Bei Aufteilung der Gesamtstichprobe in ungefähr gleich große Gruppen mittels D90 ≥ 100% und V100 ≥ 90% der Verschreibungsdosis (i.S.e. deskriptiven Sekundäranalyse):</p> <p style="padding-left: 20px;">D90 ≥ 100%: 62 Pat. mit bNED: 97%; D90 < 100%: 51 Pat. mit bNED: 82% Kaplan-Meier-Analyse ergibt Vorteil der höheren D90 bzgl. bNED (p = 0,011)</p> <p style="padding-left: 20px;">V100 ≥ 90%: 62 Pat. mit bNED: 97%; V100 < 90%: 51 Pat. mit 87% Kaplan-Meier-Analyse ergibt Vorteil der höheren V100 bzgl. bNED (p = 0,010)</p> <p>Bezogen auf die jeweiligen Radionuklide zeigte sich nur für ¹²⁵I, nicht aber für ¹⁰³Pd, eine Überlegenheit der höheren Strahlendosis-Parameter:</p> <p>¹²⁵I: a) D90 ≥ 100%: 37 Pat.; D90 < 100%: 20 Pat. Kaplan-Meier-Analyse ergibt Vorteil der höheren D90 bzgl. bNED (p = 0,01) b) V100 ≥ 90%: 36 Pat.; V100 < 90%: 21 Pat. Kaplan-Meier-Analyse ergibt Vorteil der höheren V100 bzgl. bNED (p = 0,015)</p> <p>¹⁰³Pd: a) D90 ≥ 100%: 25 Pat.; D90 < 100%: 31 Pat. ; p = 0,24 b) V100 ≥ 90%: 26 Pat.; V100 < 90%: 30 Pat. p = 0,21</p> <p>Beim Vergleich der beiden Radionuklide jeweils nach der o.g. D90-Eingruppierung zeigte sich zwischen diesen kein signifikanter Unterschied in den jeweiligen D90-Gruppen.</p>
Fazit der Autoren	<p>Die Raten für die bNED nach 3 Jahren bei PBT mit den beiden Radionukliden ¹²⁵I oder ¹⁰³Pd beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind vergleichbar.</p>
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>In dieser Publikation wird über Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Evaluationsstudie (ohne Concealment) ohne Strukturheterogenität der Vergleichsgruppen zur PBT beim lokal begrenzten Prostatakarzinom berichtet. Verglichen wurden dabei die Effekte zweier Radionuklide gegeneinander; eine eigentliche Kontrollbedingung i.S.e. Standardreferenz (z.B. radikale Prostatektomie), einer Leerbedingung (z.B. Sham-Eingriff in Analogie zu einer Placebo-Gabe) oder einer anderen, im Hinblick auf die Frage einer genuinen Wirksamkeit der PBT aussagekräftigen Vergleichsbedingung (z.B. Watchful Waiting) wurden nicht mitgeführt. Insofern gestattet die Studie aufgrund der Wahl der Vergleichsbedingungen keine sicheren Schlussfolgerungen hinsichtlich des genuinen therapeutischen</p>

	<p>Nutzens der PBT. Darüber hinaus lassen sich als Kritikpunkte die Definition eines PSA-Rezidivs von unklarer Wertigkeit ohne vergleichende ASTRO-konforme Auswertung, die (noch) relativ kurze Nachbeobachtungsdauer von 3 Jahren und die (noch) relativ geringe Patientenzahl anführen. - Für die Durchführung der Interimsanalyse wurden offenbar keine expliziten Kriterien aufgestellt.</p> <p>Hinsichtlich einer Wirksamkeit der PBT finden sich jedoch indirekte Hinweise aufgrund des Vergleichs der o.g. Strahlendosisparameter zu D90 und V100, wobei hier die jeweils niedrigeren Werte i.S.e. "Pseudo-Kontroll"-Bedingung (in Analogie zur Verabreichung von "Pseudo-Placebos" in unzureichender Wirkkonzentration) interpretiert werden können. Bei Spezifizierung bzgl. des verwandten Radionuklids zeigten sich signifikante Unterschiede für höhere Strahlendosen nur für ¹²⁵I, wobei sich bei Vergleich der Radionuklide in den jeweiligen D90-Gruppen keine Unterschiede zeigten. Dies verweist eher auf das Vorliegen eines Dosis- als eines Radionuklid-Effekts. - Einschränkend muss jedoch angefügt werden, dass es sich bei dieser Wirksamkeitsanalyse mittels Strahlendosisparameter offenbar um eine nicht hypothesen-gesteuerte, nicht-konfirmierende Analyse handelt, und dass deren Ergebnisse nicht auf einer randomisierten Patientenzuteilung fußen. Die Wirksamkeitsanalyse mittels Strahlendosisparameter liefert also klare Hinweise, aber keinen sicheren Beleg für eine genuine Wirksamkeit der PBT als solcher.</p>
--	--

11.7.2 Kurzauswertungen der Primärstudien

Autoren und Quelle

Adeeb NE, Christodoulides JC, Derosas JF, Doyle DB, Fugitt RG, Gona CR, et al.
CT guided pararectal seed implant for localized prostate cancer: a preliminary report. Journal of medicine **2002**;33(1-4):63-71.

Fragestellung

vorläufige Ergebnisse einer CT geführten pararektalen Brachytherapie-Technik

Indikation und Patientencharakteristik

218 Patienten im Zeitraum 2000-2002 mit CT geführter pararektaler PBT am CCS Oncology Center in Lockport / New York; davon ausgewertet 152 Patienten mit Follow-up > 8 Monate; keine explizite Definition der Ein- und Ausschlusskriterien für eine der 4 Therapie-Modalitäten (PBT, PBT+HT, PBT+EBRT, PBT+HT+EBRT); Alter 54-92 Jahre (Median 73 Jahre); 95% Kaukasier; mediane iPSA 10,62 ng/ml; mediane Gleason-Score 6, mediane Prostatavolumen 53 ccm; 4 Therapiegruppen in Abhängigkeit von iPSA, Gleasonscore und Prostatavolumen (28 x PBT, 27 x PBT+HT, 38 x PBT+EBRT, 59 x PBT+HT+EBRT)

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

pararektale Seed-Implantation unter CT-Kontrolle; Verwendung von I125-Rapid-Strands; pararektale Nadelpositionierung unter CT-Kontrolle und erst anschließendes Einbringen der Strands in die liegenden Nadeln (Afterloading Technik); für PBT-Gruppe war die vorgeschriebene Bestrahlungsdosis 145 Gy; mediane Seedanzahl 63 (33-104); MMS-Therapac-Plus Varian Company made Planungscomputer; Follow-up: 3, 12 und 18 Monate nach Implantation, CT und Röntgenkontrolle 1-2 Monate nach Implantation (Kontrolle Seed-Migration); keine Definition von Rezidivparametern / Outcomeparametern

Ergebnisse

7 Patienten verstarben ohne direkten Bezug zur Diagnose Prostatakrebs; bei keinem Patienten zum Zeitpunkt der Datenanalyse Hinweis auf Rezidiv der Tumorerkrankung; kein Patient mit signifikanten Nebenwirkungen (Blase und Darm); keine Seed-Migration; bei den Patienten der Therapiegruppe PBT gab es ein 85%-Absinken des durchschnittlichen iPSA-Wert 18 Monate nach Therapie; bei PBT+HT 79%, bei PBT+EBRT 79%, bei PBT+EBRT+HT 88%

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

CT geführte Brachytherapie sicher und effektiv; keine Vergleichbarkeit zwischen den 4 Therapiegruppen möglich, da Therapiegruppenzuteilung je nach Risiko für Rezidiv des Tumors erfolgte

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Fallserie mit vorläufigen Ergebnissen; keine explizite Definition der Ein- und Ausschlusskriterien für eine der 4 Therapie-Modalitäten (PBT, PBT+HT, PBT+EBRT, PBT+HT+EBRT); keine explizite Definition eines Outcomeparameters; keine Angabe zum medianen Follow-up (außer Angabe mind. 8 Monate Follow-up für Auswertung erforderlich); kurzes Follow-up mit max. 18 Monaten; rel. Zahlenverhältnisse des PSA-Abfalls zum iPSA als Ergebnis nicht beurteilbar für Wirksamkeit

Aufgrund des Prüfplans mit Fehlen einer adäquaten Kontrollbedingung und des Fehlens von Angaben zu Überlebenszeiten oder Überlebenszeitraten sind verlässliche Aussagen zum genuinen therapeutischen Nutzen der PBT nicht möglich.

Autoren und Quelle

Barrett WL, Kassing WM, Shirazi R.

Efficacy of brachytherapy for prostate cancer in African Americans compared with Caucasians. *Brachytherapy* **2004**;3(1):30-3.

Fragestellung

Vergleich des PSA-freien Überlebens nach PBT zwischen Afroamerikanern und Kaukasiern

Indikation und Patientencharakteristik

227 konsekutive Patienten mit PBT wegen Prostata-Ca an einer Klinik im Behandlungszeitraum: 7.1995-10.2001; Ausschluss von 45 Pat. mit Kombinationstherapie (HT und/oder EBRT); Auswertung von 173 Pat. mit PBT als Monotherapie (keine HT, keine EBRT); von 173 Patienten 12 Afroamerikaner und 161 Kaukasier; klin. lokalisiertes Prostata-Ca (ohne Hinweis auf extraprostatiche Ausbreitung im Rahmen der DRU); medianer iPSA bei Afroamerikaner-Gruppe mit 8 ng/ml (3,1-17) und bei Kaukasier-Gruppe mit 6 ng/ml (1,7-19); mediane Gleason-Score 6 (4-7) für beide Gruppen

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Auswertung von 173 Pat. mit permanenter Jod-125-Seed-Implantation als Monotherapie (keine HT, keine EBRT); ultraschallgesteuerte Implantation; 160 Gy vorgeschrieben für die Peripherie der Prostata; mediane Follow-up 52 Monate bei den Afro-Amerikanern (50 Monate bei den Kaukasiern); Outcomeparameter: PSA-Rezidiv gemäß ASTRO und Erhebung verschiedener PSA-Level ($\leq 1,0$ ng/ml, $\leq 0,5$ ng/ml und $\leq 0,2$ ng/ml)

Ergebnisse

kein Afroamerikaner mit biochemischem Rezidiv (7,5% bei den Kaukasiern) ($p = 0,34$); PSA-Nadir $\leq 1,0$ bei 83% der Afroamerikanern (89% bei den Kaukasiern) ($p = 0,61$); PSA-Nadir $\leq 0,5$ bei 75% der Afroamerikanern (81% bei den Kaukasiern) ($p = 0,52$); PSA-Nadir $\leq 0,2$ bei 50% der Afroamerikanern (59% bei den Kaukasiern) ($p = 0,88$)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Serie deutet ähnliches PSA-freies Überleben zwischen Kaukasiern und Afroamerikanern an; Ergebnisse im Widerspruch zur allgemeinen Aussage, dass Afroamerikaner mit Prostata-Ca eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Kaukasiern haben

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie, die zwischen Kaukasiern und Afroamerikanern differenziert; Modalitäten des Therapieverfahrens werden nicht näher beschrieben; PSA-Level-Differenzierungen mit P-Werten zwischen 0,34 und 0,88 statistisch wenig aussagekräftig; Stichprobenumfang einer Gruppe mit 12 Pat. (bezogen auf 173 Pat.) für Vergleich zu klein (Fehler 2. Art zu groß – Power zu gering)

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Battermann JJ.

Jod-125 interstitielle Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom. Ergebnisse der Universität Utrecht. Interstitial iodine 125 therapy in localized prostatic carcinoma. Results at the Utrecht University. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis =Revue suisse de medecine Praxis **2001** Sep;90(36):1501-5

Fragestellung

Wirksamkeits-Ergebnisse der ersten 249 Patienten mit PBT an der Universitätsklinik Utrecht (Department Radiation Oncology)

Indikation und Patientencharakteristik

249 Patienten im Zeitraum: 12.1989-12.1998; Indikation für PBT guter Allgemeinzustand (Lebenserwartung \geq 5 Jahre), lokalisierter Tumor (T1-2), Prostatavolumen $<$ 60 ccm, keine vorherige TURP bzw. nur geringer Resektionsdefekt, gut oder mäßig differenzierter histologischer Malignitätsgrad; Alter 45-91 Jahre (durchschnittl. Alter 69 Jahre); T-Stadium: T1 bei 121, T2 bei 126 und T3 bei 2 Patienten; Grading: gut differenziert bei 136, mäßig bei 100, undifferenziert bei 5 und nicht erhoben bei 8 Patienten; 32 Patienten mit laparoskopischer Lymphknotendisektion (davon 31 Pat. pNO); Prostatavolumen 20-60 ccm (durchschnittl. Volumen 33 ccm); 6 Patienten mit HT zwecks Prostatavolumenreduktion; iPSA: 1-165 ng/ml (durchschnittl. iPSA 16,1 ng/ml); meisten Patienten mit Miktionsstörungen (62 Pat. mit einer oder mehreren chirurgischen Maßnahmen in der Vorgeschichte)

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

verschiedene Therapiemodalitäten der peinealen Implanatation von 125-Jod im zeitlichen Verlauf von 89-98; 1989-1993: Krest-Ultraschallsystem mit perinealem Template direkt auf dem Ultraschallträger und Mick-Applikator; 1994-6.1996 B & K Ultraschallgerät in Kombination mit Halterungsvorrichtung zur schrittweisen Applikation der Einzelseeds einschließlich Mick-Applikators; 6.1996-12.1997 gleiche System aber mit Rapid-Strands; 12.1997-12.1998 Planungssystem der Firma Nucletron; Anzahl der Seeds wird bevor oder während der Implantation kalkuliert; durchschnittl. Anzahl der Seeds hat sich im Beobachtungszeitraum von 41 auf mehr als 65 Seeds geändert; Nachbeobachtungszeit: 3-98 Monate (durchschnittlich 32,8, Median 29,2); Folluw-up alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate; bei PSA-Anstieg oder suspektem DRU-Befund Entnahme einer Prostatabiopsie; Tumorprogress: jedes erwiesene lokale Rezidiv, jede Fernmetastase, jede Einleitung einer Hormontherapie, PSA \geq 10 ng/ml, PSA-Anstieg bei 3 aufeinanderfolgenden Kontrollen in 6 Monaten

Ergebnisse

177 Patienten ohne Hinweis auf Rezidiv, 18 Patienten verstarben ohne Hinweis auf eine Tumoraktivität an einer interkurrenten Erkrankung, 13 starben an Prostatakarzinomen, 41 leben mit nachgewiesener Erkrankung; bei 25 Patienten Lokalrezidive im Zeitraum 6-48 Monate (Median 25 Monate); Fernrezidive bei 22 Patienten im Zeitraum 3-35 Monate (Median 19 Monate); alleiniger biochemischer Progress bei 19 Patienten im Zeitraum 3-48 Monate; bei 22 Patienten Nebenwirkungen (Dysurie, Harnretention, Darmbeschwerden, Rektumulkus)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

mit jetziger Behandlungstechnik deutliche Verbesserung des Zielvolumenerfassung; vorläufigen Daten erfolgsversprechend hinsichtlich PSA-Nadir und lokaler Kontrolle; enge Beziehung zwischen Therapieerfolg und Ausgangs-PSA, (45% der Rezidive bei iPSA $>$ 20 ng/ml), Beziehung zwischen Anzahl der implantierten Seeds pro Prostatavolumeneinheit und der Prognose (je mehr Seeds pro ccm Prostata, desto besser der Therapieerfolg)

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie ohne Kontrollgruppe mit vorläufigen Ergebnissen (keine Aufarbeitung der Ergebnisse in Form von Überlebenskurven o.ä.); (Vorläufer von Battermann et al., 2004); heterogenes Ausgangs-Patientenkollektiv; heterogene Therapiebedingungen im zeitlichen Verlauf von 89-98; heterogene Outcomeparameter.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuine Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA.

Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology **2004** Apr;71(1):23-8.

Fragestellung

Review von 351 Patienten mit permanenter Prostata-Brachytherapie an der Universitätsklinik Utrecht (Department „Radiation Oncology“ und „Urology“) zur Bestimmung von Einflussparametern (Behandlungstechnik, Risikogruppierung, PSA-Nadir) auf den „finalen Outcome“

Indikation und Patientencharakteristik

351 Patienten für Datenanalyse (38 Patienten vorab ausgeschlossen wegen unvollständiger Daten oder Salvage-Therapie) im Zeitraum: 1989-2000; Pat. mit organbegrenztem Tumor (T1-2) für kurative Therapie; weitere Selektions-Kriterien unscharf; durchschnittliches Alter 67 Jahre (Median 69 Jahre: 45-88Jahre) durchschnittlicher iPSA 13 ng/ml (Median 10,8 ng/ml: 0,2-106); 20 Patienten mit HT zur Prostatavolumenreduktion vorbehandelt; 34 Patienten mit negativem pathologischen Lymphknotenstaging; Einteilung in low-risk mit n= 116 Patienten (iPSA < 10 ng/ml, G 1), intermediate-risk mit n= 114 (iPSA 10-20 ng/ml oder G2) und high-risk mit n= 121 (beide Risiko-Faktoren oder G3 oder iPSA > 20 ng/ml; Einteilung des T-Stadiums bis 1998 mittels DRU, ab 1998 (Behandlungsperiode 3) mittels Ultraschall

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Variation der Implantations-Technik im zeitlichen Verlauf: zuerst Einzel-Seeds mit Mick-Applikator und Andersson Nomogramm (104 Patienten), ab 1996 Rapid-Strands ohne Pre-Planning (70 Patienten) und seit 1998 Rapid-Strands mit Pre-Planning (177 Patienten); mittlere Anzahl der Seeds hat sich im Beobachtungszeitraum von 42 auf 80 Seeds geändert bei gleichzeitiger Zunahme der durchschnittlichen Prostatagröße von 28 auf 39 ccm; Reduktion der „minimal peripheral dose“ von 160 auf 144 Gy ; durchschnittl. Follow-up 50 Monate (Median 48 Monate: 24-123); Follow-up im ersten Jahr alle 3 Monate, danach alle 6 Monate; PSA-Rezidiv gemäß ASTRO und mit einem Maximum von 2,0 ng/ml

Ergebnisse

5-Jahres-Gesamtüberleben mit 85% und 7-Jahres-Gesamtüberleben mit 76%; 40 Patienten gestorben (8 wegen bzw. mit Prostata-Ca); 5-Jahres-Gesamt-bNED mit 64% und 7-Jahres-Gesamt-bNED mit 51%; weitere verschiedene Subgruppen-Auswertung des bNED in Abhängigkeit von Behandlungsgruppe, Risikogruppe, Seedaktivität pro ccm Prostatavolumen und PSA-Nadir
schlechtere bNED-Ergebnisse bei höherer Risikogruppierung

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

PBT als gute Alternative zu EBRT und RP; Ergebnisverbesserung durch Einführung der Strands, besseres Staging und Aktivitätserhöhung pro ccm Prostatavolumen; signifikante Ergebnisverbesserung durch Einführung der Pre-Planning-methode; starke Korrelation zwischen Risikogruppe und Outcome trotz unterschiedlicher Therapiemodalitäten; starker Zusammenhang zum PSA-Nadir, der erst nach Jahren erreicht werden kann

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie ohne Kontrollgruppe (aufbauend auf Battermann et al., 2001); heterogenes Patientenkollektiv, aber einige Pat. mit sehr langer Nachbeobachtungszeit; Patienten-Einschlusskriterien und Therapiebedingungen haben sich im zeitlichen Verlauf max. geändert, so dass eine differenzierte Auswertung des bNED in Abhängigkeit

von Behandlungsgruppe, Risikogruppe, Seedanzahl pro ccm Prostatavolumen und PSA-Nadir nur eingeschränkte Aussagen zulässt

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

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* **2003c**;2(2):77-84.

Fragestellung

Evaluation von 10-Jahres-Überlebensrate nach Brachytherapie und Bestimmung des Einflusses von iPSA und Gleason-Score auf die Prostata-Ca-Mortalität

Indikation und Patientencharakteristik

1266 konsekutive Patienten im Zeitraum 12.1988-6.1998 im Arizona Oncology Services mit PBT; 1141 Pat. mit PBT als Monotherapie (ohne EBRT); 125 Pat. mit EBRT als Kombinationstherapie; 125 Pat. mit HT (Prostatatvolumenreduktion); mediane Alter 73 Jahre; mediane iPSA 7,1 ng/ml; PSA < 4 (204 Pat.), PSA 4-10 (648 Pat.) und PSA > 10 (363 Pat.); Gleason-Score: Gleason-Score = 2-4 (241 Pat.), Gleason-Score = 5-6 (776 Pat.) und Gleason-Score = 7-10 (230 Pat.); T-Stadium: T1a-T2a (597 Pat.) und \geq T2b (665 Pat.); Risikoeinteilung nach Anzahl der risk-Faktoren (PSA > 10 ng/ml, Gleason-Score \geq 7, T \geq T2b): favorable-risk = kein risk-Faktor (551 Pat.), intermediate (428 Pat.) mit einem, und unfavorable (287 Pat.) mit zwei oder mehr Risikofaktoren

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

transperineale PBT mit transrektalem Ultraschall mit 125-Jod oder 103-Palladium (96 Pat.); Änderung der Technik im zeitlichen Verlauf von 10 Jahren (biplanarer Ultraschall, CT-Dosimetrie, etc.); Nachuntersuchung: alle 3-4 Monate im ersten Jahr, alle 6 Monate für die nächsten 2 Jahre und dann jährlich; Analyse mit PSA-Rezidiv = ASTRO-Konsensus (3 konsekutive PSA-Anstiege), Beginn einer HT, Metastasennachweis oder Tod durch Prostata-Ca (s. u. Kommentar)

Ergebnisse

medianes Follow-up: 4,1 Jahre (0-12,6 Jahre);
zum Zeitpunkt der Analyse: 504 Patienten leben und haben NED, 100 leben mit Rezidiv, 40 an Prostata-Ca gestorben, 41 mit Rezidiv gestorben, 246 gestorben NED und 26 gestorben ohne bekannten Grund;
5-Jahres bNED-Rate für ganze Gruppe 76%; 10-Jahres bNED-Rate für ganze Gruppe 65%;
5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate 79% und 10-Jahres-Gesamt-Überlebensrate 38% für gesamte Gruppe;
Prostata-Ca-krankheitsspezifische Überlebensrate: 5-Jahre mit 98% und 10 Jahre mit 87%
Schlechtere bNED-Ergebnisse und niedrigere krankheitsspezifische Überlebensraten bei höherer Risikogruppierung

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Prostata-Ca-spezifisches-Überleben als wichtigerer Endpunkt im Vergleich zum bNED-Überleben; Brachytherapie als exzellente therapeutische Option für selektierte Prostata-Ca-Patienten; Risikogruppenzugehörigkeit als wichtigster Parameter für PSA-Redizivrisiko (bNED-Rezidiv und Tod durch Prostata-Ca)

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Sehr umfangreiche retrospektive Fallserie mit Fokus auf prognostische Parameter und „echte Überlebenszeiten“ (gesamt- und krankheitsbezogene Überlebenszeiten); bNED / PSA-Rezidiv weitgefasset als aggregierter gemischter Parameter definiert (es werden mehr Pat. als Rezidiv eingestuft als bei „reinen“ ASTRO-Kriterien); heterogenes Patientenkollektiv (Indikationsänderung: vor 1996 high-risk mit Monobrachytherapie und nach 1996 mit EBRT-Kombinationstherapie; 103-Palladium-Patienten nicht separat ausgewertet; EBRT Patienten nicht separat ausgewertet; Hormontherapiepatienten nicht separat ausgewertet; etc.);

309 Patienten: beim Follow-up nicht bekannt, ob lebend oder tot; hier auch Widerspruch zum Abstract mit 603 Pat. und im Text 604 Pat. „alive“ (Summe der Verstorbenen und Lebenden nur 957 Pat. statt 1266);
abgebildete Überlebenskurven mit heterogenen Ausgangspopulationen, die Pat.Zahlen schwanken zwischen 1247-1266; wenig Angaben zu Begleiterkrankungen der Pat., obwohl Überleben im Mittelpunkt

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuine Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Clarke DH, Banks SJ, Wiederhorn AR, Klousia JW, Lissy JM, Miller M, et al.
The role of endorectal coil MRI in patient selection and treatment planning for prostate seed implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002** Mar;52(4):903-10.

Fragestellung

Einfluss einer MRT-Diagnostik auf das Staging von Prostata-Ca-Patienten und damit verbundenen Änderungen und Modifikationen in deren Therapieplanung (LDR-Mono- oder Kombinationstherapie mit EBRT)

Indikation und Patientencharakteristik

390 Patienten mit Prostata-Seed-Implantation am Inova Alexandria Hospital im Zeitraum 10.1994-12.1998; 37% der Patienten mit Hormonvorbehandlung; 327 Patienten mit zusätzlicher MRT-Vordiagnostik (6 oder mehr Wochen nach Biopsie): bis 6.1995 mit Beckenspule, nach 6.1995 MRT mit zusätzlicher endorektaler Spule; PSA \geq 10 ng/ml bei 24%, Gleason-Score \geq 7 bei 36% der Patienten; vorläufige Indikation für Kombinationstherapie (ohne Berücksichtigung der MRT-Vordiagnostik): PSA > 10 oder Gleason-Score \geq 7, palpable T2b oder mehr, 3 oder mehr 50% pos. Biopsien oder 2 oder mehr 50% pos. Biopsien mit PNI

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

380 Patienten mit 103-Palladium, 10 Patienten mit 125-Jod-Seed-Implantation; 54% der Patienten mit EBRT-Kombinationstherapie (EBRT nach Seed-Implantation) und 46% mit Seed-Monotherapie; Seattle-Technik: vorgeladenen Nadeln und modified peripheral loading-Technik; Dosis für Patienten mit 125-Jod-Monotherapie 160 Gy, mit 103-Palladium-Monotherapie 90-115 Gy, mit 103-Palladium-Kombinationstherapie 70-90 Gy; Dosis für EBRT mit 4,500-5,040 cGy; Preplanning: Zielvolumen-Planung unter Berücksichtigung von MRT-Ergebnis und transrektaler sonographischer Prostata-Volumenbestimmung; Outcomeparameter: PSA-failure gemäß ASTRO-Definition; Follow-up für 390 Patienten: Median 39 Monate (3-72 Monate)

Ergebnisse

1 Patient starb innerhalb von 3 Monaten nach Seed-Implantation an einer interkurrenten Erkrankung (ansonsten kein Follow-up-Verlust);
19 Patienten mit PSA-Progression;
5-Jahrs bNED-Rate mit 94%;
Einfluss der MRT-Diagnostik aufs Staging der 327 Patienten: 70% wurden höher eingestuft, 6% niedriger eingestuft und 9% ohne Tumorkorrelat im MRT (MRT-Staging im Vergleich zum Staging durch DRU);
Änderung der Therapieplanung durch MRT-Vordiagnostik: bei 18% der Patienten wurde die Gesamt-Behandlung geändert (meistens Kombinationstherapie anstatt Monotherapie) und bei 56% wurde die Seed-Verteilung geändert/modifiziert

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

MRT-Vordiagnostik als nützliches Staging-Tool für Prostata-Ca-Patienten, die mit Seed-Implantation behandelt werden sollen; bNED-Raten scheinen durch MRT-Staging verbessert worden zu sein; MRT-T3 (intermediate-risk) kann effektiver durch Kombinationstherapie als durch RP behandelt werden (D'Amico als Vergleich)

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Extendierte retrospektive Fallserie; bei 5-Jahres-bNED-Rate keine Differenzierung zwischen Mono- und Kombinationstherapie möglich; heterogene Patientengruppe bezüglich Risikofaktoren und Therapieoptionen, sowohl Zugehörigkeit zur Mono- oder Kombinationstherapiegruppe als auch Modifikation innerhalb einer Therapiegruppe, in der unterschiedliche Strahlendosen verwandt wurden; Zuteilung zur Therapieoption nicht stringent. Neun

Patienten mit T3c (1 x vorher T3c und 8 x nach MRT T3c) in der Analyse enthalten (andere T3c wurden ausgeschlossen); Validität der MRT-Diagnostik kann ohne RP mit Pathologie/Histologie nicht belegt werden.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

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* **2003a** Dec;62(6):1063-7.

Fragestellung

Prüfung ob Hochdosisbestrahlung der peripheren Prostatazone mittels MRT-Brachytherapie vergleichbare 5-Jahrs-PSA-Kontrollraten im Vergleich zur Radikalen Prostatektomie erreicht

Indikation und Patientencharakteristik

Ausgangspopulation: 634 Patienten zwischen 1997 und 2002 mit Prostata-Ca mit radikaler Prostatektomie (406 Pat.) oder mit MRT geführter Brachytherapie (227 Pat.) am Brigham and Women's Hospital; alle Patienten mit T1c, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 3+4 und ohne perineurale Invasion in der Biopsie; mediane Alter 60 Jahre (44-75) für RP und 62 Jahre (49-79) für PBT; von den 634 Patienten 322 mit RP und 196 mit Brachytherapie mit mind. 2-Jahres-Follow-up; kein Patient mit Hormontherapie; Pat. mit Miktionsproblemen nicht geeignet für Brachytherapiegruppe

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

MRT geführte Brachytherapie mit V100 mit mind. 100% (Verweis an Hirose 2002 und Cormack 2000) unmittelbar nach Implantation; Dosis an der vorderen Basis und in der vorderen Übergangszone zum Urethra mit weniger als 100% (40-95%), periphere Zone mit 100% und mehr der Verschreibungsdosis (= partielle Prostatabestrahlung); PSA-Kontrolle: innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate, dann alle 6 Monate für die folgenden 3 Jahre und danach jährlich; mediane Anzahl der PSA-Werte = 14 (8-26) pro Patient; PSA-Rezidiv gemäß ASTRO-Konsensus für PBT bzw. falls > 0,2 ng/ml nach RP

Ergebnisse

322 Pat. mit RP mit medianem Follow-up von 4,2 Jahre und 196 Pat. mit Brachytherapie mit 3,95 Jahren; kein Patient starb an Prostata-Ca und kein Patient aus Follow-up verloren; 5-Jahres-Schätzung des bNED mit 93% für RP und 95% für PBT ($P_{\log\text{-rank}} = 0,16$); Cox-Regression / multivariable Analyse (Initialtherapie, iPSA, Gleason-Score, Prozent der pos. Biopsien oder Prostatavolume als Predictor für PSA-Rezidiv): nur der Anteil der positiven Biopsien als signifikant ($P_{\text{cox}} = 0,02$) für Voraussage eines PSA-Rezidivs (Verteilung des Parameters „Anzahl der pos. Biopsien“ nicht signifikant ($P_{\text{chi.square}} = 0,25$) verschieden zwischen der RP- und der PBT- Gruppe); Initial-Therapie nicht als Voraussage für PSA-Rezidiv ($P_{\text{cox}} = 0,18$);

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

trotz partieller Prostatabestrahlung mittels MRT-Brachytherapie-Modifikation ähnliche 5-Jahresschätzungen der PSA-Kontrolle für PBT und RP; längeres Follow-up erforderlich für Haltbarkeit der Ergebnisse

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

prospektive, nicht randomisierte Vergleichsstudie zwischen RP und PBT; modifiziertes Verfahren mit Schonung der Risikobereiche (Urethra); sehr selektiertes Patientenkollektiv mit besonders niedrigen risks; kritisches und ausführliches Hinterfragen der eigenen Ergebnisse in der Diskussion; Zeitspanne beim PSA-freien Überleben: als Zeitpunkt ist Diagnose gewählt worden und nicht Therapie

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, Zhou H, Young B, Sodee B, et al.
Four-year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003c** Oct;57(2):362-70.

Fragestellung

Evaluation von 4-Jahres-Ergebnissen für Patienten nach ProstaSint-Brachytherapie

Indikation und Patientencharakteristik

80 konsekutive Patienten von 2.1997-12.2000 mit Prostata-Ca mit ultraschallgeführter transperinealer Seed-Implantation beim MetroHealth Medical Center oder University Hospitals of Cleveland (beide in Cleveland, Ohio); Risikofaktoren: PSA > 10 ng/ml (11 Patienten), \geq T2b (7 Patienten), Gleason-Score \geq 7 (6 Patienten); 60 Patienten mit low risk (= 0 Risikofaktor), 17 Patienten mit intermediate risk (= 1 Risikofaktor) und 3 Patienten mit high risk (= 2 Risikofaktoren); medianes Alter 68 Jahre (45-79); medianer iPSA 7,5 ng/ml (1,5-27,3); medianer Gleason-Score = 6 (3-8); T-Stadium: 46 Patienten mit T1, 33 Patienten mit T2 und 1 Patient mit T3a; 13 Patienten mit Hormontherapie; teilweise Lymphknotenbiopsien vorab durchgeführt; präoperatives Prosta-Scint = Becken-CT mit i.v.-Kontrastmittel (111-Indium gekennzeichnete Mausantikörper spezifisch für prostata-spezifische Membran-Antigene)

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

ultraschallgeführte transperineale Brachytherapie mit 103-Palladium (53 Patienten) und mit 125-Jod (27 Patienten); minimale periphere Verschreibungsdosis 140-160 GY (Median 144) für 125-Jod und 80-125 Gy (Median 115 Gy) für 103-Palladium; Dosis-Eskalation bis 150% der Verschreibungsdosis für positive Prosta-Scint-Zonen; postoperative PSA-Bestimmung alle 3-6 Monate für die ersten 2 Jahre danach jährlich; 3 Outcomeparameter: ASTRO-Konsens, absoluter PSA < 1,0 ng/ml und absoluter PSA < 0,5 ng/ml; medianes Follow-up 36 Monate

Ergebnisse

4 Jahres bNED für ganze Patientenkollektiv 97,4% nach ASTRO;
4 Jahres bNED für low-risk-Patienten 100% nach ASTRO;
4 Jahres bNED für intermediate- und high-risk-Patienten 89,2% nach ASTRO;
4 Jahres bNED für ganze Patientenkollektiv 85,2% mit PSA < 1,0 ng/ml;
4 Jahres bNED für ganze Patientenkollektiv 75,9% mit PSA < 0,5 ng/ml

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

bei einem medianen Follow-up von 36 Monaten Prosta-Sint-Brachytherapie mit hoher Wahrscheinlichkeit für 4Jahres-bNED-Überleben für Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Extendierte Fallserie mit retrospektiver Datenanalyse; Verwendung eines modifizierten Verfahrens: Ergebnisse mit ProstaSint (=Dosisescalation in Tumorbereichen) sind nicht mit den anderen Verfahren vergleichbar; auffallend gutes Risikoprofil des Patientenkollektivs

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al.
High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. The Journal of Urology **2004** Mar;171(3):1098-104.

Fragestellung

in erster Linie Toxizitätsvergleich zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie und nur in zweiter Linie PSA-Kontrolle (Nebenwirkung als Primär- und Überlebenszeit als Sekundärparameter)

Indikation und Patientencharakteristik

149 Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca zwischen 1999 und 2001 am William Beaumont Hospital (Michigan), die selber zwischen LDR- und HDR- als Monotherapieoption wählen können; Durchschnittsalter 70 Jahre (47-79); durchschnittl. Prostatavolumen 41 ccm (19-93); T-Stadium: 102 Patienten mit T1c, 45 mit T2a, 2 mit T2b; iPSA: 18 Patienten ≤ 3,99 ng/ml, 124 Patienten mit 4,0-9,9 und 7 Patienten mit PSA > 10; Gleason-Score: 9 Patienten mit Gleason-Score ≤ 5, 135 mit Gleason-Score = 6 und 5 mit Gleason-Score = 7; 54 Patienten mit Hormonvorbehandlung

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

65 Patienten mit HDR- und 84 Patienten mit LDR-Brachytherapie als Monotherapie; Nachkontrolle nach Implantation: 2 Wochen, dann alle 3 Monate für 2 Jahre danach alle 6 Monate; LDR mit 103-Palladium und HDR mit 192-Iridium in perinealer Technik unter transrektaler Ultraschallkontrolle; LDR mit 120 Gy vorgeschriebener Strahlendosis und Nadelpositionierung nach Pre-Planning-Methode; HDR mit 38 Gy Gesamtdosis (fraktioniert in 9,5 Gy 2 Mal täglich über 2 Tage); Dosisbeschränkung zur Urethra mit 120% und zum Rektum mit 75% der vorgeschriebenen Dosis

Ergebnisse

biochemische PSA-Kontrolle gemäß Astro: 3 konsekutive PSA-Anstiege über den Nadir ; medianes Follow-up 35 Monate (13-54);
3-Jahres-bNED mit 98% für HDR und 97% für LDR;
Auswertung der Nebenwirkungsdaten siehe im separaten Kapitel „Nebenwirkung“

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

HDR- und LDR-Monotherapie mit selber PSA-Kontrolle; im Bezug auf Nebenwirkung HDR mit deutlich niedriger Toxizität als LDR-Therapie; HDR mit 16% niedrigere Impotenz-Rate im Vergleich zur LDR mit 45%; geringer Rate der HDR bzgl. akuter und chronischer Harnfrequenz / Harndrang, akuten rektalen Schmerzen und chronisch rektaler Grad 2 Toxizität im Vergleich zur LDR

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie, Patientenkollektiv mit guten Prognosefaktoren; Überlebenszeit steht nicht im Vordergrund, mit sehr kurzem Follow-up (3 Jahres bNED); differenzierte Auswertung der Nebenwirkungsdaten im separaten Kapitel „Nebenwirkung“

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Kollmeier MA, Stock RG, Stone N.

Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003** Nov;57(3):645-53.

Fragestellung

Analyse der ersten 6 Jahre eines 1990 gestarteten Brachytherapie-Programms zur Abschätzung des Einflusses von Patientenselektion und Dosimetrie-Qualität auf die biochemische Kontrolle

Indikation und Patientencharakteristik

336 Patienten mit lok. Prostata-Ca mit 125-Jod oder 103-Palladium Seed-Therapie zwischen 1990 und 1996 als Ausgangskollektiv, hiervon 93 ausgeschlossen aufgrund fehlender Daten (PSA=61, Dosimetrie=25 oder Tod=7); Auswertung von 243 Patienten; medianes Alter 68 Jahre (49-84); T-Stadium: 120 Pat. ≤T2a, 123 Pat. T2b-T2c; Gleason-Score: 189 Pat. ≤ 6, 54 Pat. ≤ 7; mediane iPSA 8,2 ng/ml (1,3-189); 146 Pat. mit Hormonbehandlung im Zeitraum 3 Monate vor bis 3 Monate nach Seed-Implantation (Indikation hierfür hat sich im zeitlichen Verlauf geändert)

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

real-time, transrektal-sonographisch kontrollierte Seedimplantation mittels Nomogramm; 138 Pat. mit 125-Jod und 105 Pat. mit 103-Palladium; vorgeschriebene Dosis von 160 Gy 125-Jod und 115 Gy für 103-Palladium; 1 Monat nach Seed-Implantation CT-Dosimetrie; mediane PSA-Follow-up 75 Monate (61-135 Monate) mit medianer Zeit von 6 Monaten zwischen zwei PSA-Messungen (1-85); primärer Studienendpunkt: biochemisch krankheitsfrei gemäß ASTRO-Consensus-definition; Subgruppenbildung anhand der implantierten Dosis bezogen auf D90: suboptimal entspricht für 125-Jod < 140 Gy, < 100 Gy für 103-Palladium und optimal entspricht für 125-Jod ≥ 140 Gy, ≥ 100 Gy für 103-Palladium; Subgruppenbildung anhand prognostischer Faktoren: low risk (≤T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA ≤10), intermediate risk (T2b-c oder Gleason-Score =7 oder PSA 10,1-20) und high risk (2 oder mehr intermediate-risk-Faktoren oder Gleason-Score=8-10 oder PSA>20)

Ergebnisse

beim letzten Follow-up 187 Pat. biochemisch krankheitsfrei, 56 Patienten mit PSA-failure; 8-Jahres-BND-Rate nach PSA: 80% mit PSA ≤10, 86% mit PSA 10,1-20 und 45% PSA>20 (p = 0,0019); 8-Jahres-BND-Rate nach Risikofaktor: 88% mit low-risk, 81% mit intermediate-risk und 65% mit high-risk (p = 0,0009); 8-Jahres-BND-Rate nach Dosis: 82% mit optimal dose, 68% mit suboptimal dose (p = 0,007); mediane D90 für 125-Jod-Patienten 146,1 Gy (3,2-256,3) und 109,7 Gy (3,5-162,2) für 103-Palladium-Patienten;

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Unterstützung der Empfehlung einer Seed-Implantation als Monotherapie nur bei low-risk-Patienten; Wichtigkeit der Implantations-Dosimetrie für optimale Outcomes; 8-Jahres-BND-Rate bei Low-risk-Patienten mit optimaler Dosis 94%

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie; Bias im analysierten Patientenkollektiv durch Ausschluss von 28% des Ausgangskollektivs; heterogene Therapieoption mit HT, Jod und Palladium; zahlreiche Subgruppen- und Subsubgruppen-Analysen (teilweise fehlende absolute Zahlenangaben zur Gruppengröße)

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.
--

Autoren und Quelle

Koutrouvelis PG, Gillenwater J, Lailas N, Hendricks F, Katz S, Sehn J, et al.
High and intermediate risk prostate cancer treated with three-dimensional computed tomography-guided brachytherapy: 2-8-year follow-up. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **2003a** Jun;67(3):303-8.

Fragestellung

Behandlungsergebnisse von Prostata-Ca-Patienten mit intermediate und high-risk Faktoren

Indikation und Patientencharakteristik

356 konsekutive Patienten mit intermediate- und high-Risk im Zeitraum 6.1994-6.2000 am Uro-Radiology Prostate Institute of Virginia; PSA-Daten nur bei 348 Patienten erhältlich; Staging für alle Pat.: DRU, TRUS-Biopsie, CT-Abdomen und Becken, Knochen-Scan; 248 Patienten hatten vor der Seedimplantationen eine CT-geführte Samenblasenbiopsie (39 Patienten hatten eine Samenblaseninfiltration = T3); Patienten mit Gleason-Score ≥ 8 und/oder PSA ≥ 20 ng/ml hatten ein negatives ProstaSint-Scan oder eine laparoskopische pelvine Lymphknotenektomie; mediane Alter 69 Jahre (42-90 Jahre); mediane Prostatavolume 59 ccm (14-180 ccm); mediane PSA 10,5 ng/ml (1,7-143 ng/ml); 229 Patienten mit Hormonvorbehandlung (3 Monate vor Implantation); 34 Patienten mit transurethraler Resektion (1-3 Jahre vor der Seedimplantation); 280 Patienten in der high-risk-Gruppe; 68 Patienten in der intermediate-risk-Gruppe; high-risk = ein oder mehrere high-risk-Faktoren (PSA ≥ 20 ng/ml, Gleason-Score > 7 , T2b-T3a oder biopsieerwiesene Samenblaseninfiltration = 3b); intermediate-risk = nur ein intermediate-risk-Faktor (PSA = 10-20 oder Gleason-Score = 7); zusätzliche Subgruppenbildung innerhalb der high-risk-Gruppe anhand der Anzahl der Risikofaktoren

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

CT-geführte pararektale Brachytherapie als Monotherapie oder in Verbindung mit Kurzzeit-Hormontherapie; 124 Patienten mit Jod-125-Seeds und 232 Patienten mit Palladium-103-Seeds; 3-D CT geführte Planung und Dosimetrie mit Varian Brachy Vision; Nadel-Positionierung in Afterloadingtechnik; Benutzung eines Templates; Mick-Applikator für Einzelseeds; Template-Aufsatz für Instant loading und Implantation von Rapid-Strands und/oder Einzelseeds mit Spacer; bei T3-Patienten Einschluss der gesamten Samenblase; Zielbehandlungsgebiet inklusive 5-10mm außerhalb der Kapsel (außer im Bereich der Rektumsgrenze); Dosis an der Prostata (bzw. an der Samenblase sofern miteingeschlossen) mit 103-Palladium 120 Gy und mit 125-Jod 144 Gy; letzten 4 Jahre CT-Dosimetrie und die ersten 4 Jahre Dosimetrie mit konventionellem Röntgen; Outcomeparameter krankheitsfreie Überleben modifiziert nach Astro: ohne 2 konsekutive PSA-Anstiege, mit minimalem Anstieg von 1,5 ng/ml über den Nadir; Median der Follow-up-PSA-Daten 4,5 Jahre (2-8 Jahre); Follow-up alle 3 Monate innerhalb des ersten Jahrs, alle 6 Monate im zweiten Jahr und danach jährlich

Ergebnisse

5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate bei der intermediate-risk-Gruppe 95% und bei der high-risk-Gruppe 81% ($p = 0,089$);
5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate bei hormonvorbehandelten Patienten 84% (bei nicht-hormonvorbehandelten Patienten auch 84%) ($p = 0,893$);
innerhalb des medianen Zeitraums von 4,5 Jahren wurde bei der high-risk-Gruppe ein bNED-Ergebnis von 90% erreicht bei Pat. mit 3 Risikofaktoren, 91% bei 2 Risikofaktoren und 92% bei 1 Risikofaktor; innerhalb des medianen Zeitraums von 4,5 Jahren wurde bei der intermediate-risk-Gruppe ein bNED-Ergebnis von 96% erreicht

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

3-D-CT-geführte Brachytherapie als geeignete Methode bei high-risk-Patienten zur Erreichung einer hohen biochemischen Kontrolle innerhalb von 2-8 Jahren (Median 4,5 Jahre)

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie bei intermediate und high-risk-Pat.; Studie als Erst- oder Zweitauswertung der Patienten, die bereits in der anderen Koutrouvelis-Studie ausgewertet worden sind; sehr selektiertes Patientenausgangskollektiv (mit Proscint, LK-OP und Knochenscan); Anzahl der Patienten mit Lymphknotenektomie nicht angegeben; Änderung der Dosimetrie (erst konventionelles Röntgen, dann CT-Dosimetrie) und vermutlich auch Modifikation der Implantationstechnik im zeitlichen Verlauf; modifizierte Definition eines PSA-Rückfalls als Outcome-Parameter (Beziehung zu Ergebnissen nach ASTRO-Kriterien unklar); widersprüchliche Zahlenangaben (Differenz zwischen Abstrakt und Methodenteil bei Pat. mit transurethraler Resektion)

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Koutrouvelis PG, Lailas N, Katz S, Sehn J, Gil-Montero G, Khawand N.
Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup. The Journal of urology **2003b** Apr;169(4):1331-6.

Fragestellung

Brachytherapieergebnisse bei Prostata-Ca-Patienten mit großer Prostatadrüse

Indikation und Patientencharakteristik

331 Patienten im Zeitraum 6.1994-6.2000; PSA-Daten von 327 Pat. erhältlich; Staging für alle Patienten mit DRU, TRUS-Bopsie, CT-Abdomen und Becken, Knochen-Scan; 211 Patienten hatten vor der Seedimplantationen eine CT-geführte Samenblasenbiopsie (24 Patienten hatten eine Samenblaseninfiltration = T3b); Patienten mit Gleason-Score ≥ 8 und/oder PSA ≥ 20 ng/ml hatten ein ProstaSint-Scan oder eine laparoskopische pelvine Lymphknotenektomie; mediane Alter 69 Jahre (42-90 Jahre); mediane Prostatavolumen 68 ccm (50-180 ccm); mediane PSA 8,6 ng/ml (0,9-143 ng/ml); 198 Patienten mit Hormonvorbehandlung (3 Monate vor Implantation); 31 Patienten mit transurethraler Resektion (1-5 Jahre vor der Seedimplantation); 182 Patienten in der high-risk-Gruppe; high-risk = ein oder mehrere high-risk-Faktoren (PSA ≥ 20 ng/ml, Gleason-Score > 7 , T2b-T3a oder biopsieerwiesene Samenblaseninfiltration = 3b); 52 Patienten in der intermediate-risk-Gruppe; intermediate-risk = nur ein high-risk-Faktor (PSA = 10-20 oder Gleason-Score = 7); 93 Patienten in der low-risk-Gruppe; low-risk = günstige Faktoren: PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score < 7 und T1-T2a; zusätzliche Subgruppenbildung innerhalb der high-risk-Gruppe anhand der Anzahl der Risikofaktoren; 198 Patienten mit Hormonvorbehandlung (3 Monate vor Implantation); Teil der Patienten mit extrem großer Prostata kamen von Strahlentherapeuten, die eine externe Radiatio aufgrund der Prostatagröße und der damit notwendigen Bestrahlungsfeldgröße ablehnten

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

CT-geführte posteriore pararektale Brachytherapie mit Jod-125-Seeds oder mit Palladium-103-Seeds; 3-D CT geführte Planung und Dosimetrie mit Varian Brachy Vision; Nadel-Positionierung in Afterloadingtechnik; Benutzung eines Templates; Mick-Applikator für Einzelseeds; Template-Aufsatz für Instant loading und Implantation von Rapid-Strands und/oder Einzelseeds mit Spacer; keine Verwendung von vorgeladenen Nadeln (no pre-loaded needles); Verifizierung der korrekten Nadelposition mittels CT vor Implantation; bei T3b-Patienten Einschluss der gesamten Samenblase; Zielbehandlungsgebiet inklusive 5-10 mm außerhalb der Kapsel (außer im Bereich der Rektumsgrenze); Dosis an am vorgegebenen Ziel mit 103-Palladium 120 Gy und mit 125-Jod 144 Gy; letzten 4 Jahre CT-Dosimetrie davor Dosimetrie mit konventionellem Röntgen; PSA-Daten bei 327 Patienten erhältlich (2-8 Jahre, Median 4,5 Jahre); Outcomeparameter krankheitsfreie Überleben nach modifizierte Astro-Definition: ohne 3 konsekutive PSA-Anstiege, mit minimalem Anstieg von 1,5 ng/ml über den Nadir; Follow-up: alle 3 Monate im 1. Jahr, alle 6 Monate im 2. Jahr, danach jährlich

Ergebnisse

8-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate bei der low-risk-Gruppe 99%, bei der intermediate-risk-Gruppe 95%, bei der high-risk-Gruppe 83%;
(zum Zeitpunkt der Datenauswertung) biochemisch krankheitsfrei 90% bei der high-risk, 96% bei der intermediate-risk und 99% bei der low-risk-Gruppe;
signifikante Unterschiede zwischen low- und high-risk beim krankheitsfreien Überleben ($p = 0,010$);
keine signifikanten Unterschiede zwischen hormonvorbehandelten und unvorbehandelten Patienten ($p = 0,705$);

Nebenwirkungen: 2% für 1 Jahr katheterisiert wegen Harnverhalt, 3% transurethrale Prostataresektion, (mit Grad 1 oder 2 Inkontinenz z.T.), 1% mit rektalen Problemen Grad 3 oder 4

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

3-D-CT-geführte pararectale Brachytherapie als geeignete Methode bei Prostata-Ca-Patienten, die eine große Prostata haben, zur Erreichung einer hohen biochemischen Kontrolle und niedrigen Morbidität innerhalb von 2-8 Jahren (Median 4,5 Jahre); weniger gute biochemische Kontrolle bei Patienten mit PSA > 20 ng/ml, Gleason-Score \geq 7 und Samenblaseninfiltration

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive Kohortenstudie als Erst- oder Zweitauswertung der Patienten, die bereits in der anderen Koutrouvelis-Studie ausgewertet worden sind, wobei nur wenig modifiziert worden ist; hier medianes Prostatavolumen 68 ccm (50-180 ccm) im Vergleich zur anderen Publikation mit medianem Prostatavolumen 59 ccm (14-180 ccm); modifizierte Definition eines PSA-Rückfalls als Outcome-Parameter (Beziehung zu Ergebnissen nach ASTRO-Kriterien unklar); siehe auch Koutrouvelis PG, Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2003 Jun;67(3):303-8.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Kwok Y, DiBiase SJ, Amin PP, Naslund M, Sklar G, Jacobs SC.

Risk group stratification in patients undergoing permanent (125)I prostate brachytherapy as monotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002** Jul;53(3):588-94.

Fragestellung

Überleben und PSA-Rezidivfreiheit nach PBT in Abhängigkeit von verschiedenen Risikostratifizierungen

Indikation und Patientencharakteristik

108 Patienten mit Prostata-Ca, die zwischen 1991 und 1994 an der Universität Maryland mit Jod-125-Seeds als Monotherapie behandelt worden sind; 6 Patienten wurden wegen unzureichenden Follow-up-Daten ausgeschlossen; Indikation für PBT: Prostatavolumen <50 ccm, keine Metastasen bei Therapiebeginn; mediane Alter 71 Jahre (54-80 Jahre); T-Stadium: T1=30 Pat., T2a=39 Pat., T2b=29 Pat., T3a= 4 Pat.; PSA: 0-10 (64 Pat.), 11-20 (21 Pat.), >20 (17 Pat.); Gleason-Score: 2-6 (70 Pat.), 7(20 Pat.), 8-10 (12 Pat.); Einteilung in Risikogruppe: favorable risk (41 Pat.), intermediate risk (33 Pat.) und unfavorable risk (28 Pat.); favorable risk mit T1-2a, iPSA ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6; intermediate risk mit einem Wert größer als bei favorable; unfavorable risk mit 2 Werten größer als bei favorable; medianes Prostatavolumen 32 ccm (15-50); kein Patient mit HAT

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Jod-125-Seeds als Monotherapie unter transrektaler Ultraschallkontrolle; 2 Monate vor Therapie sonographische Prostatavolumenbestimmung, Mick-Applikator, Nomogramm zur Seed-Dosis-Verteilung (75% peripher, 25% zentral), minimal periphere Dosis von 160 Gy; mediane implantierte Aktivität 45mCi (30-54); mediane Seedaktivität 0,369 mCi pro Seed (0,28-0,58); mediane Seedanzahl 100 (79-130); mediane Follow-up 7,0 Jahre (2,1-9,7); PSA-failure gemäß Astrokriterien (3 konsekutive PSA-Anstiege mit mind. 3 Monatsabständen); jeder Patient hatte mind. 4 PSA-Werte im Follow-up; Follow-up innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate, danach alle 6 Monate

Ergebnisse

40 Patienten mit PSA-Rezidiv;

5 Jahres-PSA-Rezidivfreies Überleben mit 85% (favorable risk), 63% (intermediate risk) und 24% (unfavorable risk) (z.T. $p < 0,0001$);

5 Jahres-PSA-Rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom iPSA: 78% mit PSA ≤ 10 ng/ml (34% mit PSA > 10 ng/ml) ($p = 0,0001$);

5 Jahres-PSA-Rezidivfreie Überleben in Abhängigkeit vom Gleason-Score: 74% mit Gleason-Score ≤ 6 (33% mit Gleason-Score ≥ 7) ($p = 0,001$);

5 Jahres-PSA-Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium: 64% mit T1-2a(54% mit T ≥ 2b) ($p = 0,353$);

5-Jahre-Gesamtüberleben mit 90% (favorable), 79% (intermediate) und 85% (unfavorable) ($p = 0,453$)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

anhand von Risikostratifizierung mit Brachytherapie PSA-rezidivfreie Überlebenswerte möglich, die vergleichbar mit EBRT und RP bei 7-Jahres-Followup-Daten sind;

Brachytherapie als Monotherapie vor allem bei unfavorable-risk-Patienten ineffektiv, hier ist eine zusätzliche Therapie berechtigt

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Extendierte retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe; mittelgroßes Patientenkollektiv (102 Pat.) innerhalb eines kurzen Behandlungszeitraums (Therapie bei allen Pat. zwischen 91-94)

mit längerem Follow-up (Median 7 Jahre); widersprüchliche Angaben zwischen Abstract und Ergebnisteil bei 5-Jahres bNED in Abhängigkeit vom iPSA

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuine Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Lee LN, Stock RG, Stone NN.

Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002b** Feb;52(2):444-52.

Fragestellung

Einfluss der Hormontherapie auf intermediate- und high-risk-Prostata-Ca-Patienten, die mit permanenter Seed-Implantation behandelt werden

Indikation und Patientencharakteristik

201 Patienten im Zeitraum 10.1990-9.1998 mit PBT als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit Hormonen; medianes Alter 68 Jahre (41-79); T-Stadium: 113 Patienten mit \geq T2b; Gleason-Score: 85 Patienten mit Gleason-Score 7-10; mediane iPSA = 12 ng/ml (1,3-189); 181 Patienten mit Samenblasenbiopsie; 104 Patienten mit laparoskopischer Lymphknotendissektion (Ausschluss: pos. Samenblasenbiopsie, Lymphknotenbeteiligung, Metastasierung); Risikostratifizierung: 66 Patienten mit intermediate-risk und 135 mit high-risk; intermediate-risk = PSA $>$ 10 und $<$ 20 oder Gleason-Score = 7 oder T2b; high-risk = 2 oder mehr intermediate-risk-Faktoren oder PSA \geq 20 oder Gleason-Score = 8-10 oder T2c-T3

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

66% der Patienten mit Hormon-Kombinationstherapie; 34% der Pat. mit Seed-Monotherapie; 76 Patienten mit 125-Jod und 125 mit 103-Palladium-Seed-Implantation; Implantation mittels real-time-Ultraschall-Technik; Aktivität pro Seed mit 0,3-0,5 mCi für 125-Jod und 1,0-1,5 mCi für 103-Palladium; grundsätzlich: 125-Jod für Patienten mit Gleason-Score \leq 6 und 103-Palladium mit Gleason-Score $>$ 7; Hormonbehandlung 3 Monate vor und 2-3 Monate nach Seed-Implantation; HTx-Indikation hat sich im zeitlichen Verlauf verändert: erst nur HTx für Prostatavolumen $>$ 50 ccm, nach 1995 sowohl Prostatavolumen als auch eines der folgenden Eigenschaften: PSA $>$ 10, Gleason-Score \geq 7 oder T \geq T2b; medianes Follow-up 42 Monate (18-110) (ohne Berücksichtigung des Zeitpunkts eines Rezidivs); PSA-Rezidiv = Anstieg des PSA $>$ 1,0 ng/ml (ASTRO mit Focus auf EBRT berücksichtigt nicht die HT-Besonderheiten)

Ergebnisse

5-Jahres-Gesamt-bNED 68%;

5-Jahres-bNED 79% für HT und 54% für Seed-Monotherapie ($p = 0,0001$);

5-Jahres-bNED 81% für intermediate-risk und 62% für high-risk ($p = 0,0172$);

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Verbesserung des Outcomes durch HT bei intermediate- und high-risk Prostata-Ca-Patienten, die mit Brachytherapie behandelt worden sind; HT als wichtigster prognostischer Faktor bei uni- und multivariablen Analyse

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Extendierte retrospektive Fallserie mit zahlreichen Subgruppenanalysen; Bias durch Veränderung der Indikation für HT im zeitlichen Verlauf (Änderung ab 1995); modifizierter Outcomeparameter mit absoluter quantitativer Definition eines PSA-Rezidivs; selektiertes Patientenausgangskollektiv (Samenblasenbiopsie und LK-OP); stark differente Pat.-Vergleichskollektive: Pat. mit HT mit deutlich niedrigerem medianen Follow-up (36 Monaten mit HT und 63 Monate ohne HT, wobei die mediane Zeit für ein Rezidiv 30 Monate beträgt) ; „Verwischung“ der einzelnen Teil-Aspekte in den Subgruppenanalysen; Prostata-Volumen als Haupt-Indikation für HT bei Patientencharakteristika und bei Therapiegruppenvergleich ist nicht aufgeführt

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.
--

Autoren und Quelle

McMullen KP, deGuzman AF, McCullough DL, Lee WR.

Cancer control after low-dose-rate prostate brachytherapy performed by a multidisciplinary team with no previous prostate brachytherapy experience. *Urology* **2004** Jun;63(6):1128-31.

Fragestellung

Beschreibung des PSA-freien Überlebens einer Kohorte nach Therapie durch ein multidisziplinäres Team ohne Vorerfahrung in LDR-Prostatabrachytherapie

Indikation und Patientencharakteristik

63 Patienten mit Jod-125 PBT als Monotherapie zwischen 9.1997 und 9.1998 an der Wake Forest University Baptist Medical Center (North Carolina); Indikation für PBT: histologisch gesichert und klinisch lokalisiertes Prostata-Ca; mediane iPSA 6,68 ng/ml (1,1-23); Gleason-Score < 7 bei 54 Pat. (9 Pat. mit Gleason-Score = 7); medianes Alter 67 Jahre (47-80 Jahre); T-Stadium: 44 Pat. mit T1, 9 Pat. mit T2a und 10 mit T2b

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Low-dose-rate Brachytherapie mit Jod-125 als Monotherapie zwischen 9.1997 und 9.1998; Seed-Implantation mittels Ultraschall und Durchleuchtung; vorgeschriebene Dosis 144Gy; Seed-Aktivität 0,35-0,45 mCi pro Seed; mediane Follow-up mit 62 Monaten für die ganze Kohorte; 3 verschiedenen Outcome-Defintionen: 1. ASTRO-consensus defintion, 2. mit PSA-Nadir > 0,4 ng/ml beim letzten Follow-up und 3. mit PSA-Nadir > 0,2 ng/ml beim letzten Follow-up; Follow-up innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate, danach alle 6 Monate, nach 5 Jahren jährlich

Ergebnisse

6 Patienten ohne Krankheitsnachweis verstorben; 9 Patienten mit biochemischem Nachweis eines Rezidivs gemäß ASTRO;
5-Jahres-Überlebenskurve anhand 3 verschiedener biochemischer Rezidiv-Definitionen: Rezidiv gemäß ASTRO consensus definition mit 5 Jahresüberlebensrate 85% (95% CI: 0,80-0,90),
5-Jahresüberlebensrate anhand PSA > 0,4 ng/ml 80% (95% CI: 0,74-0,86),
5-Jahresüberlebensrate anhand PSA > 0,2 ng/ml 70% (95% CI: 0,64-0,76)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Ergebnisse des Teams, das keine Vorerfahrung mit LDR-Brachytherapie hat, sind vergleichbar mit den Ergebnissen, die von Zentren mit sehr großer Erfahrung erreicht werden

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Extendierte retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe; relativ kleines Patientenkollektiv (63 Pat.) innerhalb eines kurzen Behandlungszeitraums (Therapie bei allen Pat. zwischen 97-98) mit längerem Follow-up (Median 62 Monate); Pat- Ausgangskollektiv mit niedrigem iPSA und niedrigem Alter

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler W, Lief JH, Galbreath R.

Five-Year Biochemical Outcome after Prostate Brachytherapy for Hormone-Naive Men \leq 62 Years of Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2001a**;50(5):1253-7

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanischen Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit der transperinealen PBT anhand der 5-Jahres-Raten der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit bei Patienten im Alter von höchstens 62 Jahren ohne begleitende antiandrogene Hormontherapie

Indikation und Patientencharakteristik

76 konsekutive Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T2b NxM0, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Werte nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999; Alter: im Median 58 Jahre (48 - 62);

Follow-up-Zeitraum nach Implantation 37 Monate im Median (14 - 70);

Einteilung der Patienten in 3 Risikogruppen:

a) niedrig: Stadium \leq T2a, Gleason-Score \leq 6, PSA vor Behandlung \leq 10 ng/ml;

b) mittel: bei einem der o.g. Merkmale höhere Gradierung;

c) hoch: bei 2 oder mehr der o.g. Merkmale höhere Gradierung

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Keine Randomisierung, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

TRUS-gesteuerte PBT mit periprostatischer Ablage von durchschnittlich ca. 40% der Seeds
47 Pat. mit Mono-PBT mit ^{125}I (145 Gy) oder ^{103}Pd (115 Gy);

29 Pat. mit zusätzlicher externer Strahlentherapie mit ^{125}I (110 Gy) oder ^{103}Pd (90 Gy);

insgesamt 45 Pat. mit PBT mit ^{125}I und 31 Pat. mit ^{103}Pd ;

mittlere V100: $94,0 \pm 5,8\%$; V100 im Median 95,3%

bNED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Konsensuskriterien

Statistische Auswertung mittels Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten, t-Test, χ^2 -Test, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests

Ergebnisse

Bei 1 Pat. PSA-Rezidiv, bei 1 Pat. Tod wegen Myokardinfarkt

5Jahres-bNED:	für alle Patienten: 98,7%		
	für niedriges Risiko (n=44):	mittleres Risiko (n=22):	hohes Risiko (n=10):
	97,7%	100%	100% (n.s.)
PSA-Verlaufswert:	für alle Patienten: 0,2 ng/ml [Median]		
[Median]	für niedriges Risiko (n=44):	mittleres Risiko (n=22):	hohes Risiko (n=10):
	0,2 ng/ml	0,15 ng/ml	0,1 ng/ml (n.s.)
letztes PSA < 1,0 ng/ml:	93,0%	95,5%	90,0%
letztes PSA < 0,5 ng/ml:	69,8%	95,5%	80,0%

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass eine PBT bei nicht mit einer antiandrogenen Hormontherapie vorbehandelten Patienten im Alter von 62 oder weniger Jahren mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einhergeht, innerhalb von 5 Jahren kein PSA-Rezidiv zu erleiden.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Auffassung der Arbeitsgruppe muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass diese extendierte retrospektive Fallserie zum einen als

grundlegenden Mangel keine Kontroll- oder Vergleichsgruppe aufwies und zum anderen der zu beobachtende Endpunkt innerhalb der relativ kurzen Follow-up-Periode nur selten eintrat. Die Patienten waren mit einem medianen Alter von 58 Jahren relativ jung und gehörten überwiegend einer niedrigen Risikogruppe an.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH.

Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2001f** Sep 1;51(1):41-8

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanische Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit der transperinealen PBT anhand der 5-Jahres-Raten der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit

Indikation und Patientencharakteristik

425 konsekutive Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T3a NxM0, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Werte nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD, mit entsprechender Risikogruppenzuordnung; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999; Alter: im Median 68 Jahre (48,2 – 81,3); Follow-up-Zeitraum nach Implantation 31 Monate im Median (11 - 69); im Mittel 32,8 ± 15,2 Monate (für Patienten unter ¹⁰³Pd 6,8 Monate kürzer als unter ¹²⁵I)

Einteilung der Patienten in 3 Risikogruppen:

- a) niedrig: Stadium T1c/T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA vor Behandlung ≤ 10 ng/ml;
- b) mittel: bei einem der o.g. Merkmale höhere Gradierung;
- c) hoch: bei 2 oder mehr der o.g. Merkmale höhere Gradierung

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Keine Randomisierung, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

TRUS-gesteuerte PBT mit periprostatischer Ablage von durchschnittlich ca. 40% der Seeds 153 Pat. mit ¹²⁵I (145 Gy) und 37 Pat. mit ¹⁰³Pd (115 Gy) als Mono-PBT;

zusätzliche EBRT bei 235 der 425 Pat.: 51 Pat. mit PBT mit ¹²⁵I (110 Gy) und 184 Pat. mit ¹⁰³Pd (90 Gy);

antiandrogene Hormontherapie bei 163 von 425 Pat. (davon 77 mit alleiniger PBT und 86 mit PBT plus EBRT);

bei den 262 nicht antiandrogen behandelten Pat. erhielten 113 eine alleinige PBT und 149 eine PBT plus EBRT

mittlere V100: 93,8%; mittlere D90: 111%; V100 für ¹²⁵I (94,6%) geringgradig höher als für ¹⁰³Pd (93,1%; p = 0,016)

NED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Konsensuskriterien und/oder positiver DRU-Befund und/oder Metastasennachweis

Statistische Auswertung mittels Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten, t-Test, χ^2 -Test, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests

Ergebnisse:

Bei 5 Pat. Metastasen, davon 2 verstorben; bei 13 Pat. PSA-Rezidiv; d.h. NED bei 18 Pat. bei 3 Pat. Tod wegen anderer Krebserkrankung und bei 9 Pat. Tod wegen nicht krebsbezogener Ursachen

5Jahres-NED:	für alle Patienten: 94%		
	für niedriges Risiko (n=160):	mittleres Risiko (n=165):	hohes Risiko (n=100):
	97,1%	97,5%	84,4% (p < 0,001)
	bei Patienten ohne antiandrogene Therapie:		
	für niedriges Risiko (n=89):	mittleres Risiko (n=102):	hohes Risiko (n=54):
	95,7%	96,4%	79,9% (n.s.)

Signifikante Prädiktion des NED mittels: Tumorstadium, initialem PSA-Wert, Gleason-Score, Risikogruppe, Alter ≥ 65 Jahre, Durchführung einer zusätzlichen neoadjuvanten antiandrogenen Hormontherapie, Durchführung einer zusätzlichen EBRT; nicht bzgl. Wahl des Radionuklids, V100 oder D90.

Niedrigere mittlere PSA-Werte bei Pat. unter ^{103}Pd (0,14 ng/ml) als unter ^{125}I (0,25 ng/ml) ($p < 0,001$)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass eine PBT mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einhergeht, innerhalb von 5 Jahren kein PSA-Rezidiv zu erleiden, wobei die Überlebenszeitkurven [nach ca. 3 Jahren] ein Plateau aufweisen.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Auffassung der Arbeitsgruppe muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass diese retrospektive extendierte Fallserie als grundlegenden Mangel keine Kontroll- oder Vergleichsgruppe aufwies. Außerdem wurden zwar die NED-Ergebnisse hinsichtlich möglicher Einflüsse der antiandrogenen HT unterteilt, nicht aber bzgl. möglicher EBRT-Effekte differenziert. Für die Mono-PBT ohne EBRT werden keine NED-Daten mitgeteilt.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E.
Perineural invasion is not predictive of biochemical outcome following prostate brachytherapy. The cancer journal **2001g** Sep;7(5):404-12

Fragestellung

Retrospektive monozentrische US-amerikanischen Studie zur Abklärung der Frage, ob hinsichtlich der Wirksamkeit der PBT (permanenten interstitiellen Brachytherapie) anhand der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit eine perineurale Tumorinfiltration in Biopsie-Proben einen Prädiktor darstellt

Indikation und Patientencharakteristik

425 konsekutive Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T3a NxM0, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Werte nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999; Alter: im Median 68 Jahre, im Mittel 66,7 Jahre; Follow-up-Zeitraum nach Implantation 35,4 Monate im Median (6 - 74); im Mittel 37,1 ± 15,2 Monate

Einteilung der Patienten in 3 Risikogruppen:

a) niedrig: Stadium T1c/T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA vor Behandlung ≤ 10 ng/ml;

b) mittel: bei einem der o.g. Merkmale höhere Gradierung;

c) hoch: bei 2 oder mehr der o.g. Merkmale höhere Gradierung

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Keine Randomisierung, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

TRUS-gesteuerte PBT mit periprostatischer Ablage der Seeds in ca. 40% der Pat.

insgesamt 204 Pat. mit PBT mit ¹²⁵I und 221 Pat. mit ¹⁰³Pd ;

125 Pat. mit PBT mit ¹²⁵I (145 Gy) und 137 Pat. mit ¹⁰³Pd (115 Gy) bzw. bei zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT mit 45 Gy bei 235 der 425 Pat.) 51 Pat. mit "Mono"-PBT mit ¹²⁵I (110 Gy) und 184 Pat. mit ¹⁰³Pd (90 Gy);

antiandrogene HT bei 163 von 425 Pat. über im Mittel 6,1 Monate (davon 77 mit alleiniger PBT und 86 mit PBT plus EBRT); bei den 262 nicht antiandrogen behandelten Pat. erhielten 113 eine alleinige PBT und 149 eine PBT plus EBRT

perineurale Tumorinfiltration in Biopsie-Proben beurteilt durch einen einzigen Pathologen (wie auch Gleason-Score)

bNED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Konsensuskriterien

Statistische Auswertung mittels t-Test, χ^2 -Test, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests sowie multivariate Cox-Regressionsanalyse

Ergebnisse

Bei 105 Pat. (24,7%) perineurale Tumorinfiltration in Biopsien;

positive Korrelation von perineuraler Tumorinfiltration mit Gleason-Score, Tumorstadium und Risikogruppe

Bei 19 Pat. (4,5%) PSA-Rezidiv oder Metastasen, davon bei 6 Pat. perineurale Tumorinfiltration in Biopsien

Vergleichbare Überlebenszeiten bei Pat. mit oder ohne perineurale Tumorinfiltration; keine signifikante Prädiktion des 5Jahres-bNED durch perineurale Tumorinfiltration, auch nicht wenn zusätzlich andere prognostische Variablen, Risikogruppen oder Begleittherapien in Betracht gezogen wurden

PSA-Verlaufswert im Median bei 0,1 ng/ml; signifikante Assoziation des PSA-Werts mit EBRT oder Durchführung einer antiandrogenen Hormontherapie

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren stellt eine perineurale Tumorinfiltration bei der von ihnen durchgeführten PBT (mit weiten periprostatischen Rändern) keinen relevanten Faktor für die PSA-

rezidivfreie Überlebenszeiten dar und kann auch nicht bei der Frage, ob ein kombiniertes Behandlungsverfahren ausgewählt werden soll, eine Hilfestellung leisten.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Auch nach der Auffassung der Arbeitsgruppe stellt die perineurale Tumorerinfiltration keinen relevanten prognostischen Faktor dar, doch muss eine solche Bewertung auf das von den Autoren praktizierte Vorgehen beschränkt bleiben.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuine Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E.
Biochemical outcome for hormone-naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* **2002c** Jul;60(1):98-103

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanischen Studie zur PBT zur Abklärung, welche prognostische Bedeutung der Gleason-Einstufung 3+4 vs. 4+3 bzgl. des bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) bei antiandrogen-nicht vorbehandelten Patienten zukommt

Indikation und Patientencharakteristik

114 Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T3a NxM0, Gleason-Score 3+4 (64 Pat.) bzw. 4+3 (50 Pat.), behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999 (nur 1 Pat. mit T3a)

keine Gruppenunterschiede bzgl. Alter, PSA-Wert vor Behandlung, und Follow-up-Dauer sowie bzgl. EBRT oder Radionuklid-Isotop

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierung oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich;
PBT mit ¹²⁵I (145 Gy; 21 Pat.; bei vorheriger EBRT: 110 Gy) oder ¹⁰³Pd (115 Gy; 93 Pat.; bei vorheriger EBRT: 90 Gy) sowie ggf. zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT) (93 Pat. (ca. 82%); 45,0 Gy; in 1,8 Gy-Fraktionen vor PBT); keine neoadjuvanter antiandrogener Hormontherapie; initialer PSA-Wert im Median 7,7 ng/ml (im Mittel 9,7 ± 6,6) mit Nachbeobachtung über im Median bzw. Mittel 45,4 bzw. 46,4 Monate (SD 13,4) Follow-up-Intervalle 3 - 6 Monate.

PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien

Statistische Auswertung uni- und multivariat mit Cox Proportional Hazards- Regressionsanalyse, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests

Ergebnisse

Keine Drop-outs beim Follow-up

insgesamt: 5-Jahres-bNED: 90,3%;

5-Jahres-bNED für Gleason 3+4: 89,4%; für Gleason 4+3: 91,5% (p = 0,700)

keine signifikanten Gruppenunterschiede bei Stratifikation bzgl. PSA-Wert vor Behandlung, T-Stadium, zusätzlicher EBRT, Alter und Radionuklid-Isotop

mittlere Zeitdauer bis PSA-Progression: für Gleason 3+4: 20,7 ± 11,7 Monate; für Gleason 4+3: 21,8 ± 13,0 Monate

Signifikante Prädiktion des 5-Jahres-bNED mittels initialem PSA-Wert (uni- und multivariat)

bei PSA: < 10 ng/ml, 10 – 20 ng/ml; > 20 ng/ml: 5-Jahres-bNED: 98,5%; 79,1%; 57,1% (p < 0,001)

und T-Stadium (nur bei uni- nicht bei multivariater Analyse), nicht durch zusätzliche EBRT, Alter und Radionuklid-Isotop

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren konnte gezeigt werden, dass der Gleason-Summenscore von 7, also Gleason-Scores 3+4 und 4+3, bei antiandrogen-naiven Pat. auf das 5-Jahres-bNED keinen Einfluss hat, und dass eine zusätzliche EBRT diesbezüglich keinen therapeutischen Zusatznutzen zeitigt.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe muss bei dieser offenbar retrospektiven Studie bezüglich der differentiellen prognostischen Wertigkeit des Gleason-Scores 7 angesichts der Stichprobenumfänge der Fehler II. Art berücksichtigt werden; außerdem muss beachtet werden, dass 82% der Pat. eine Kombination aus PBT und EBRT erhielten.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.
--

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E.

Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002h** Mar;52(3):664-73

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanische Beobachtungsstudie zur Bedeutung der Anzahl positiver Biopsie-Proben vor Therapie hinsichtlich der Wirksamkeit einer PBT anhand der 5-Jahres-Raten der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ohne antiandrogene Vorbehandlung

Indikation und Patientencharakteristik

262 Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T2b NxM0, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Werte nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999; Alter: im Median 68 Jahre (48 – 81), im Mittel $66,7 \pm 6,9$ Jahre; Follow-up-Zeitraum nach Implantation 38,6 Monate im Median (6 - 73); im Mittel $39,2 \pm 15,4$ Monate

Einteilung der Patienten in 3 Risikogruppen:

- a) niedrig: Stadium T1c/T2a, Gleason-Score ≤ 6 , PSA vor Behandlung ≤ 10 ng/ml;
- b) mittel: bei einem der o.g. Merkmale höhere Gradierung;
- c) hoch: bei 2 oder mehr der o.g. Merkmale höhere Gradierung

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Keine Randomisierung, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

TRUS-gesteuerte PBT mit periprostatischer Ablage bei durchschnittlich ca. 40% der Seeds. 262 nicht antiandrogen behandelte Pat.;

von den 255 ausgewerteten Pat. erhielten 122 Pat. ^{125}I (145 Gy; 110 Gy bei Kombination mit EBRT) und 133 Pat. ^{103}Pd (115 Gy; 90 Gy bei Kombination mit EBRT); EBRT mit 45 Gy ; insgesamt 111 Pat. erhielten eine PBT ohne EBRT, und 144 erhielten eine PBT mit EBRT
Biopsie-Entnahme – soweit ersichtlich – nicht standardisiert, zufällige Entnahme ("random sampling") aus der gesamten Drüse; Anzahl der Biopsie-Proben je Patient: im Mittel $6,0 \pm 1,6$; im Median 6 (2 – 15)

Einteilung bzgl. positiver Biopsie-Proben: a) $< 34\%$; b) 34 – 50%; c) $> 50\%$; bestimmbar bei 255 der 262 Pat.

NED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Konsensuskriterien und/oder positiver DRU-Befund und/oder Metastasennachweis

Statistische Auswertung mittels Varianzanalyse, χ^2 -Test, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests, multivariate Cox-Regressionsanalyse

Ergebnisse

Hochsignifikante Korrelation zwischen den Einteilungen nach Risikogruppen und nach Anteil positiver Biopsien ($p < 0,001$)

Nahezu vollständige Kreuzkorrelation von Variablen wie Alter, Tumorstadium, initialem PSA-Wert, Gleason-Score, Follow-up-Dauer, und Aktivität der Radionuklide zwischen den Einteilungen nach Risikogruppen und nach Anteil positiver Biopsien;

hierbei auch signifikante Unterschiede der Anzahl entnommener Biopsien sowohl zwischen den Risikogruppen als auch zwischen den Patientengruppen mit unterschiedlichen Anteilen positiver Biopsie-Proben

5Jahres-NED:	für alle ausgewerteten 255 Patienten: 92,5%		
	für niedriges Risiko (n=90):	mittleres Risiko (n=104):	hohes Risiko (n=61):
	95,8%	98,1%	79,4% (p=0,001)
Biopsie positiv	$< 34\%$ (n=123):	34 – 50% (n=64):	$> 50\%$ (n=68):
	96,6%	92,9%	84,8% (p=0,017)

Kein signifikanter Zusammenhang des 5-Jahres-NED mit dem Anteil positiver Biopsie-Proben bei Berücksichtigung der Stratifikation nach Risikogruppen
Signifikante Prädiktion des PSA-Rezidivs für alle Patienten in multivariater Analyse mittels: initialem PSA-Wert, Gleason-Score,
jedoch nicht mittels: Risikogruppe, Anzahl positiver Biopsien oder Tumorstadium
Signifikante Prädiktion des PSA-Rezidivs für Risikogruppen in multivariater Analyse mittels: Gleason-Score für mittleres Risiko, initialem PSA-Wert für hohes Risiko; (keine Prädiktor-Variable für niedriges Risiko)
Signifikante Prädiktion des NED für Patientengruppen mit unterschiedlichen Anteilen positiver Biopsie-Proben in Kaplan-Meier-Analyse nur mittels Tumorstadium T2a mit längerer Überlebenszeit bei weniger positiven Biopsien

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass eine zusätzliche Berücksichtigung des Anteils positiver Biopsie-Proben die Prädiktion des 5-Jahres-NED für nicht antiandrogen behandelte PBT-Patienten mit einer Einteilung nach niedrigem, mittlerem und hohem Risiko nicht verbessert.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Auffassung der Arbeitsgruppe muss bei der Bewertung der Ergebnisse dieser retrospektiven extendierten Fallserie zu dieser speziellen Fragestellung neben einer möglicherweise nicht ausreichenden Fallzahl berücksichtigt werden, dass bei dieser retrospektiven Beobachtungsstudie die Biopsie-Entnahme offenbar nicht standardisiert erfolgte und sich bei der statistischen Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Eingruppierung nach Anteil positiver Biopsie-Proben und der Anzahl der entnommenen Biopsie-Proben zeigte; ein sich daraus ergebender Bias kann nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurden mehr als 50% der Patienten auch mit EBRT behandelt; Ergebnismitteilungen für eine Mono-PBT ohne EBRT fehlen jedoch.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuine Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Anderson RL, Smeiles BJ, et al.
The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002j** Nov;54(4):1055-62.

Fragestellung

Retrospektive monozentrische US-amerikanischen Studie zur transperinealen PBT zur Abklärung, welche (postimplantatorisch gemessenen) dosimetrischen Parameter das mittels Selbstbeurteilungs-Fragebogen erhobene Vorliegen einer erektilen Dysfunktion am besten präzisieren würden; im Sinne eines Fall-Kontroll-Ansatzes mit Matching von Patienten; untersucht wurden die Strahlendosen D25, D50, D70, D75, D90 und D95 (niedrigste Dosen, welche jeweils den angegebenen %-Anteil des Zielvolumens abdecken)

Indikation und Patientencharakteristik

2 x 30 gematchte (Kriterium: erektile Dysfunktion vs. keine erektile Dysfunktion), zuvor offenbar konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T2b, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Wert nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierte Auswahl der Pat. aus retrospektiv gewonnenen Daten, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich
Jeweils 30 Pat. mit PBT mit ¹²⁵I (145 Gy) oder ¹⁰³Pd (115 Gy) ohne zusätzliche externe Strahlentherapie (EBRT); davon bei 17 Pat. neoadjuvante antiandrogene Hormontherapie (9 mit und 8 ohne Impotenz; Behandlungsdauer 3,5 bzw. 4 Monate im Mittel bzw. Median); Potente Pat.: 28 Pat. mit ¹²⁵I, 2 Pat. mit ¹⁰³Pd; impotente Pat.: 26 Pat. mit ¹²⁵I, 4 Pat. mit ¹⁰³Pd;
Matching nach Follow-up, initialem PSA-Wert, Gleason-Score, Therapie-Procedure, erektile Funktion vor Implantation;
Pat. vergleichbar nach Follow-up, Gleason-Score, PSA und Volumen des Bulbus penis; signifikante Unterschiede bzgl. Alter, Prostata-Volumen und Prostata-CT-Volumen mit jeweils geringeren Werten für potente Pat. als Hinweis für Strukturheterogenität trotz Matching
Nachbeobachtungsdauer der Pat.(gruppen): im Mittel 48,3 Monate bzw. im Median 48 Monate mit bzw. ohne Impotenz;
Selbstbeurteilungs-Fragebogen: International Index of Erectile Function (IIEF) Questionnaire: 5 Fragen mit Maximal-Score von 25 Punkten
Postimplantatorische Strahlendosisparameter an Bulbus penis bzw. proximalen Crura gemessen an Tag 0, erhoben mit Hilfe von CT in 0,5 cm- bzw. 1,0 cm-Schichten; Messung von D25 – D95; darüberhinaus von V100, V150 und V200
Statistische Auswertung mittels t-Test für unabhängige bzw. gepaarte Stichproben, Korrelationsanalyse non-parametrisch mittels Spearman-Koeffizient; multivariate Analyse einschl. schrittweise linearer [?!] Regression; mit Signifikanzniveau alpha = 0,05 ohne Adjustierung

Ergebnisse

Erektile Dysfunktion: statistisch signifikant höhere Strahlendosen D25, D50, D70, D75, D90 und D95 (um Faktor von ca. 1,5 bis 3) für Bulbus penis und proximale Crura penis bei impotenten Pat. bei vergleichbaren Prostata-Werten für D90, V100, V150 und V200; Signifikante Prädiktion des Auftretens einer erektilen Dysfunktion mittels: D50 für Bulbus penis, Prostata-Volumen (ohne Unterschied bzgl. Ödem zwischen den Gruppen), Alter des Pat. (bei Korrelation des Alters mit dosimetrischen Parametern für Bulbus penis bzw. proximale Crura)

Deskriptive Cut-offs mit Angabe von %-Werten zur Diskrimination: D25 und D50 für Bulbus penis bzw. proximale Crura penis ohne Angabe von Sensitivität, Spezifität, prädiktiver Werte oder ROC-Analyse

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass postimplantatorisch mittels CT-basierter Dosimetrie gemessene Strahlendosis proximaler Penisregionen eine PBT-induzierte erektile Dysfunktion vorhersagen können. Für den Bulbus penis sollten die D50 bzw. D25 unter 40% bzw. 60% liegen, bzgl. der proximalen Crura sollten die D50 bzw. die D25 unter 40% bzw. 28% liegen, um die Potenz zu erhalten.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe handelt es sich um eine wichtige Untersuchung zur Qualitätssicherung, auch hinsichtlich der Kontrollbedürftigkeit derartiger Dosisparameter in vergleichenden Evaluationsstudien. Die Studie leidet jedoch daran, dass wesentliche Patientencharakteristika, welche Ziel- und intervenierende Variablen beeinflussen könnten (wie z.B. Alter), zwischen den Gruppen unterschiedlich waren. Testgütecharakteristika und insbesondere positive oder negative prädiktive Werte für die vorgeschlagenen D50- bzw. D25-Schwellenwerte werden nicht angegeben und müssten ohnehin prospektiv validiert werden.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E.
Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys **2004a** Mar;58(4):1056-62

Fragestellung

Retrospektive monozentrische US-amerikanischen Studie zur Abklärung der Frage, ob Rauchen das Therapieergebnis bei PBT beeinflussen kann.

Indikation und Patientencharakteristik

582 konsekutive Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T3a NxM0, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Werte nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 09/2000; Follow-up-Zeitraum insgesamt 54,3 Monate im Mittel bzw. 54,5 Monate im Median

Patientengruppen: Nichtraucher: 178 Pat. (30,6%); frühere Raucher: 306 Pat. (52,6%), derzeitige Raucher: 98 Pat. (16,8%);

antiandrogene Hormontherapie bei 234 von 582 Pat.;

Einteilung nach Gleason-Score, initialem PSA-Wert und Tumorstadium in drei

Risikogruppen

keine Gruppenunterschiede bzgl. klinischem Tumor-Stadium, Gleason-Einstufung, PSA-Wert vor Behandlung, Prostata-Volumen, Planungs-Volumen, V100, V150, V200, D90,

Risikogruppe, Radioisotop-Auswahl und Follow-up-Dauer sowie bzgl. EBRT oder adjuvanter antiandrogener Hormontherapie, wohl aber bzgl. Alter: derzeitige Raucher waren signifikant

im Schnitt um ca. 2 Jahre jünger: insgesamt im Mittel 66,9 Jahre, bei Rauchern 65,1 Jahre, bei Nichtrauchern 67,8 Jahre und bei früheren Rauchern 68,3 Jahre

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Auswahl der Pat. aus retrospektiv gewonnenen Daten, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

182 Pat. mit PBT mit ¹²⁵I (145 Gy) und 78 Pat. mit ¹⁰³Pd (125 Gy) bzw. bei zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT bei 322 der 582 Pat.) 51 Pat. mit PBT mit ¹²⁵I (110 Gy) und 271 Pat. mit ¹⁰³Pd (90 Gy),

wobei im Durchschnitt ca. 40% der Seeds periprostatisch abgelegt wurden;

Erhebungsmethodik zum Raucher-Status nicht ersichtlich, mit nur grober kategorialer

Einteilung dieses Merkmals

bNED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien

Statistische Auswertung uni- und multivariat mit ANOVA mit Tukey-Post hoc-Analyse, χ^2 -Test, Cox Proportional Hazards-Regressionsanalyse, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests

Ergebnisse

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. bNED-Raten nach 7 Jahren: bei Rauchern 91,6%, bei Nichtrauchern 96,2%, bei früheren Rauchern 95,6% ($p=0,126$)

bei früheren und derzeitigen Rauchern höheres Mortalitätsrisiko bzgl. nicht auf Prostatakarzinom bezogener Todesursachen als bei Nichtrauchern

bei Stratifikation nach Risikogruppe und vorheriger antiandrogener Hormontherapie bei antiandrogen unvorbehandelten Hochrisiko-Patienten relativ niedrige 7Jahres-bNED-Raten bei derzeitigen Rauchern (66,7%) vs. Nichtraucher (85,7%) oder frühere Raucher (82,2%) ($p=0,233$)

kein Zusammenhang zwischen Raucher-Status und Risikogruppe, Radioisotop-Auswahl, EBRT, oder antiandrogener Hormontherapie

Signifikante Prädiktion des bNED mittels: initialem PSA-Wert, Gleason-Score, Risikogruppe, Durchführung einer antiandrogenen Hormontherapie

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass bei Rauchern das PSA-anstiegsfreie Intervall nicht signifikant verkürzt sei; jedoch zeige sich ein entsprechender Trend mit niedrigeren Überlebenszeitraten bei Rauchern. Der Raucher-Status wies keinen Zusammenhang mit der Risikoeinstufung oder dem Behandlungsvorgehen auf.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Auffassung der Arbeitsgruppe muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass der Raucher-Status nur grob und nicht quantitativ – weder aktuell noch für frühere Jahre – erhoben wurde, dass keine stratifizierte Analyse bzgl. derjenigen Patienten erfolgte, welche nur mit einer PBT behandelt wurden, dass sich bzgl. nicht auf Prostatakarzinom bezogener Todesursachen unterschiedliche Mortalitätsraten zeigten, dass das Alter zwischen den Gruppen unterschiedlich war etc.. Mögliche Effekte des Raucher-Status auf Nebenwirkungs- bzw. Morbiditätsvariablen wurden nicht erhoben.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E.

Prognostic significance of percent positive biopsies in clinically organ-confined prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external-beam radiation. The cancer journal **2004d** Jan;10(1):54-60

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanische Beobachtungsstudie zur Bedeutung der Anzahl positiver Biopsie-Proben hinsichtlich der Wirksamkeit einer PBT anhand der 7-Jahres-Raten der PSA-anstiegsfreien Überlebenszeit bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ohne antiandrogene Vorbehandlung

Indikation und Patientencharakteristik

413 Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T2b NxM0, Bereiche für Gleason-Score und initiale PSA-Werte nicht ersichtlich bei Angabe jeweils von Mittelwerten und SD; behandelt im Zeitraum 04/1995 - 06/2001; Alter: im Median 66,9 Jahre (45 – 81); Follow-up-Zeitraum nach Implantation 51,6 Monate im Median (24 - 99); im Mittel $54,1 \pm 21,6$ Monate

Einteilung der Patienten in 3 Risikogruppen:

- a) niedrig: Stadium T1c/T2a, Gleason-Score ≤ 6 , PSA vor Behandlung ≤ 10 ng/ml;
- b) mittel: bei einem der o.g. Merkmale höhere Gradierung;
- c) hoch: bei 2 oder mehr der o.g. Merkmale höhere Gradierung

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Keine Randomisierung, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

TRUS-gesteuerte PBT mit periprostatischer Ablage der Seeds in ca. 35 - 40% pro Pat. von den 413 ausgewerteten Pat. erhielten 152 Pat. ^{125}I (145 Gy; 110 Gy bei Kombination mit EBRT) und 261 Pat. ^{103}Pd (125 Gy; 90 Gy bei Kombination mit EBRT); 216 der 413 Pat. erhielten eine EBRT mit 45 Gy ;

Biopsie-Entnahme – soweit ersichtlich – nicht standardisiert, zufällige Entnahme ("random sampling") aus der gesamten Drüse; Anzahl der Biopsie-Proben je Patient: im Mittel $6,8 \pm 2,0$; im Median 6 (4 – 14)

Einteilung bzgl. positiver Biopsie-Proben: a) $< 34\%$; b) 34 – 50%; c) $> 50\%$;

NED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Konsensuskriterien und/oder positiver DRU-Befund und/oder Metastasennachweis

Statistische Auswertung mittels ANOVA, Scheffé-Test, χ^2 -Test, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests, multivariate Cox-Regressionsanalyse

Ergebnisse

Signifikante Unterschiede der Anzahl entnommener Biopsien in den Risikogruppen, keine Angaben hierzu bzgl. der Patientengruppen mit unterschiedlichen Anteilen positiver Biopsie-Proben

7-Jahres-NED:	für niedriges Risiko (n=162):	mittleres Risiko (n=180):	hohes Risiko (n=71):
	96,7%	98,9%	83,0% (p<0,001)
Biopsie positiv	< 34% (n nicht angegeben):	34 – 50% (n n.a.):	> 50% (n n.a.):
	99,4%	94,3%	89,2% (p=0,02)

Kein signifikanter Zusammenhang des 7-Jahres-NED mit dem Anteil positiver Biopsie-Proben bei Berücksichtigung der Stratifikation nach Risikogruppen (bei niedrigem und mittlerem Risiko grenzwertiger Trend mit jeweils $p=0,105$)

Bei 168 Pat. mit T1c-T2b, Gleason-Score ≥ 7 und PSA ≤ 10 ng/ml: ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang des 7-Jahres-NED mit dem Anteil positiver Biopsie-Proben ($p=0,111$)

Signifikante Prädiktion des NED für alle Patienten in multivariater Cox-Regressionsanalyse mittels:

initialem PSA-Wert: RR 1,169 ($p=0,004$),

Anteil positiver Biopsie-Proben: RR 1,019 ($p<0,001$)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass der Anteil positiver Biopsie-Proben einen signifikanten Prädiktor für das 7-Jahres-NED für nicht antiandrogen behandelte Patienten darstellt, wenngleich diesbezüglich die absolute Differenz nur klein ist.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Auffassung der Arbeitsgruppe muss bei der Bewertung dieser extendierten retrospektiven Fallserie, einer Nachfolgepublikation zur Studie derselben Autorengruppe aus dem Jahr 2002, berücksichtigt werden, dass bei dieser Studie die Biopsie-Entnahme offenbar nicht standardisiert erfolgte und ein sich daraus ergebender Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Außerdem wurden mehr als 50% der Patienten auch mit EBRT behandelt. Bei der univariaten Analyse fand sich ein statistischer Trend für EBRT als möglichen Wirkfaktor, nicht jedoch bei der multivariaten Auswertung. Ergebnismitteilungen für eine Mono-PBT fehlen.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, et al.
PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant.
Urology 2004 Jan;63(1):110-3

Fragestellung

Retrospektive monozentrische US-amerikanischen Studie zur Bedeutung eines kurzzeitigen PSA-Anstiegs (PSA bounce) nach transperinealer PBT im Hinblick auf klinische und dosimetrische Variablen sowie bzgl. der potentiellen Vorhersagekraft desselben für die PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit

Indikation und Patientencharakteristik

522 konsekutive Patienten, davon 295 Pat. mit mindestens zweijährigem Follow-up (nur diese wurden ausgewertet), mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1a bis T2c NxM0, Gleason-Score-Bereich: 0 – 8, wobei 87% der Patienten einen Gleason-Score ≤ 6 aufwiesen; Bereich für initiale PSA-Werte nicht ersichtlich, wobei 10% der Patienten einen initialen PSA-Wert > 10 ng/ml aufwiesen.
behandelt im Zeitraum 09/1996 - 04/2002; Alter: bei 71,2 % der Pat. ≥ 65 Jahre;
Follow-up-Zeitraum nach Implantation 38 Monate im Median (24 - 68);
keine Einteilung der Patienten in Risikogruppen mittels Kombination prognostischer Variablen

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Keine Randomisierung, verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

TRUS-gesteuerte PBT

Alle 295 Pat. mit PBT mit ^{125}I (144 Gy) ohne zusätzliche externe Strahlentherapie;

Median-Werte für D90: 130,8 Gy; V100: 84,6 Gy; V150: 36,6 Gy

bei 184 Pat. (62,4%) begleitende neoadjuvante antiandrogene Therapie über 6 Monate mit LHRH-Agonist;

PSA bounce: definiert als Anstieg von $\geq 0,2$ ng/ml über PSA-Nadir im Verlauf nach Seed-Implantation mit nachfolgendem Absinken auf oder unter den PSA-Nadir im Verlauf

bNED: PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Konsensuskriterien, mit PSA-Messung zumindest alle 6 Monate

Statistische Auswertung univariat bzw. multivariat mittels logistischer Regression, und Log-Rank-Tests, sowie Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen

Ergebnisse

PSA bounce bei 82 (28%) von 295 Pat. mit medianem Anstieg um 0,5 ng/ml (0,2 – 4,1) ohne Unterschied bzgl. neoadjuvanter antiandrogener Therapie; nach im Median 19,4 Monaten (8 – 40,8); bei 9 dieser Pat. mit PSA bounce wurde zunächst PSA-Rezidiv nach ASTRO angenommen

Höhere bNED-Rate bei Pat. mit PSA bounce (100%) gegenüber Pat. ohne PSA bounce (92%; $p = 0,018$), wobei PSA bounce besseres bNED prädiziert (stratifizierter Log-Rank-Test; $p = 0,037$)

Signifikante Assoziation des PSA bounce univariat mit: Alter ≤ 65 Jahre: OR 0,35 [0,12; 0,61] und initialem PSA-Wert: OR 0,90 [0,81; 1,00];

nicht jedoch mit Gleason-Score, Durchführung einer antiandrogenen Hormontherapie, sowie Strahlendosis-Variablen

Signifikante Assoziation des PSA bounce multivariat nur mit: Alter ≤ 65 Jahre: OR 0,37 [0,22; 0,64], nicht mehr jedoch mit initialem PSA-Wert: OR 0,91 [0,82; 1,02]; Signifikante Prädiktion des PSA bounce univariat nur mittels: D90: RR 0,97 [0,95; 0,99] sowie V100: RR 0,95 [0,93; 0,98],

nicht jedoch mittels Alter, initialem PSA-Wert, Gleason-Score, Durchführung einer antiandrogenen Hormontherapie, oder anderen Strahlendosis-Variablen

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass nach PBT bei einem kurzzeitigen PSA-Anstieg i.S.e. PSA bounce keine sofortige weitergehende Behandlung nötig ist, wenn der PSA-Anstieg nicht über den initialen PSA-Wert hinausgeht.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Auffassung der Arbeitsgruppe muss bei der Bewertung der Ergebnisse die noch vergleichsweise geringe Anzahl der Patienten mit PSA bounce bzw. die relativ kurze Follow-up-Dauer berücksichtigt werden, außerdem wurde keine Risikogruppierung anhand einer Kombination prognostischer Variablen vorgenommen.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Potters L, Cao Y, Calugaru E, Torre T, Fearn P, Wang XH.

A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2001a** Jul 1;50(3):605-14

Fragestellung

Prospektive monozentrische US-amerikanischen Studie zur transperinealen PBT zur Abklärung, welche (postimplantatorisch gemessenen) dosimetrischen Parameter das bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) im Sinne eines Cut-offs am besten präzisieren würden; untersucht wurden die Strahlendosen D90 bzw. D100 (niedrigste Dosis, welche 90% bzw. 100% des Zielvolumens abdecken) und V100 bzw. V150 (prozentualer Anteil des Zielvolumens innerhalb der 100% bzw. 150% Isodosislinien).

Indikation und Patientencharakteristik

719 konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1a bis T2b, Gleason-Score 2 - 9 (ca. 62% \leq 6), PSA 1,1 - 112 ng/ml (Median 8,0; Mittelwert 9,7); behandelt im Zeitraum 04/1995 - 10/1999

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierung oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich

PBT mit ^{125}I (144 Gy; 118 Pat.; bei vorheriger EBRT: 104 Gy) oder ^{103}Pd (120 Gy; 601 Pat.; bei vorheriger EBRT: 90 Gy) sowie ggf. zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT) (199 Pat. (ca. 28%); 119 Pat.: 41,4 Gy; 80 Pat.: 45,0 Gy; in 1,8 Gy-Fraktionen 4 Wochen vor PBT) und/oder antiandrogener HT (250 Pat. (ca. 35%));

mit Nachbeobachtung über im Median 30 Monate (7 bis 71 Monate).

Transrektaler Ultraschall (TRUS) 3 - 6 Wochen vor PBT; CT-Scan zur Erstellung dreidimensionaler Dosisverteilungskurven 1,6 - 6,5 Wochen (Median: 3,1 Wochen) nach PBT.

Follow-up-Intervalle 3 - 4 Monate über 2 Jahre, danach 6 - 8 Monate.

PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien mit 2 Modifikationen: bei drei PSA-Werten über Nadir ohne nochmaligen Abfall Annahme eines Rückfalls auch bei nicht-konsekutivem Anstieg; bei einmaligem PSA-Anstieg bei letztem Follow-up-Termin Annahme des vorherigen PSA-Wertes.

Statistische Auswertung mit (logistischer) Regression, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Chi^2 -Test und multivariate Cox-Reggressionsanalyse.

Ergebnisse

Therapieversagen: bei 45 Pat. PSA-Rückfall; bei 1 Pat. klinischer Rückfall; bei 5 Pat. zusätzliche antiandrogene HT nötig; bei 2 Pat. Prostatektomie nötig; keine krankheitsbedingten Todesfälle

4-Jahres-bNED: 89,5%

Signifikante Diskrimination bzgl. Strahlendosis-bNED-Beziehung nur mittels D90 möglich: mit Cut-off von 90% der vorgesehenen Dosis; $\text{D90} \geq 90\%$: 4-Jahres-bNED 92,4%; $\text{D90} < 90\%$: 4-Jahres-bNED 80,4% ($p = 0,001$).

Keine Diskrimination mittels Cut-offs für D100 oder V100

Prädiktion des 4-Jahres-bNED mittels D90 auch bei Stratifikation bzgl. verwendetem Radionuklid in Seeds: ^{125}I ($p = 0,04$); ^{103}Pd ($p = 0,01$); PBT-Monotherapie ($p = 0,001$), vorheriger AD ($p = 0,005$), und PBT ohne vorherige AD ($p = 0,001$); nicht jedoch bzgl. PBT plus EBRT ($p = 0,15$).

Unabhängige Prädiktoren für bNED in Cox-Regression: Gleason-Score ($p = 0,0001$); PSA-Wert vor Behandlung ($p = 0,0003$); D90 ($p = 0,003$); T-Stadium ($p = 0,01$); nicht jedoch: EBRT-Zusatztherapie, Art des Radionuklid-Isotops, Alter

Prädiktion für eine $\text{D90} < 90\%$: CT/TRUS-Verhältnis $> 1,5$ ($p = 0,02$); nicht jedoch: EBRT-Zusatztherapie, Art des Radionuklid-Isotops, Aktivität der ^{125}I - oder ^{103}Pd -Seeds, Prostatagröße

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren bestätigen die Ergebnisse die Empfehlungen der American Brachytherapy Society, postimplantatorisch eine CT-basierte Dosimetrie durchzuführen. Mittels der D90-Dosis lässt sich das bNED-Outcome über verschiedene Brachytherapie-Modifikationen hinweg präzisieren.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe handelt es sich um eine wichtige Untersuchung zur Qualitätssicherung - auch hinsichtlich der Kontrollbedürftigkeit eines Dosisparameters wie D90 in vergleichenden Evaluationsstudien -, welche die Bedeutung einer Mindest-Strahlendosis zur Abdeckung des Prostatazielvolumens für das Therapieergebnis unterstreicht und dadurch auch indirekte Schlussfolgerungen bzgl. der Wirksamkeit des Behandlungsverfahrens gestattet. Interessant wären zusätzliche Angaben zu Gleason-Scores, PSA-Werten und T-Stadien getrennt hinsichtlich der Vergleichbarkeit der PBT und PBT plus EBRT-Gruppen sowie eine weitere Differenzierung des D90-Diskriminationskriteriums bzgl. des Gleason-Scores (z.B. Gleason-Score ≤ 6) und des PSA-Werts (z.B. PSA-Wert ≤ 10 ng/ml) gewesen.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung und einer randomisierten Patientenallokation erlaubt diese Studie zwar keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT, lässt jedoch eine bessere Wirksamkeit einer D90 $\geq 90\%$ vermuten und gestattet damit einen indirekten Hinweis auf die klinische Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Potters L, Fearn P, Kattan MW.

External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* **2002b**;1(1):36-41

Fragestellung

Retrospektive monozentrische US-amerikanischen Kohortensstudie zur PBT zur Klärung der Frage, ob eine zusätzliche externer Strahlentherapie (EBRT) und/oder eine neoadjuvante antiandrogene HT gegenüber einer alleinigen PBT Vorteile bzgl. des bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) aufweisen

Indikation und Patientencharakteristik

1476 konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T2b, Gleason-Score 2 - 8, PSA 0,2 - 112 ng/ml; mit Prostata-Volumen \leq 60 ml; behandelt im Zeitraum 09/1992 - 09/2000

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierung oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich; Entscheidung für bestimmte Therapieoption erfolgte aufgrund von Patientenpräferenz und Kriterien der American Brachytherapy Society

"Mono"-PBT mit ^{125}I bei 284 Pat. (144 Gy; 245 Pat.; bei vorheriger EBRT: 108 Gy; 39 Pat.)

oder ^{103}Pd bei 1013 Pat. (140 Gy; 771 Pat.; bei vorheriger EBRT: 105 Gy; 242 Pat.) sowie

ggf. zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT) (281 Pat.; 41,4 Gy oder 45,0 Gy)

und/oder antiandrogener HT (324 Pat.) über im Mittel 4,1 Monate (2 - 10 Monate);

signifikante Strukturheterogenität der "Mono"-PBT- vs. PBT plus EBRT-Gruppen bzgl. Radionuklid-Isotop (^{125}I häufiger bei "Mono"-PBT), antiandrogene HT (seltener bei "Mono"-PBT), T-Stadium (im Schnitt niedriger bei "Mono"-PBT), Gleason-Score (im Schnitt höher bei "Mono"-PBT) und PSA-Wert vor Behandlung (niedriger bei "Mono"-PBT).

mit Nachbeobachtung über im Median 34,7 Monate (6 bis 91 Monate).

Transrektaler Ultraschall (TRUS) vor PBT; CT-Scan zur Erstellung dreidimensionaler Dosis-

verteilungskurven nach PBT ab 1994 bei 829 Pat.. Follow-up-Intervalle nicht spezifiziert

PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien mit 2 Modifikationen: bei drei PSA-Werten über Nadir ohne nochmaligen Abfall Annahme eines Rückfalls auch bei nicht-konsekutivem Anstieg; bei einmaligem PSA-Anstieg bei letztem Follow-up-Termin Annahme des vorherigen PSA-Wertes.

Statistische Auswertung mit Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Mann-Whitney-Test und multivariater Cox-Regressionsanalyse.

Ergebnisse

Ausschluss von 174 Pat. mit nur einem PSA-Wert PBT im Follow-up sowie 5 Pat. mit T1b-Stadium; daher 1297 Pat. in Analyse: "Mono"-PBT: 1016 Pat. (79%); PBT plus EBRT: 281 Pat. (21%)

Therapieversagen: bei 131 Pat. PSA-Rückfall; bei 4 Pat. klinischer Rückfall; bei 14 Pat. zusätzliche AD nötig; bei 2 Pat. Prostatektomie nötig; keine krankheitsbedingten Todesfälle
Überlebenszeitraten für beide Gruppen nach 6-Jahren: bNED: 83,2%; "overall survival": 97%; krankheitsfreies Überleben: 99%

Keine signifikante Überlegenheit bzgl. bNED in Cox-Regression von zusätzlicher EBRT gegenüber "Mono"-PBT bei Berücksichtigung von D90, bzgl. zusätzlicher NAAD Trend ($p = 0,086$) mit Hazard Ratio von 0,55 [95% KI: 0,30; 1,00]; mit D90, PSA-Wert vor Behandlung und Gleason-Score als Prädiktoren bzgl. bNED

(ohne Berücksichtigung von D90: Gleason-Score, PSA-Wert vor Behandlung, NAAD sowie trendmäßig zusätzliche EBRT ($p = 0,058$) als Prädiktoren)

keine Diskrimination bzgl. Strahlendosis-bNED-Beziehung durch D90 mit Cut-off von 90% bei PBT plus EBRT

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren legen diese Ergebnisse nahe, dass eine PBT mit zusätzlicher EBRT und/oder NAAD gegenüber einer "Mono"-PBT keinen therapeutischen Zusatznutzen aufweist.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe sind bei dieser retrospektiven Studie aufgrund des Studiendesigns und der trotz bzgl. zwischen den Gruppen ungleich verteilter prognostischer Variablen vorgenommenen Adjustierung in der statistischen Analyse gesicherte Schlussfolgerungen nicht möglich. Allerdings weist diese Studie auch auf die mögliche Bedeutung einer antiandrogenen HT für die Therapieergebnisse und damit auf die Kontrollbedürftigkeit dieser Variable in Evaluationsstudien hin.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuine Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Potters L, Huang D, Calugaru E, Fearn P, Lee L, Kattan MW.
Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology*
2003a Dec;62(6):1073-7

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanischen Studie zur transperinealen PBT zur Abklärung, welche krankheits- und behandlungsbezogenen Faktoren das bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) am besten präzisieren würden;
"Fortsetzung" und "Erweiterung" der Studie von Potters et al., *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 50:605-614 (2001)

Indikation und Patientencharakteristik

883 konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T2c, Gleason-Score 2 - 9 (ca. 68% \leq 6), behandelt im Zeitraum 11/1992 - 06/1998; Alter im Mittel 69,5 Jahre

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierung oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich;
bei Patienten mit PSA-Wert vor Behandlung > 10 ng/ml, Gleason-Score 7 - 10 oder klinischem Stadium T2b bzw. T2c wurde bevorzugt Kombination aus PBT und EBRT angeboten; bei Patienten mit Prostatavolumen > 60 ml wurde eine antiandrogene Therapie über 3 - 4 Monate durchgeführt

PBT mit ^{125}I (144 Gy; 164 Pat.; bei vorheriger EBRT: 108 Gy) oder ^{103}Pd (136 Gy; 719 Pat.; bei vorheriger EBRT: 102 Gy) sowie ggf. zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT) (242 Pat. (ca. 28%); 41,4 Gy bis 45,0 Gy; in 1,8 Gy-Fractionen in der Regel vor PBT) und/oder antiandrogener HT (283 Pat. (ca. 33%); andere Angabe: 329 Pat.); initialer PSA-Wert im Mittel 11,1 ng/ml (0,6-112)

mit Nachbeobachtung über im Mittel 55,5 Monate (3 bis 125 Monate).

Transrektaler Ultraschall (TRUS) vor PBT; CT-Scan zur Erstellung dreidimensionaler Dosisverteilungskurven ca. 3 Wochen nach PBT bei 750 Pat.. Follow-up-Intervalle 3 - 4 Monate über 2 Jahre, danach alle 6 Monate.

PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien mit 2 Modifikationen: bei drei PSA-Werten über Nadir ohne nochmaligen Abfall Annahme eines Rückfalls auch bei nicht-konsekutivem Anstieg; bei einmaligem PSA-Anstieg bei letztem Follow-up-Termin Annahme des vorherigen PSA-Wertes.

Statistische Auswertung multivariat mit Cox Proportional Hazards-Modell, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests

Ergebnisse

Therapieversagen angenommen bei PSA-Rückfall, klinischem Rückfall, zusätzlich nötiger Begleittherapie, oder krankheitsbedingtem Todesfall

"overall survival": 95%; krankheitsfreies Überleben: 99%; 10-Jahres-bNED: 79,1%

Prädiktion des 10-Jahres-bNED mittels	p-Wert	Hazard Ratio [95% KI]
D90	< 0,00001	0,961 [0,912; 0,998]
Gleason-Score	< 0,0001	1,627 [1,216; 2,371]
initialer PSA-Wert	0,003	1,107 [1,01; 1,04]
T-Stadium	0,044	kategoriale Variable

keine signifikante Prädiktion des 10-Jahres-bNED mittels zusätzlicher EBRT, vorheriger antiandrogener HT, Radionuklid-Isotop

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren lässt sich unter den Behandlungsfaktoren mittels der D90-Dosis das bNED-Outcome über verschiedene PBT-Modifikationen hinweg präzisieren, während

eine zusätzliche EBRT und/oder antiandrogene HT keinen signifikanten Einfluss haben. Zur Erzielung bestmöglicher Implantationsergebnisse sollten neuere Methoden wie Real-time-Dosimetrie angewandt werden.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe handelt es sich bei dieser offenbar prospektiven Studie um eine wichtige Untersuchung zur Qualitätssicherung - auch hinsichtlich der Kontrollbedürftigkeit eines Dosisparameters wie der D90 in vergleichenden Evaluationsstudien -, welche die Bedeutung einer Mindest-Strahlendosis zur Abdeckung des Prostatazielvolumens für das Therapieergebnis unterstreicht und dadurch auch indirekte Schlussfolgerungen bzgl. der Wirksamkeit des Behandlungsverfahrens gestattet. Mit einem Hazard Ratio von 0,961 scheint die Bedeutung der D90 für alle Patienten insgesamt begrenzt; Angaben zum Hazard Ratio für D90 für eine alleinige PBT fehlen leider. Interessant wären auch zusätzliche Angaben zu Gleason-Scores, PSA-Werten und T-Stadien getrennt hinsichtlich der Vergleichbarkeit der PBT und PBT plus EBRT-Gruppen sowie eine weitere Differenzierung des D90-Diskriminationskriteriums bzgl. des Gleason-Scores (z.B. Gleason-Score ≤ 6) und des PSA-Werts (z.B. PSA-Wert ≤ 10 ng/ml) gewesen. Es standen nur von 750 der 883 aufgenommenen Pat. Dosimetrie-Daten als Berechnungsgrundlage für die D90 zur Verfügung.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Potters L, Huang D, Fearn P, Kattan MW.

The effect of isotope selection on the prostate-specific antigen response in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* **2003c**;2(1):26-31

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanische Kohortenstudie zur PBT zur Klärung der Frage, ob zwischen den beiden Radionuklid-Isotopen ¹²⁵Iod oder ¹⁰³Palladium ein Unterschied bzgl. des bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) und des Erreichens des PSA-Nadirs von $\leq 1,0$ ng/ml besteht

Indikation und Patientencharakteristik

712 konsekutiv behandelte Patienten mit Prostatakarzinom; ausgeschlossen wurden Pat. mit zusätzlicher externer Strahlentherapie und/oder neoadjuvanter antihormoneller Therapie; eingeschlossen wurden 333 Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1b bis T2b, Gleason-Score 2 - 8, PSA 1,1 - 34 ng/ml (Mittelwert 7,8 ng/ml; Median 6,9 ng/ml); behandelt im Zeitraum 1997 - 1999

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierung oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich; Entscheidung für Wahl des Radionuklid-Isotops erfolgte nach Angabe der Autoren aufgrund des Prostata-Volumens: bei > 45 ccm: ¹²⁵I; bei ≤ 45 ccm: ¹⁰³Pd; jedoch lt. Tabelle Spannweite bzgl. Prostata-

Volumen: ¹²⁵I: 28 – 85 ccm, und ¹⁰³Pd: 10 – 51 ccm;

PBT mit ¹²⁵I (144 Gy; 48 Pat.) oder ¹⁰³Pd (136 Gy; 285 Pat.);

signifikante Strukturheterogenität der beiden Gruppen bzgl. Gleason-Score (unterschiedliche Verteilung, bei ¹²⁵I im Schnitt relativ mehr Gleason-Score 6, weniger Gleason-Score 7), kein Unterschied bzgl. PSA-Wert vor Behandlung, T-Stadium, Alter, Follow-up-Dauer, Anzahl der PSA-Bestimmungen und auch nicht bzgl. Prostata-Volumen [!]: ¹²⁵I (Mittelwert: 43,9 ccm (28 - 85)); ¹⁰³Pd (Mittelwert: 34,4 ccm (10 - 51); $p = 0,197$);

mit Nachbeobachtung über im Median 36,3 Monate (3 bis 66 Monate).

Transrektaler Ultraschall (TRUS) vor PBT; CT-Scan zur Erstellung dreidimensionaler Dosisverteilungskurven nach PBT; Follow-up-Intervalle alle 6 Wochen für 1 Jahr, danach alle 6 Monate

PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien mit 2 Modifikationen: bei drei PSA-Werten über Nadir ohne nochmaligen Abfall Annahme eines Rückfalls auch bei nicht-konsekutivem Anstieg; bei einmaligem PSA-Anstieg bei letztem Follow-up-Termin Annahme des vorherigen PSA-Wertes.

Statistische Auswertung mit Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, Log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse; uni- und multivariate Analyse durch Cox Proportional Hazard-Modell.

Ergebnisse

insgesamt 4-Jahres-bNED: 86,8%

Keine signifikanten Unterschiede bzgl. bNED-Überlebenszeitkurven zwischen den beiden Radionuklid-Isotopen ($p = 0,438$); Kurve für ¹⁰³Pd-PBT liegt über der für ¹²⁵I-PBT

Radionuklid-Wahl ist kein Prädiktor für bNED in Cox-Regression ($p = 0,131$); Gleason-Score und PSA-Wert vor Behandlung sind signifikante Prädiktoren für bNED, Tumor-Stadium nicht Zeit bis Erreichen des PSA-Nadirs von $\leq 1,0$ ng/ml: insgesamt 14,2 Wochen; für ¹⁰³Pd-PBT: 10,2 Wochen, für ¹²⁵I-PBT: 22,4 Wochen ($p = 0,014$); bis dahin "gelieferte" Strahlendosis in Prozent der vorgesehenen: ¹⁰³Pd-PBT: 94,1%, für ¹²⁵I-PBT: 83,6% ($p = 0,086$)

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren legen diese Ergebnisse nahe, dass die Wahl des Radionuklid-Isotops für eine PBT bzgl. des durch bNED charakterisierten therapeutischen Nutzens keine Rolle spielt.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe sind aufgrund des Studiendesigns und der trotz bzgl. zwischen den Gruppen ungleich verteilter prognostischer Variablen vorgenommenen Adjustierung in der statistischen Analyse gesicherte Schlussfolgerungen nicht möglich. Angaben zur bNED finden sich nur im Abstract.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Potters L, Purrazzella R, Brustein S, Fearn P, Huang D, Leibel SA, et al.
The prognostic significance of Gleason Grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003d** Jul;56(3):749-54.

Fragestellung

Monozentrische US-amerikanischen Studie zur PBT zur Abklärung, welche prognostische Bedeutung der Gleason-Einstufung 3+4 vs. 4+3 bzgl. des bNED (PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit) zukommt

Indikation und Patientencharakteristik

1029 konsekutiv behandelte Patienten mit Adenokarzinom der Prostata der Stadien T1c bis T2b, Gleason-Score 3+3 (614 Pat.; 59,7%), 3+4 (208 Pat.; 20,2%), 4+3 (150 Pat.; 14,6%) und 4+4 (57 Pat.; 5,5%), behandelt im Zeitraum 01/1993 - 12/1999

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Randomisierung oder verblindete Datenerhebung nicht ersichtlich;
bei Patienten mit PSA-Wert vor Behandlung > 10 ng/ml, Gleason-Score 7 - 10 oder klinischem Stadium T2b bzw. T2c wurde bevorzugt Kombination aus PBT und EBRT angeboten;
bei Patienten mit Prostatavolumen > 60 ml wurde eine neoadjuvante antiandrogene Therapie über 3 - 4 Monate durchgeführt
PBT mit ¹²⁵I bei 147 Pat. (144 Gy; bei vorheriger EBRT: 110 Gy) oder ¹⁰³Pd bei 882 Pat. (140 Gy; bei vorheriger EBRT: 105 Gy) sowie ggf. zusätzlicher externer Strahlentherapie (EBRT) (254 Pat. (ca. 25%); 41,4 Gy oder 45,0 Gy; in 1,8 Gy-Fraktionen in der Regel vor PBT) und/oder neoadjuvanter antiandrogener HT (315 Pat. (ca. 29%)); initialer PSA-Wert im Median 8,6 ng/ml (0,17-112)
mit Nachbeobachtung über im Mittel 46,1 Monate (3,4 bis 108,6 Monate).
Transrektaler Ultraschall (TRUS) vor PBT; CT-Scan zur Erstellung dreidimensionaler Dosisverteilungskurven nach PBT; Follow-up-Intervalle 3 - 4 Monate über 2 Jahre, danach alle 6 Monate.
PSA-Rückfall definiert über ASTRO-Kriterien mit 2 Modifikationen: bei drei PSA-Werten über Nadir ohne nochmaligen Abfall Annahme eines Rückfalls auch bei nicht-konsekutivem Anstieg; bei einmaligem PSA-Anstieg bei letztem Follow-up-Termin Annahme des vorherigen PSA-Wertes.
Statistische Auswertung multivariat mit Cox Proportional Hazards-Modell, Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven, und Log-Rank-Tests

Ergebnisse

insgesamt: 5-Jahres-bNED: 78,2%; 7-Jahres-bNED: 76,2%
7-Jahres-bNED für Gleason 3+3: 81,8%; für Gleason 3+4: 78,4%;
für Gleason 4+3: 56,7%; für Gleason 4+4: 50,7% (p < 0,0001)
Signifikanter Unterschied zwischen Gleason 3+4 vs. Gleason 4+3 im Log-Rank-Test (p = 0,0001), nicht jedoch zwischen Gleason 3+3 vs. 3+4 bzw. Gleason 4+3 vs. 4+4

Prädiktion des 7-Jahres-bNED mittels	p-Wert	Risk Ratio [95% KI]
D90%	< 0,00001	0,968 [0,957; 0,980]
initialer PSA-Wert	0,001	1,023 [1,009; 1,037]
T-Stadium	0,003	kategoriale Kovariate

sowie

Gleason-Einteilung 3 + 4	< 0,00001	kategoriale Kovariate
Gleason 3+4 vs. 3+3	0,113	
Gleason 3+4 vs. 4+3	0,001	
Gleason 3+4 vs. 4+4	0,000	

keine signifikante Prädiktion des 7-Jahres-bNED mittels zusätzlicher EBRT oder vorheriger antiandrogener HT

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Nach Ansicht der Autoren konnte gezeigt werden, dass der Gleason-Summenscore von 7 eine heterogene Patientengruppe umfasst, weswegen zwischen den Gleason-Scores 3+4 und 4+3 differenziert werden müsse.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Nach der Bewertung der Arbeitsgruppe handelt es sich bei dieser offensichtlich retrospektiven Studie um eine wichtige Untersuchung zur prognostischen Wertigkeit des Gleason-Scores - auch hinsichtlich der Kontrollbedürftigkeit dieses Parameters in vergleichenden Evaluationsstudien.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

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** Jun;3(3):250-7

Fragestellung

retrospektiver Vergleich der Wirksamkeit von PBT und RP als Beratungsgrundlage für Ärzte im Rahmen der Patientenberatung/-aufklärung

Indikation und Patientencharakteristik

1117 Brachytherapiepatienten und 282 Prostatektomiepatienten im Zeitraum 1.1993-2002 in einer Institution ((Urology Health Center, USA); 869 Brachytherapiepatienten mit ausreichend Daten bzw. Stage A-B, 208 Prostatektomiepatienten für Analyse hier berücksichtigt; Brachytherapiegruppe (n=869): Durchschnittsalter 72,3 (48-93), durchschnittl. iPSA 7,2 ng/ml (0-93), 528 Pat. mit low-risk, 278 mit intermediare-risk und 59 mit high-risk, 198 Pat. mit Stage A, 671 mit Stage B, ca. die Hälfte (435 Pat.) mit Hormonbehandlung (3 Monate vor bis 2 Monate nach Seedimplantation) zwecks Volumenreduktion und teilweise bei high-risk; Prostatektomiegruppe (n=208): Durchschnittsalter 63,6 (28-79), durchschnittl. iPSA 6,8 ng/ml (0-61), 117 Pat. mit low-risk, 74 mit intermediate-risk und 17 mit high-risk, 18 Pat. mit Stage A, 190 mit Stage B, kein Pat. mit Hormontherapie; Risikogruppen: low-risk (PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score < 7), intermediate risk (PSA > 10 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 7) und high risk (PSA > 10 ng/ml und Gleason-Score ≥ 7)

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

Beschreibung der Technik an anderer Stelle (Verweis an 2 andere Artikel des Autors aus dem Jahr 2000), aber anscheinend transperineale ultraschallgeführte Implantation von 103-Palladium Seeds (TheraSeed); posttherapeutische PSA-Bestimmung: erste Mal nach drei Monaten, danach alle 6 Monate; PSA-Rezidiv bei Prostatektomie: PSA > 0,2 ng/ml; PSA-Rezidiv bei Brachytherapie: PSA > 1,5 ng/ml und eine positive Biopsie (oder bei fehlender Biopsie wenn dieser PSA-Wert höher als der vorherige war); medianes Follow-up mit 3 Jahren (1-7)

Ergebnisse

Rezidiv lt. Autoren in beiden Gruppen annähernd gleich (keine statistische Signifikanz für Unterschiede); 3-Jahres-Rezidivfreie-Überlebensrate für Brachytherapie mit 91% (für Prostatektomie mit 86%), 5-Jahres-Rezidivfreie-Überlebensrate für Brachytherapie mit 87% (für Prostatektomie mit 81%)

Zu Angaben zu Nebenwirkungen bzgl. Urininkontinenz und Potenzstörungen siehe Nebenwirkungskapitel.

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

keine Überlegenheit der Prostatektomie gegenüber der Brachytherapie; bei intermediate und high-risk-Patienten geringe Unterschiede zu Gunsten der Brachytherapie; Brachytherapie und Prostatektomie sollten Patienten mit T1-T2 Prostata-Ca als gleichwertige Therapieoption angeboten werden

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Umfangreiche extendierte retrospektive Fallserie; ungewöhnlicher Outcomeparameter (Verbindung mit pos. Biopsie); keine kongruenten Daten- und Zahlenangaben: keine genaue Beschreibung der Anzahl der Hormontherapie (nur Schätzung), abweichende Fallzahl-Angaben bei der Risikogruppen- und PSA-Gruppenbildung (von n=869 werden 874 Patienten anhand der Risikogruppe und 866 anhand von PSA-Werten ausgewertet; hier auch Widerspruch mit unterschiedlichen Angaben bei der Subgruppenbildung, v.a. bei der Brachytherapiegruppe); auffallend kurzes Literaturverzeichnis mit 5 Einträgen; langer

Behandlungs-Zeitraum (1993-2002) mit kurzem Follow-up (Median: 3 Jahre); Brachytherapie- und Prostatektomiegruppe differieren deutlich bezüglich des Alters.

Zwar liegt bei dieser Studie eine adäquate Kontrollbedingung vor, doch sind gesicherte Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT aufgrund fehlender Randomisierung mit potentiell Selektionsbias, antiandrogener Begleittherapie bei ca. der Hälfte der Pat., und anderer o.g. methodischer Mängel nicht möglich.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Stock RG, Stone NN, Dahlal M, Lo YC.

What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms. *Brachytherapy* **2002c**;1(2):83-9.

Fragestellung

Definition der optimalen Dosis für 125-Jod-Implantate anhand des Zusammenhangs zwischen Ergebnissen der CT-Dosimetrie in Abhängigkeit von PSA-Rezidiv, post-Implantations-Biopsien und Nebenwirkungen (Harnsymptome)

Indikation und Patientencharakteristik

Ausgangspopulation: 829 Patienten mit 125-Jod-Seedimplantation ohne EBRT zwischen 1990 und 2000, hiervon Selektion von 2 Gruppen; Gruppe 1 mit 271 Patienten zum Einfluss der Strahlendosis auf die urethralen Nebenwirkungen: Minimum des Follow-up 18 Monate, IPSS (vor- und nach Therapie) und CT-Dosimetrie (1 Monat nach Implantation) vorhanden; Gruppe 2 mit 181 Patienten zur Bestimmung des bNED-Überlebens: keine Hormontherapie, Minimum des Follow-up 2 Jahre und CT-Dosimetrie (1 Monat nach Implantation); Gruppe 1 mit medianem PSA von 7,2 ng/ml (0,3-189), medianes Prostatavolumen 35 ccm (12-91,2), Gleason-Score: 22 Patienten mit Gleason-Score 2-4, 212 Patienten mit Gleason-Score 5-6, T-Stadium: 112 Patienten mit T1, 156 mit T2; Gruppe 2 mit medianem PSA von 6,9 ng/ml (0,3-189), T-Stadium: 72 Patienten mit T1, 109 mit T2, Gleason-Score: 47 Patienten mit Gleason-Score 2-4, 134 mit Gleason-Score 5-6

Therapie- und Untersuchungsbedingungen

real-time-ultraschallgeführte Implantationstechnik; modifizierte Nadelpositionierung (75% peripher und 25% zentral); CT-Dosimetrie 1 Monat nach Seedimplantation; Outcomeparameter PSA: 1 Monat, 3 Monate und alle 6 Monate nach Implantation; Prostata-Biopsie 2 Jahre nach Implantation (unabhängig vom Krankheitsstatus) bei 113 Patienten; PSA-Rezidiv gemäß ASTRO consensus definition; medianes Follow-up bei Gruppe 2 mit 44 Monaten (24-108), Gruppe 1 mit 32 Monaten (18-108)

Ergebnisse

5 Jahres bNED (Gruppe 2 mit 181 Pat.) mit 68% für D90 < 140 Gy, 97% für D90 140-160 Gy, 98% für D90 160-180 Gy und 95% für D90 ≥ 180 Gy (p = 0,002); Patienten mit D90 < 140 Gy (medianes Follow-up 66 Monate) mit 5 Jahres bNED 68% im Vergleich zu Patienten mit D90 ≥ 140 Gy (medianes Follow-up 35 Monate) mit 5 Jahres bNED 96% (p = 0,0002)
Zu Nebenwirkungen siehe separate Auswertung im Nebenwirkungskapitel.

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

125-Jod-Prostata-Implantate sollten optimalerweise eine D90 zwischen 140-180 Gy im Dosimetrie-CT haben; Dosen < 140 Gy stehen im Zusammenhang zu steigenden PSA-Rezidiven; Dosen > 180 Gy stehen in Zusammenhang zu einem leichten Anstieg der langfristigen Harn-Nebenwirkungen

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie; starke Reduktion des Ausgangskollektivs (von 829 auf 181 für bNED-Überleben); inkongruente Angaben zur Größe des Patientenkollektivs: bei der Tabelle für Patientencharakteristik unterschiedliche Angaben für Nebenwirkungs-Gruppe (271 Pat. vs 234 Pat. vs 268 Pat.). Indirekte Hinweise auf klinische Wirksamkeit der PBT (höhere D90 >140 Gy ist mit höheren bNED-Raten verbunden als niedrigere D90 < 140 Gy)

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA.

Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2003a** Jun;56(2):448-53.

Fragestellung

Untersuchung des PSA-Bounce nach Mono-Brachytherapie

Indikation und Patientencharakteristik

373 Patienten mit permanenter Seed-Monotherapie (ohne EBRT und ohne Hormone) mit mind. 1 Jahr Follow-up und mit mind. 3 posttherapeutischen PSA-Werten; medianes Patientenalter 66 Jahre (45-92); medianes Prostatavolumen (36,7 ccm (9-95); medianer PSA 6,9 ng/ml (0,8-189); T-Stadium: 164 Patienten mit T1 und 209 Patienten mit T2; Gleason-Score: 63 Patienten mit Gleason-Score 2-4, 284 mit Gleason-Score 5-6, 16 mit Gleason-Score = 7 und 10 mit Gleason-Score 8-10

Therapiebedingungen

real-time ultraschallgeführte Prostata-Seed-Implantation mit 125-Jod (337 Patienten) und 103-Palladium (36 Patienten); PSA-Wert meist 1 Monat und danach alle 6 Monate nach Implantation; CT-Dosimetrie-Daten (1 Monat nach Implantation) bei 365 Patienten vorhanden; Verschreibungsdosis 160 Gy für 125-Jod und 115 Gy für 103-Palladium; 3 verschiedene Definitionen für PSA-Bounce = Anstieg von einem oder zwei PSA-Werten, die anschließend wieder abfallen: Def. 1 mit Anstieg von $\geq 0,1$ ng/ml, Def. 2 mit Anstieg von $\geq 0,4$ ng/ml und Def. 3 mit Anstieg von $> 35\%$ des Vorwerts; PSA-Rezidiv gemäß ASTRO; medianes Follow-up mit 4 Jahren (1-11)

Ergebnisse

mediane D90 für 125-Jod 167 Gy (15-267) und 98 Gy (39-173) für Palladium; Wahrscheinlichkeit für einen PSA-Bounce innerhalb von 5 Jahren für Definition 1 mit 31% (mediane Zeit 19,5 Monate für das Auftreten eines Bounce), für Definition 2 mit 17% (mediane Zeit 19,5 Monate) und für Definition 3 mit 20% (mediane Zeit 20,5 Monate); Patienten ≤ 65 Jahre mit Bounce-Rate gemäß Def. 1 von 38% innerhalb von 5 Jahren (Patienten > 65 Jahre 24%) ($p = 0,009$); 125-Jod-Patienten mit D90 ≤ 160 Gy mit Bounce-Rate gemäß Def. 1 von 24% innerhalb von 5 Jahren (Patienten mit Dosis > 160 Gy 38%) ($p = 0,04$); Patienten mit Prostatavolumen > 35 ccm mit Bounce-Rate gemäß Def. 2 von 23% innerhalb von 5 Jahren (Patienten mit Prostatavolumen ≤ 35 ccm 11%) ($p = 0,01$); in multivariabler Analyse PSA-Bounce als nicht signifikanter Faktor für PSA-Rezidiv

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

PSA-Bounce als häufiges Phänomen nach Brachytherapie mit einer Wahrscheinlichkeit von 17-37% (je nach Definition); häufiger bei jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre), höheren Implantationsdosen (> 160 Gy) und bei größerem Prostatavolumen (> 35 ccm); PSA-Bounce ohne Voraussagekraft für ein zukünftiges PSA-Rezidiv

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Retrospektive extendierte Fallserie; keine Angaben zur Patientenherkunft und Behandlungszeitraum; Angaben zum PSA-Rezidiv gemäß ASTRO nur bei der Analyse im Verhältnis zum PSA-Bounce (Verhältniszahlen) vorhanden; keine weiteren Überlebensangaben. Wirksamkeitsbeurteilung für das gesamte Patienten-Kollektiv (unabhängig ob mit oder ohne PSA-Bounce) hier nicht möglich

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Aussagen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

Autoren und Quelle

Zelevsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE.

Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000a** Jul 15;47(5):1261-6

Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen

Zelevsky et al (2000) berichten über eine Kohorten-Studie, in die 248 Patienten mit lokalisiertem Prostata-Karzinom behandelt wurden (klinische Stadien: T1c 58 %, T2a 41 %, T2b 1 %). Ziel der Studie war das 5-Jahres PSA-rezidivfreie Überleben sowie die Inzidenz der Langzeitmorbidity bei Patienten die mit CT-geplanter permanenter Brachytherapie (I-125) mittel transperinealer Technik behandelt wurden. Das PSA-Rezidiv wurde entsprechend des „American Society of Therapeutic Radiation Oncology Consensus Statement“ definiert, die Toxizität mithilfe der „Radiation Therapy Oncology Group morbidity scoring scale“ dokumentiert.

Ergebnisse

Das mediane Follow-Up lag bei 48 Monaten (12-126 Monate), die Follow-Up Untersuchungen wurden 1 und 4 Monate nach der Behandlung sowie nachfolgend alle 6 Monate durchgeführt. 38 Patienten (15 %) entwickelten ein PSA-Rezidiv, die 5-Jahres PSA-rezidivfreie Überlebensrate lag bei 71 %. Die 5-Jahres Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer „urinary toxicity“ Grad 2 lag bei 41 %, für urethrale Strikturen bei 10 %.

Schlussfolgerung und Bewertung der Autoren

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das 5-Jahres Ergebnis gemessen am biochemischen Outcome exzellent sei und vergleichbar zur anderen therapeutischen Interventionen.

Eigener Kommentar der HTA-Arbeitsgruppe

Ob die Studie prospektiv oder retrospektiv durchgeführt wurde, geht aus der Publikation nicht hervor. Ohne direkten Vergleich mit anderen therapeutischen Interventionsverfahren innerhalb derselben Studie inklusive Randomisierung ist der Stellenwert der permanenten ¹²⁵I-Seedimplantation bei lokalisiertem Prostatakarzinom unklar. Das Studiendesign kann die Wirksamkeit der evaluierten Behandlung nicht nachweisen.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung erlaubt diese Studie keine gesicherten Schlussfolgerungen zur genuinen Wirksamkeit der PBT.

11.8 Auswertungen der HTA-Berichte

Folgende HTA-Berichte bzw. systematischer Review wurden ausgewertet:

Institution	Jahr
AHFMR (Alberta Heritage Foundation for Medical Research) Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer; HTA 17. 1-60. 1999. Canada, The Alberta Heritage Foundation for Medical Research http://www.ahfmr.ab.ca/publications.html	1999
ANAES (Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante) Les traitements du cancer localise de la prostate (HTA record 20030001). 1-114. 2001 www.anaes.fr	2001
CAHTA (Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research) Oliva G. Braquiterapia en cancer de prostata. 1-50. 2001 www.aatm.es	2001
CCOPGI (Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative), Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ 2001a Apr 3;164(7):975-81	2001
CEDIT (Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques) Curietherapie dans le Cancer Localise de la Prostate. 1-88. 2001 cedit@sap.ap-hop-paris.fr	2001
CETS (Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec) Brachytherapy and prostate cancer. Report 99-5 RE. 99-5 RE, 1-25. 2000. Montreal http://www.aetmis.gouv.qc.ca/fr/publications/scientifiques/cancer/1999_05_en.pdf	2000
MSAC (Medical Services Advisory Committee) Brachytherapy for the treatment of prostate cancer (November 2000); MSAC application no. 1029. 1-45. 2001 http://www.msac.gov.au/pdfs/reports/app1029.pdf	2001
NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment) Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol.Assess. 7[33], 1-170. 2003 http://www.ncchta.org/execsumm/summ733.htm	2003
SMM (Senter for Medisinsk Metodevurdering), Norwegian Centre for Health Technology Assessment Brachytherapy for prostate cancer; SMM-report 2/2002. 1-62. 2002 http://www.oslo.sintef.no/smm/Rapporter/Rapport2-02.pdf	2002

Autoren / Quelle	AHFMR
Bezugsrahmen	<p>Wills F, Hailey D. Brachytherapy for prostate cancer; HTA 17. 1-60. 1999. Canada, The Alberta Heritage Foundation for Medical Research.</p> <p>bewertende Institution: Alberta Heritage Foundation for Medical Research</p> <p>Anfrage des Gesundheitsministeriums von Alberta (und anderer, nicht näher genannter Stellen) zum medizinischen Stand der BT. Eine erste Anfrage wurde 1997 mit einem short report beantwortet, der vorliegende HTA von Dez. 1999 ist eine Aktualisierung dazu.</p> <p>Hinweise auf Interessenkonflikte: Auftraggeber genannt, aber kein Interessenskonflikt deklariert, Finanzierung wahrscheinlich staatlich (keine explizite Aussage)</p> <p>Durchführung eines externen Reviews wird angegeben</p>
Dokumenttyp	<p>systematischer Review (keine Berücksichtigung von Kosten-Nutzen-Aspekten), update eines früheren Reviews</p> <p>ohne Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Aspekte sowie ethisch-rechtlicher Aspekte</p>
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Eine explizite Definition der Zielsetzung des Reviews fehlt. Da die vorliegende Arbeit ein Update darstellen soll, ist dies möglicherweise im ersten Bericht erfolgt. Aus dem Bericht wird jedoch ersichtlich, dass es um die Evaluation der Wirksamkeit und der Sicherheit / Nebenwirkungen der LDR (und HDR) Brachytherapie bei Prostatakarzinomen geht (mit Betonung des overall survival)</p>
Patienten	<p>keine Einschränkung bzgl. Patientengruppen durch die Autoren, die Patienten ergaben sich aus den gefundenen Studien: T1 – T3c, Gleason bis 8, PSA z.T. > 100 ng/ ml</p> <p>keine Nennung von Ein- und Ausschlusskriterien</p>
Interventionen	<p>Brachytherapie, keine Focussierung des Berichts auf bestimmte Isotope genannt</p> <p>Vergleiche mit radikaler Prostatektomie, EBRT, Hormontherapie und watchful waiting.</p> <p>Die medizinisch-technischen Aspekte der Interventionen werden offenbar als bekannt vorausgesetzt und sind lediglich kurz angerissen.</p>
Zielparameter / Endpunkte	<p>Auflistung der berücksichtigten Zielgrößen und ggf. der Erfassungsinstrumente: Freedom from biochemical failure, bNED, klinische Merkmale (Biopsien), z. T. Gesamtüberleben und Komplikationen</p> <p>Auf die Schwierigkeit der Nadir-Festlegung nach Therapie sowie die Zuordnung der PSA-Konzentration zu Tumorfreiheit wird ausdrücklich hingewiesen.</p>

Beobachtungsdauer	<p>Behandlungsdauer unter der Intervention bzw. Dauer der Katamnese je nach Studie, auf die begrenzte Aussagefähigkeit der relative kurzen Beobachtungszeiträume wird hingewiesen</p> <p>Keine klare Definition a priori, 6 Monate bis 10 Jahre, teilweise Angaben zu Medianen und Mittelwerten</p>
Recherche	<p>6 Datenbanken durchsucht: (Cochrane, Medline, HealthStar, Embase, Cancerlit, Cinahl). Nähere Auswahl nach Titel und Abstract. Handsuche aus erhaltenen Literaturlisten, zusätzlich Internetsuche. Wahrscheinlich Beschränkung auf englische Publikationen.</p> <p>Publikationszeitraum: 1997 – August 1999 (z. T. bis April 1999), d.h., es könnten neue Studien fehlen. Der Zeitraum vor 1997 wurde beim ersten Bericht durchsucht.</p> <p>Suchbegriffe . wenige Begriffe (BT und Prostata-Karzinom) in „und“-Verknüpfung. Die Begriffswahl erscheint ausreichend.</p> <p>Unklar, ob evtl. wichtige Studien übersehen</p>
Auswahl der Primärstudien	<p>keine weiteren Einschränkungen bzgl. Sichtung und Auswahl der Studien, dieses wird nur cursorisch geschildert, keine explizite Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien von Studien</p> <p>Charakterisierung der Studieneigenschaften: Keine systematische Bewertung der gefundenen Studien in Evidenzklassen. Die Evidenzlage der Studien wird als generell schwach beschrieben. Es wird eine sehr ungewöhnliche Evidenzklasseneinteilung zitiert (Jovell u. Navarro-Rubio 1995), offenbar ein spanisches Paper.</p> <p>Unklar, wie viele Studien den Einschlusskriterien entsprachen; Es wird kein Gesamtergebnis der Treffer angegeben. Die eigene Auszählung der unter „Tabelle 1“ aufgeführten „Summary of clinical trials“ ergab 23 Studien.</p>
Qualitätsbewertung der Primärstudien	<p>Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien: Evidenzlevel nach Jovell u. Navarro-Rubio 1995: good, good to fair, fair, poor to fair, poor. Kriterien ähnlich SIGN, aber nicht identisch. Wesentliche Merkmale sind Studientyp und Fallzahl.</p> <p>keine weitere Beschreibung des konkreten Vorgehen bei der Qualitätsbewertung</p> <p>nicht angegeben, ob die Qualitätsbewertung durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde</p> <p>nicht angegeben, ob stichprobenartige Überprüfung der Bewertung von Primärstudien vorgenommen wurde</p>
Datenextraktion	<p>Tabellarische Datenextraktion mit wesentlichen Informationen;</p> <p>Darüber hinaus ausführliche Einzelauswertungen (Appendix C) mit Ergebnisdarstellungen und Kommentaren</p> <p>nicht angegeben, ob die die Datenextraktion durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde</p>

Datensynthese / Statistische Analyse	<p>Qualitative Auswertung mit tabellarischer Zusammenfassung</p> <p>Ohne quantitative Datensynthese oder statistische Analyse</p> <p>Kurzbeschreibung aller gefundenen Studien in Tabellenform, weitere Tabelle zu Komplikationen. Zusätzlich kurze narrative Zusammenfassungen von Studienaussagen gegliedert nach Themen: Ergebnisse biochemischer Verlaufparameter, klinische Ergebnisse, Gesamtüberleben, Komplikationen. Ausführliche Zusammenfassung jeder Studie mit Kommentar der Autoren im Anhang.</p>
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - es wurden 23 Studien für den Suchzeitraum gefunden, deren Ergebnisse den bereits 1997 angefertigten, ersten Bericht zur BT aktualisieren. Trotz der Aktualisierung können die damals getroffenen Schlussfolgerungen zwar bestätigt, aber nicht erweitert (i. S. einer klaren pro/kontra-Bewertung) werden. Dies liegt an der nach wie vor schwachen Qualität der Studien - der biochemische Verlauf nach Brachytherapie zeigt innerhalb der knappen Beobachtungszeiträume „gute“ Behandlungsergebnisse - Aussagen zur Auswirkung von Brachytherapie auf das Gesamtüberleben sind sehr begrenzt wegen der kurzen Beobachtungszeiten und der allgemeinen Mortalität der Zielpopulation - bei Nebenwirkungen erscheint Brachytherapie etwas besser abzuschneiden als die alternativen Behandlungsformen EBRT und radikaler Prostatektomie (jedoch Hinweis auf Nachbesserungen auch bei diesen Techniken)
Schlussfolge- rung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> - Schlussfolgerungen der Autoren sind kompatibel mit Ergebnissen - Aussagen zum medizinischen Nutzen der Brachytherapie sind schwierig wegen der schwachen Evidenzlage der Studien (keine RCTs, kurzes follow-up, unterschiedliche Patientenpopulationen, variierende Behandlungstechniken. Damit bestätigt bzw. wiederholt sich die Schlussfolgerung des ersten Berichts der Autoren - Brachytherapie scheint bei frühen Prostata-Ca-Stadien eine vielversprechende („promising“) Behandlungsoption zu sein, soweit dies aus den relative kurzen Beobachtungszeiträumen per biochemischer Verlaufskontrolle abzuleiten ist. Eine langfristige Beurteilung bezüglich Morbidität und Gesamtüberleben ist anhand der Daten nicht möglich. - es herrscht möglicherweise ein Selektionsbias zugunsten aussichtsreicherer Patienten bei der Brachytherapie - ein Vergleich von Brachytherapie mit anderen Techniken wird durch deren kontinuierliche Weiterentwicklung erschwert - letztlich verbleibt die Abwägung der Technik beim Arzt und beim Patienten (Patientenpräferenz), da sich aus der Literatur kein eindeutiges Votum extrahieren lässt - eine fortgesetzte Beobachtung der Brachytherapie ist anzustreben

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>HTA-Bericht mit qualitativer Informationssynthese mit leichten formalen Mängeln bzgl. Literaturlauswahl bzw. -recherche; jedoch gute Datenaufarbeitung bis Mitte 1999</p> <p>Die Recherche-Strategie zur Literatur-Beschaffung ist relativ knapp beschrieben worden, trotzdem erscheint es unwahrscheinlich, dass wesentliche Literaturstellen übersehen worden sind. Für die eigene Auswertung muss das schon etwas zurückliegende Publikationsdatum von Dezember 1999 einschränkend berücksichtigt werden.</p> <p>Die Evidenz-Bewertung wirkt etwas ungewöhnlich, erscheint aber nachvollziehbar und kommt zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie bei anderen Evidenz-Schemata.</p> <p>Die Auswertung der einzelnen Studien erfolgte differenziert und nach einem einheitlichen Schema (im Anhang dargestellt).</p> <p>Aussagen zum Kosten-/Nutzenverhältnis fehlen.</p> <p>Die Aussagen beziehen sich auf efficacy, also Idealbedingungen. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Hinweis auf weiteren Forschungsbedarf, wonach eine breite Anwendung im klinischen Alltag einer breiteren wissenschaftlichen Fundierung bedürfte.</p> <p>Die Autoren verweisen auf die einstweilige Abhängigkeit von individuellen Arzt- / Patienten-Entscheidungen für oder gegen die Anwendung von Brachytherapie, ohne allerdings Entscheidungskriterien anzugeben.</p> <p>Berechtigt ist sicher der kritische Hinweis, dass der Vergleich der Therapieoptionen auch in Zukunft schwierig bleiben wird, da die Alternativtechniken ebenfalls evolvieren. Diese Aussage gilt sicher auch für deutsche Verhältnisse.</p> <p>Der aufgezeigte Mangel an hochwertigen Studien und die daraus abgeleitete Zurückhaltung bei der Empfehlung der Brachytherapie erscheint nachvollziehbar. (jedoch Hinweis, von solchen Studien aufgrund der ebenfalls stets im Fluss befindlichen Alternativ-Behandlungen keinen endgültigen Aufschluss (i. S. klarer ja-/nein-Entscheidungen) erwarten zu können)</p>
--	---

Autoren / Quelle	ANAES
Bezugsrahmen	<p>Cuzin B, Perez-Niddam K, Samson N, Xerri B, Devaud C, Haslin N (2001) Le traitement du cancer localisé de la prostate</p> <p>bewertende Institution: ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé</p> <p>Anfertigung des HTA einer 12köpfigen Fachberatergruppe aus Urologen, Onkologen, Strahlentherapeuten sowie einem Ökonomen</p> <p>Anfertigung der Informationssynthese im Auftrag des CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; französische "GKV")</p> <p>ANAES soll zur Wirksamkeit, Verträglichkeit/Sicherheit und ökonomischen Aspekten der verschiedenen Verfahren bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Stellung nehmen</p> <p>keine Erklärung bzgl. möglicher Interessenkonflikte ersichtlich</p> <p>Durchführung eines externen Reviews nicht ersichtlich</p>
Dokumenttyp	<p>HTA-Bericht (systematischer Review mit qualitativer Informationsbewertung einschl. gesundheitsökonomischer Aspekte / Kostenübernahme)</p>
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Wirksamkeit, Verträglichkeit/Sicherheit und ökonomische Aspekte der verschiedenen Verfahren bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms</p>
Patienten	<p>Patienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinom, Stadium T1-T2, N0-x, M0 gemäß Anfrage</p> <p>Ausschlusskriterien nicht ersichtlich</p>
Interventionen	<p>berücksichtigte Therapieinterventionen:</p> <p>Brachytherapie mit Schwerpunkt der permanenten Seed-Implantation mit 125I (und 103Pd), jedoch auch bzgl. temporärer 192Ir-Implantate</p> <p>Radikale Prostatektomie (retropubischer vs peritonealer vs laparoskopischer Zugang)</p> <p>Externe Strahlentherapie (konventionell vs konformal)</p> <p>Fokussierter Ultraschall</p> <p>Andere Verfahren wie Kryochirurgie, Hormon-Medikation etc.</p>
<p>im folgenden beziehen sich die Angaben ausschließlich auf die Brachytherapie, wenn nicht anders vermerkt</p>	

Zielparameter / Endpunkte	<p>Zielgrößen:</p> <p>Gesamt-Überlebenszeit, krankheitsspezifische Überlebenszeit, progressionsfreie Überlebenszeit (einschl. PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit), Lebensqualität: generisch, krebspezifisch, prostatakarzinom-spezifisch unerwünschte Wirkungen und Komplikationsraten</p> <p>Progression: Lokalrezidiv, Fernmetastasen, Gesamt-Progression; PSA-bezogen</p>
Beobachtungsdauer	<p>Nicht a priori spezifiziert</p> <p>In ausgewerteten Studien: Katamnesedauer bis zu 10 (bzw. in einem Fall bis zu 15) Jahren</p>
Recherche	<p>durchsuchte Datenbanken: spezifisch für Fragestellungen MedLine, EMBASE, HealthStar, PASCAL</p> <p>Recherche über Handsuche oder Suche nach "grauer Literatur" nicht angegeben Recherche in HTA- oder Leitlinien-Datenbanken nicht angegeben</p> <p>Bereichsspezifische Suchbegriffe, jeweils für umschriebene Fragestellungen, und deren (einfache) Verknüpfungen sämtlich explizit aufgeführt ; für Suche in Datenbank PASCAL neben englischen auch französische Suchbegriffe</p> <p>Soweit ersichtlich, keine Berücksichtigung von Abstracts</p> <p>Geringgradiger Sprachenbias möglich hinsichtlich Beschränkung auf o.g. Datenbanken</p> <p>Zeitpunkt der Literaturrecherche nicht angegeben; abgedeckter Publikationszeitraum: 1990 bis einschl. 2000</p> <p>verwendete Suchbegriffe sachgerecht, relevanten Primärstudien umfassend entdeckt, jedoch nur wenige der einschlägigen HTA-Berichte oder Leitlinien berücksichtigt</p>
Auswahl der Primärstudien	<p>Filterkriterien für Literatúrauswahl (z.B. Fallzahl > 50 Pat. pro Gruppe) aufgeführt , aber nicht durchgängig operationalisiert</p> <p>Berücksichtigt wurden mehrere HTAs [CETS, AHFMR, ANDEM] und Leitlinien (NCI, EAU, ABS und ASTRO) bis zum Jahr 2000 (einschl.) über 200 Primärliteratur-Fundstellen</p>

Qualitäts- bewertung der Primärstudien	<p>Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien: werden hinsichtlich Prüfplan / Studiendesign explizit aufgeführt (Randomisation, Vergleichsgruppe, etc.), aber nicht formalisiert dargestellt</p> <p>Narrative Darstellung der Sekundärliteratur und der Primärliteratur;</p> <p>Tabellarische Auswertung der Primärliteratur mit Darstellung der Behandlungsbedingungen und deren Charakteristika, der Patienten und prognostischen Parameter, der Studienmethodik, der Definition und der Ergebnisse der Zielgrößen ohne bewertenden Kommentar</p> <p>tabellarische Gegenüberstellung von Studienergebnissen aus verschiedenen Untersuchungen mittels Kennzahlen hauptsächlich für Verträglichkeitsparameter</p> <p>keine explizite formale Qualitätsbewertung der Studien i.S.e. Evidenzklassifikation</p>
Datenextraktion	<p>Strukturierte Datenextraktion nach Format der Tabellen</p> <p>Datenextraktion erfolgte – soweit ersichtlich - durch einen Bearbeiter</p> <p>Vergleichende tabellarische Zusammenfassung von Häufigkeitsraten insbesondere bzgl. Nebenwirkungen</p>
Datensynthese / Statistische Analyse	<p>Qualitative narrative Zusammenfassung der einzelnen Daten aus Primärstudien, teils durch tabellarische Übersichten aus Daten verschiedener Studien [hier insbesondere bei radikaler Prostatektomie und/oder EBRT]</p> <p>Keine Metaanalyse; keine quantitative Informationssynthese</p> <p>Narrative Beschreibung von ausgewerteten Studien in einem Fließtext mit den Schwerpunkten zu Wirksamkeit und Komplikationen / Nebenwirkungen</p> <p>Angaben zur Lebensqualität (narrative Darstellung)</p>

Ergebnisse	<p>keine abschließende Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der Brachytherapie möglich;</p> <p>unterschiedliche Ergebnisse zu Nebenwirkungen: späte Blasen-Nebenwirkungen bei 0-18%; Urethra-Stenose bei 1-18%; Urininkontinenz bei 1,4-12,5%; Proktitis bei 0,6-15%; Impotenz bei 5-51%</p> <p>unterschiedliche Ergebnisse zur Wirksamkeit: abhängig von Staging und Gleason-Score 5-Jahres-bNED bei 63-94%; 10-Jahres-bNED bei 44-83,5%</p> <p>keine gesicherten Schlussfolgerungen möglich bzgl. vergleichender Wirksamkeit , Verträglichkeit / Nebenwirkungen oder Lebensqualität der Brachytherapie im Hinblick auf übrige strahlentherapeutische Behandlungsoptionen; ebensowenig im Hinblick auf radikale Prostatektomie</p> <p>bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedriger Risikoeinstufung scheinen Brachytherapie und Prostatektomie vergleichbare klinische Ergebnisse bzgl. bNED zu ergeben</p> <p>Vergleichende Darstellung der Kosten der verschiedenen Therapiemöglichkeiten; gesundheitsökonomische Evaluation gestattet keine verlässlichen Schlussfolgerungen der Kosten-Nutzen-Relation</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Keine sichere Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der Brachytherapie und der übrigen Therapieoptionen möglich;</p> <p>Notwendigkeit methodologisch hochwertiger prospektiver Vergleichsstudien mit ausreichend großen Patientenstichproben mit Zielkriterien für Wirksamkeit, Nebenwirkungen / Verträglichkeit und Lebensqualität</p> <p>Register für prospektive langfristige Verlaufsstudien sinnvoll</p> <p>Notwendigkeit einer umfassenden Patienteninformation; Berücksichtigung der Patientenpräferenz bei der Auswahl der Behandlung</p> <p>Kosten-Nutzen-Aspekte derzeit noch nicht beurteilbar</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die o.g. Schlussfolgerungen sind kompatibel mit den Ergebnissen.</p> <p>Methodisch guter HTA-Bericht mit Einschränkungen bzgl. Berücksichtigung und Auswertung von HTAs und/oder Leitlinien sowie des Fehlens einer formalen Evidenzeinstufung;</p> <p>Umfassende Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>Befriedigende Validität der Ergebnisse bzw. der Schlussfolgerungen, dabei Berücksichtigung maßgeblicher und aktueller Literatur mit Hinweisen auf mögliche Bias-Faktoren</p> <p>Übertragbarkeit der Ergebnisse / Empfehlungen auf den deutschen Versorgungskontext vermutlich wohl eingeschränkt möglich; auch Angaben Kostendaten sind vermutlich nur eingeschränkt übertragbar</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren und zu den Ergebnisdaten bzw. der Bewertung der Brachytherapie können im wesentlichen übernommen werden (Fehlen von RCTs, Fehlen vergleichender Langzeitdaten; keine sichere Bewertung der Wirksamkeit und der Risiken bzw. Komplikationen der Brachytherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom möglich)</p>
--	---

Autoren / Quelle	CAHTA
Bezugsrahmen	Oliva G (2001) Braquiterapie en càncer de pròstata (Abschluss der Bearbeitung: November 2000) bewertende Institution: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM): Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA) Anfertigung der Informationssynthese aufgrund Bitte des katalanischen Gesundheitsministeriums (Ministerio de Sanidad y Consumo) keine Erklärung bzgl. Interessenkonflikte Durchführung eines externen Reviews durch namentlich genannte Urologen und onkologischen Strahlentherapeuten
Dokumenttyp	HTA-Bericht (systematischer Review mit qualitativer Informationsbewertung ohne gesundheitsökonomische Analyse, jedoch mit Bewertung einer Einführung und ihrer Folgen einschl. ethischer, juristischer und ökonomischer Aspekte)
Fragestellung / Zielsetzung	Evaluation der Wirksamkeit in klinischen Studien (eficacia) und unter Alltagsbedingungen (efectividad) sowie der Verträglichkeit / Sicherheit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, Abschätzung der gegenwärtigen Verbreitung und der Folgen einer Einführung des Therapieverfahrens
Patienten	Patienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinom (TNM-Stadium zunächst nicht spezifiziert) gemäß Ergebnis der Literaturrecherche
Interventionen	LDR -(oder HDR-)Brachytherapie
Zielparameter / Endpunkte	Keine Anforderungen an Zielgrößen spezifiziert: u.a. Überlebenszeiten, Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen und Komplikationsraten
Beobachtungsdauer	Anforderungen bzgl. Mindestkatamnesedauer zunächst nicht spezifiziert

Recherche	<p>durchsuchte Datenbanken: Medline, HealthStar, Embase, Cancerlit (1997-2000), Cochrane Library, NHS DARE, HTA, NHS EED; INAHTA, offenbar keine Handsuche in relevanten Journals bzw. Suche nach "grauer Literatur"</p> <p>Berücksichtigung der Literatur aus HTAs: CETS, 2000; AHFMR, 1999; diese beiden HTAs dienten als Grundlage für weitere bzw. Zwischenauswertung</p> <p>Sprachen: spanisch, englisch, französisch [möglicher Sprachenbias]</p> <p>Verwendung einfacher Suchbegriffe ohne Verknüpfungen, sämtlich explizit aufgeführt</p> <p>Suche insbesondere nach RCTs</p> <p>verwendete Suchbegriffe sachgerecht, aber sehr einfach ohne Verknüpfungen; unklar, ob Primärliteratur übersehen wurde</p> <p>einschlägige HTA-Berichte nur teilweise detektiert</p>
Auswahl der Primärstudien	<p>Konkretes Vorgehen bei der Sichtung und Auswahl der Studien unklar, Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien unklar, Anzahl der gefundenen Primärliteraturstellen unklar; keine Informationen über Literatur-Screening; kein Flow-Chart möglich</p> <p>ausgewählt für Auswertung wurden 7 Studien</p>
Qualitätsbewertung der Primärstudien	<p>Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien anhand Evidenzskala der CAHTA: Escala de evaluacion de la evidencia de l'AATRM mit 9 Evidenzstufen mit Ankerpunkten für Prüfplan und Qualitätskriterien, adaptiert nach: Jovell AJ, Navarro-Rubio MD (1995) Evaluacion de la evidencia cientifica. Med Clin 105: 740-743</p> <p>Tabellarische Auswertung mit Darstellung des Prüfplans und der Studienmethodik, der Behandlungsbedingungen, der Patienten und ihrer Charakteristika, der Zielgrößen und der Ergebnisse</p> <p>Qualitätsbewertung anhand der o.g. Evidenzklassifikation in 9 Stufen: (1) Metaanalyse, (2) RCT mit großem Stichprobenumfang, (3) RCT mit kleinem Stichprobenumfang, (4) prospektive Studien ohne Randomisation, (5) prospektive Studien mit historischen Kontrollen, (6) Kohortenstudien, (7) Fall-Kontroll-Studien, (8) Fallserien, (9) Expertenmeinungen, Berichte von Fachkommittees, Einzelfallmitteilungen;</p> <p>darüber hinaus 3stufige Empfehlung nach Qualität der Evidenz</p>
Datenextraktion	<p>tabellarische Datenextraktion und Zusammenfassung der berücksichtigten Studien wie oben beschrieben</p> <p>Datenextraktion erfolgte durch einen Bearbeiter</p>
Datensynthese / Statistische Analyse	<p>Narrative Darstellung der Ergebnisse der HTAs von CETS und AHFMR</p> <p>Qualitative kurze narrative Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien</p> <p>Keine Metaanalyse i.S.e. quantitativen Informationssynthese</p> <p>Keine Angaben zu Lebensqualität</p>

Ergebnisse	<p>7 zusätzliche Primärstudien ausgewertet, davon 1 in tabellarischer Auswertungsübersicht als prospektiv und 2 als fraglich prospektiv bewertet;</p> <p>Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zur Sicherheit nur schwierig möglich, da</p> <ul style="list-style-type: none">- keine RCTs oder kontrollierten Studien,- Variabilität bei Patienteneinschlusskriterien, umorcharakteristika, Implantations-techniken, Begleitbehandlungen, Nachbeobachtungsdauer und Definitionskriterien für Outcome-Parameter bzgl. Progression bzw. PSA-Rückfall <p>nach vorliegenden Befunden ergeben sich nach PBT vergleichbare kurz- bis mittelfristige Therapieergebnisse wie bei radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie</p> <p>zu Langzeitdaten werden Ergebnisse einer Untergruppe von 77 Pat. aus Ragde et al, Cancer 2000;89:135-141 erwähnt (12-Jahres-bNED: 66%)</p> <p>Komplikationen: Proktitis und akute Urethritis: häufiger als unter Prostatektomie, aber seltener als unter EBRT; Impotenz und Urininkontinenz: seltener als unter Prostatektomie</p> <p>PBT kann nicht als Behandlung der Wahl für lokal begrenztes Prostata-Ca empfohlen werden;</p> <p>PBT kann jedoch angewandt werden bei Niedrigrisiko-Prostata-Ca: Stadium T1-T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA-Ausgangswert ≤ 10 ng/ml, wobei Pat. mit vorheriger Bestrahlung des Beckens oder TURP sowie schweren Miktionsstörungen ausgeschlossen werden sollten</p> <p>Werte und Präferenzen des Pat. sollten berücksichtigt werden</p> <p>Darstellung der Verbreitung der PBT in europäischen Ländern und den USA, der juristischen Bedingungen und der möglichen ökonomischen Konsequenzen der PBT</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Keine sichere Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der PBT möglich;</p> <p>PBT kann nicht als Behandlung der Wahl für lokal begrenztes Prostata-Ca gelten; kann angewandt werden bei Niedrigrisiko-Prostata-Ca</p> <p>Empfehlung von RCTs mit Nachbeobachtungszeit von 10 – 15 Jahren unter Einschluss der Lebensqualität als Zielgröße;</p> <p>Empfehlung einer Zentralisierung von PBT mit Beschränkung auf begrenzte Zahl von Zentren</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die o.g. Schlussfolgerungen sind kompatibel mit den Ergebnissen.</p> <p>HTA-Bericht mit methodischen Schwächen bei der Literaturrecherche und –auswahl aufgrund z.B. des Fehlens von Filterkriterien sowie bei Literatursauswahl- und –auswertung aufgrund des Fehlens eines zweiten unabhängigen Beurteilers</p> <p>Ableitung der Therapieempfehlungen aus vorliegenden retrospektiven Studien und Leitlinien-Empfehlungen</p> <p>Ausreichende Validität der Ergebnisse bzw. der Schlussfolgerungen, Berücksichtigung möglicher Bias-Faktoren</p> <p>Angaben zu relevanten Behandlungsalternativen, wobei jedoch der insbesondere für die externe Strahlentherapie unklare Evaluationsstand zu Behandlungsverfahren beim niedriggradigen lokalisierten Prostatakarzinom nicht hinreichend deutlich problematisiert wird,</p> <p>kaum Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse, wobei die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext prinzipiell möglich erscheint</p>
--	--

<p>Autoren / Quelle</p> <p>Bezugsrahmen</p>	<p>CCOPGI</p> <p>The Use of Brachytherapy in T1 or T2 Prostate Cancer. Evidence Summary Report #3-10 (http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-10esf.pdf)</p> <p>Autoren: Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic M, Johnston M, and members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group</p> <p>Original Report: Oktober 1999; Update: Mai 2001</p> <p>Veröffentlichung: Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic M, Johnston M, and the Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (2001) Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ 164:975-981</p> <p>bewertende Institution: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario, Kanada</p> <p>Anfertigung für Cancer Care Ontario und für das Ontario Ministry of Health and Long-Term Care, im Rahmen eines Program in Evidence-based Care</p> <p>Auftraggeber genannt, Finanzierung durch o.g. Institutionen, potentielle Interessenskonflikte sollten angegeben werden; soweit ersichtlich, kein Interessenskonflikt deklariert</p> <p>Beratung bzw. Genehmigung durch Practice Guidelines Coordinating Committee; internes Review durch insgesamt 92 klinisch tätige Ärzte in Ontario Soweit ersichtlich, kein formelles externes Review</p> <p>Beteiligung von Urologen, Strahlentherapeuten, Onkologen, Pathologen, Patientenvertreter (community representatives) an Dokumenterstellung</p>
<p>Dokumenttyp</p>	<p>Systematisches Review mit qualitativer Informationssynthese (zu Bearbeitungsbeginn: Planung als Leitlinie)</p>
<p>Fragestellung / Zielsetzung</p>	<p>Klärung der Rolle der Brachytherapie (permanente Seed-Implantation) bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1 – T2)</p> <p>mit den Zielkriterien PSA-Rezidiv-Raten (biochemical freedom from failure, bNED), Rate positiver oder negativer Biopsien, und unerwünschte Wirkungen</p>
<p>Patienten</p>	<p>Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom: T1 bis T2 und Informationen über Gleason-Score sowie initialen PSA-Wert</p>
<p>Interventionen</p>	<p>Brachytherapie (permanente interstitielle Seed-Implantation)</p> <p>Vergleiche mit radikaler Prostatektomie bzw. Vergleiche und Kombinationen mit externer Strahlentherapie (EBRT)</p> <p>bestimmte Brachytherapie-Techniken (Ultraschall- bzw. CT-Führung) als Bedingung für Einschluss</p>
<p>Zielparameter / Endpunkte</p>	<p>Definitionen a priori: freedom from biochemical failure (bNED), Ergebnisse von Biopsien sowie Daten zu Nebenwirkungen und Toxizität</p> <p>Erwähnung, dass Bezug auf Surrogat-Parameter teilweise kontrovers diskutiert wird</p> <p>Erwähnung, dass Überlebenszeitdaten mit ausreichendem Follow-up bislang fehlen</p>

Beobachtungsdauer	Keine klare Definition a priori je nach Studie, kurze follow-up-Zeiten werden als Schwachpunkt diskutiert üblicherweise 2 – 10 Jahre Angaben i.d.R. in Medianen
Recherche	Einfache Literaturrecherchestrategie mit einigen relevanten Suchwörtern einschl. MeSH-Termen sowie offenbar einfacher Suchverknüpfungen Datenbanken: Medline (April 1988 – Mai 1998; Update im April 1999; weiteres Update bei Überarbeitung bis einschl. Mai 2001), Cancerlit (gleiche Zeitpunkte wie Medline; letztes Update bis einschl. März 2001), Cochrane Library, Physician Data Query Databases, Handsuche sowie teilweise Suche nach grauer Literatur einschl. Kongressbänden der American Society of Clinical Oncology Literatur aus Publikationszeitraum: April 1988 – Mai 2001 insgesamt wenige, aber sachgerechte Suchbegriffe, Verknüpfungen nicht explizit genannt bis anhin relevante Studien wurden gefunden
Auswahl der Primärstudien	Vorgehen der Autoren bei der Sichtung und Auswahl der Studien geschildert, explizite Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien von Studien wie z.B. T-Stadien, Brachytherapie-Techniken, oder Daten zu Surrogat-Zielparametern Auswahl durch ein Mitglied der Arbeitsgruppe; soweit ersichtlich, keine Überprüfung durch Zweitbewertung Unklar, wie viele Studien den Einschlusskriterien entsprachen, kein Gesamtergebnis der Treffer; 16 bzw. 17 Studien tabellarisch ausgewertet, davon 11 zu Brachytherapie allein; 3 retrospektive Kohortenstudien und 13 bzw. 14 Fallserien Literatur von 1989 bis 1998 ausgewählt, kein Flow-Chart der Studienauswahl möglich
Qualitätsbewertung der Primärstudien	Keine Charakterisierung der Studienqualität mittels Einteilung in Evidenzklassen Soweit ersichtlich, keine Qualitätsbewertung durch zwei unabhängige Bearbeiter keine explizite Zuordnung von Qualitätskriterien zu einzelnen Studien, Studienqualitätskriterien teilweise benannt, aber nicht umfassend
Datenextraktion	Tabellarische Datenextraktion mit wesentlichen Informationen über Studien, zusätzlich Zusammenfassungen im Fließtext nicht angegeben, ob die Datenextraktion durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde
Datensynthese / Statistische Analyse	Qualitative Auswertung und Zusammenfassung durch Tabellen, keine quantitative Datensynthese, keine weitergehende statistische Analyse Gliederung der Ergebnisse nach Art der durchgeführten Therapie: a) PBT allein, b) PBT allein im Vergleich zu EBRT mit nachfolgender PBT, c) PBT als Boost nach EBRT, d) PBT vor EBRT Darstellung von bNED-Raten in Abhängigkeit vom PSA-Ausgangswert Zusammenfassende Aus- und Bewertung im Fließtext, Evidenzlevel werden nicht erwähnt Keine Kosten-Wirksamkeits-, Kosten-Nutzwert- oder Kosten-Nutzen-Analyse

<p>Ergebnisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vielversprechende kurz- und mittelfristige Resultate i.S.e. bNED bei ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinomen in einem frühen Stadium - Mangel an randomisierten Vergleichsstudien mit ausreichender Follow-up-Dauer, insbesondere vs. radikale Prostatektomie oder EBRT <p>PBT als Monotherapie unter folgenden Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> o T1 bis T2a o Gleason-Score bis 6 o PSA bis 10 ng/ml <p>Keine PBT bei weniger günstigen Prognosecharakteristika, Prostatavolumen größer als 45 – 50 ml, sowie bei vorheriger TURP (relative Kontraindikation)</p> <p>bNED-Raten in Abhängigkeit von initialen PSA-Werten:</p> <p>≤4 ng/ml: 93 – 100% 4,1 – 10 ng/ml: 70 – 86% >10 ng/ml: 39 – 49%</p> <p>Nebenwirkungsraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) akut (<12 Monate): leichte bis mäßiggradige, einfach behandelbare urethrale und Blasensymptome: 46 – 54%; Urinretention: 1 – 14%; Proktitis: 1 – 2% b) chronisch (>12 Monate): mäßiggradige, einfach behandelbare oder schwere, chirurgisch oder stationär behandlungsbedürftige urethrale und Blasensymptome: 29% nach 12 Monaten, 14% nach 24 Monaten; Inkontinenz: 5 – 6%; Inkontinenz bei vorheriger TURP: 13%; Hämaturie: 1 – 2%; Striktur: 1 – 2%; Proktitis: 1 – 3%; Impotenz: 4 – 14% <p>Unter PBT offenbar höhere Akut- und teilweise auch höhere mittelfristige Nebenwirkungsraten bzgl. urethraler und Blasensymptome als unter EBRT; höhere Nebenwirkungsraten bei Kombinationsbehandlungen aus PBT und EBRT</p>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Aufgrund der Evidenzlage mit Fehlen von randomisierten Vergleichsstudien ergeben sich keine Hinweise, dass die PBT der radikalen Prostatektomie oder der EBRT beim lokal begrenzten Prostatakarzinom überlegen wäre. Es können bislang keine vorbehaltlosen Empfehlungen für die PBT ausgesprochen werden, allenfalls für eine eingegrenzte Patientenspektrum (s.o.), bei denen die klinische Wirksamkeit der PBT als vergleichbar mit derjenigen eingeführter Therapiealternativen erscheine. Patienten sollten gebeten werden, an kontrollierten Vergleichsstudien teilzunehmen.</p> <p>PBT sollte verfügbar gemacht werden für Patienten mit folgenden Tumorcharakteristika: Stadium T1c – T2a, Gleason-Score ≤6, PSA-Wert ≤10 ng/ml; Anwendung nach entsprechender Patienteninformation und Diskussion der verfügbaren Daten und der potentiellen Nebenwirkungen mit dem Patienten</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind kompatibel mit deren Ergebnissen.</p> <p>Die Recherche-Strategie zur Literatur-Beschaffung erscheint einfach, aber noch ausreichend und zweckdienlich; die eingeschlossenen Datenbanken jedoch aufgrund des angloamerikanischen Schwerpunkts begrenzt; für den Suchzeitraum bis ca. 1999/2000 wurden aber die wesentlichen Studien gefunden.</p> <p>Nach dem Update wurden offenbar keine weiteren Studienauswertungen vorgenommen.</p> <p>Evidenz-Zuordnungen wurden nicht vorgenommen; die Studien wurden jedoch als Fallserien oder retrospektive Kohortenstudien charakterisiert.</p> <p>Die Ergebnisse der Literatursauswertung wurden kritisch diskutiert worden, die Schlussfolgerungen wirken angemessen.</p> <p>Für die PBT-Kontraindikationen wurden keine Literaturstellen ausgewiesen.</p> <p>Es wird nicht diskutiert, dass bis 2001 auch nicht für die radikale Prostatektomie bzw. bis anhin auch nicht für die EBRT ein Wirksamkeitsnachweis unter strikten methodischen Anforderungen (Randomisierung, Einschluss einer Leerbedingung, etc.) geführt wurde.</p> <p>Eine Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf deutsche Verhältnisse erscheint mit Einschränkungen möglich. Die Verwendung von Surrogat-Endpunkten sei notwendig und erscheine akzeptabel.</p> <p>Die Autoren äußern sich überzeugt, dass ein RCT der PBT gegenüber der radikalen Prostatektomie oder der EBRT durchführbar sein müsse, und sind optimistisch, dass sich Patienten nach entsprechender Information diesen Behandlungsoptionen randomisiert zuteilen ließen.</p> <p>Die zurückhaltende Bewertung zur Anwendung der Brachytherapie und die Empfehlung bzgl. Patienten mit günstigen Risikofaktoren deckt sich mit anderen bisher ausgewerteten Berichten; gleiches gilt für die Forderung nach besseren Evaluationsstudien unter Einschluss adäquater Vergleichsbedingungen und über eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit.</p>
--	---

<p>Autoren / Quelle</p> <p>Bezugsrahmen</p>	<p>CEDIT</p> <p>Wattiaux MJ, Baffert S, Perrin JP, Jakobi-Rodrigues N, Fery-Lemonnier E (2001) Curietherapie dans le cancer localisé de la prostate</p> <p>bewertende Institution: CEDIT: Comité d' Evaluation et de Diffusion des Innovation Technologiques</p> <p>Anfertigung der Informationssynthese, auf Anfrage von 3 Urologie-Professoren aus Paris und Umgebung; CEDIT soll zur Wirksamkeit, Einführung und Verbreitung der Brachytherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Stellung nehmen</p> <p>keine Erklärung bzgl. möglicher Interessenkonflikte</p> <p>Durchführung eines externen Reviews nicht ersichtlich</p> <p>Einholung von Experten-Stellungnahmen (Urologen, Strahlentherapeuten) auf die o.g. Anfrage hin, welche im Appendix aufgeführt sind</p>
<p>Dokumenttyp</p>	<p>HTA-Bericht (systematischer Review mit qualitativer Informationsbewertung einschl. Verfahrensbeschreibung und gesundheitsökonomischer Aspekte sowie juristischer Gesichtspunkte)</p>
<p>Fragestellung / Zielsetzung</p>	<p>(1) Ist die Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom hinreichend evaluiert, um sie im öffentlichen Gesundheitsdienst der Pariser Krankenhäuser (Assistance Publique – Hospitaux de Paris; AP-HP) einführen zu können?</p> <p>(2) Falls ja, empfiehlt das CEDIT die Einführung der Brachytherapie bzw. wie sollen die Modalitäten der Verbreitung genau gestaltet werden?</p> <p>(3) Falls nein, welche Art der Evaluation der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wird als notwendig erachtet?</p> <p>[Fragestellung bzgl. Brachytherapie umfasst sowohl permanente Implantation von Seeds als auch temporäre Implantation von Sonden]</p>
<p>Patienten</p>	<p>Patienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>gemäß Anfrage</p> <p>sonst keine nähere Spezifikation a priori</p>
<p>Interventionen</p>	<p>berücksichtigte Therapieinterventionen:</p> <p>Brachytherapie mit permanenten oder temporären Implantaten</p> <p>Radikale Prostatektomie (retropubischer vs peritonealer vs laparoskopischer Zugang)</p> <p>Externe Strahlentherapie (konventionell vs konformal vs Protonen/Neutronen)</p> <p>Kryochirurgie</p> <p>Außerdem erwähnt: weitere tumorablativ Verfahren wie high-intensity focused ultrasound (HIFU) und radiofrequency interstitial tumour ablation (RITA)</p>

Zielparameter / Endpunkte	Zielgrößen: nicht explizit angegeben; gemäß Literaturrecherche: Bei Auswertung: Überlebenszeiten, insbesondere PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit), außerdem klinische Lokalrezidive qua Biopsien; unerwünschte Wirkungen und Komplikationsraten
Beobachtungsdauer	Nicht a priori spezifiziert In ausgewerteten Studien: Katamnesedauer von 5 Jahren
Recherche	durchsuchte Datenbanken: nicht explizit angegeben ebenfalls keine Angaben zu Handsuche oder Suche nach "grauer Literatur" keine Angabe bzgl. Recherchestrategien im Hinblick auf HTAs und Leitlinien Suchbegriffe und deren Verknüpfungen nicht aufgeführt
Auswahl der Primärstudien	Filterkriterien für Literaturoauswahl nicht ersichtlich Ausgewertet wurden zwei HTAs [CETS, CCOHTA], eine Leitlinie (ABS), sowie bis zum Jahr 2000 (einschl.) veröffentlichte retrospektive Kohortenstudien bzw. extendierte Fallserien
Qualitätsbewertung der Primärstudien	Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien: werden nicht explizit aufgeführt Narrative Darstellung bzw. Auswertung der Informationssynthesen und der Primärliteratur; tabellarische Gegenüberstellung von Studienergebnissen mittels Kennzahlen sowohl für Wirksamkeits- als auch für Verträglichkeitsparameter keine formale Qualitätsbewertung der Studien, keine Evidenzklassifikation
Datenextraktion	Keine standardisierte Datenextraktion Unklar, ob Aus- und Bewertung auch durch einen zweiten unabhängigen Bearbeiter erfolgte Teilweise tabellarische Zusammenfassung von Häufigkeitsraten insbesondere bzgl. Nebenwirkungen
Datensynthese / Statistische Analyse	Qualitative narrative Zusammenfassung, teils durch tabellarische Übersichten aus Daten verschiedener Studien, Keine Metaanalyse; keine quantitative Informationssynthese Narrative Beschreibung von ausgewerteten Studien in einem Fließtext mit den Schwerpunkten Wirksamkeit und Komplikationen / Nebenwirkungen Eine Auswertung zur Lebensqualität eingeschlossen (narrative Darstellung)

Ergebnisse	<p>keine sichere Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der Brachytherapie möglich; auch im Hinblick auf Indikationen, Methodik der Durchführung (da noch in Weiterentwicklung befindlich) und Lebensqualität sowie fehlende Langzeitdaten; Vergleichsstudien zu EBRT und/oder Prostatektomie sind nicht valide</p> <p>Kritik an der Wertigkeit von PSA-bezogenen Surrogat-Endpunkten, deskriptive Darstellung der Empfehlung für Tumoren des Stadiums T1 (bzw. noch T2a) PSA \leq10 ng/ml und Gleason-Score \leq6</p> <p>relativ ausführliche gesundheitsökonomische Einschätzung mit Angaben über potentielle Vorteile der Brachytherapie (Kostenreduktion bzgl. Krankenhausaufenthalt und postoperativer Nachsorge, höhere Lebensqualität), notwendige apparative Investitionen, Kosten der Seeds, etc.</p> <p>Beurteilung der Kosten-Effektivität der Brachytherapie jedoch noch nicht möglich; bei gesundheitsökonomischer Evaluation auch Verweis auf in Entstehung begriffenes ANAES-HTA</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Keine sichere Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der Brachytherapie möglich;</p> <p>Insbesondere keine Überlegenheit der Brachytherapie bzgl. Wirksamkeit oder Verträglichkeit nachgewiesen</p> <p>Brachytherapie sollte nur in einem Referenzzentrum mit hinreichender Erfahrung durchgeführt werden (Kooperation zwischen Urologie und Strahlentherapie), dieses Zentrum soll auch Evaluationsstudien durchführen</p> <p>Notwendigkeit randomisierter kontrollierter Langzeitstudien; Notwendigkeit weiterer Studien zur Lebensqualität</p> <p>Kosten-Effektivitäts-Aspekte derzeit noch nicht beurteilbar</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die o.g. Schlussfolgerungen sind kompatibel mit den Ergebnissen.</p> <p>HTA-Bericht mit deutlichen methodischen Schwächen bei Literaturrecherche, -auswahl und -auswertung,</p> <p>dadurch potentiell eingeschränkte Validität der Ergebnisse bzw. der Schlussfolgerungen, Hinweise zum Entwicklungsstatus bzw. der noch nicht hinreichenden Standardisierung der Brachytherapie zwischenzeitlich nur noch eingeschränkt gültig</p> <p>Angaben zu relevanten Behandlungsalternativen, wobei jedoch der zum damaligen Zeitpunkt unklare Evaluationsstand zu alternativen Behandlungsverfahren beim lokalisierten Prostatakarzinom nicht hinreichend problematisiert wird,</p> <p>Übertragbarkeit der Ergebnisse / Empfehlungen auf den deutschen Versorgungskontext erscheint fraglich;</p> <p>auch Angaben zu erforderlichen Organisationsstrukturen, Kostendaten sind vermutlich nur eingeschränkt übertragbar</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren und zu den Ergebnisdaten bzw. der Bewertung der Brachytherapie können jedoch mit Einschränkungen übernommen werden (Fehlen von RCTs, keine sichere Bewertung der Wirksamkeit und der Risiken bzw. Komplikationen der Brachytherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom möglich)</p>
--	---

Autoren / Quelle	CETS
Bezugsrahmen	<p>Brachytherapy and prostate cancer. Report 99-5 RE. 99-5 RE, 1-25. 2000. Montreal.</p> <p>Autor: M Hodge für das Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Quebec</p> <p>Anfrage von Centre Hospitalier Universitaire de Quebec</p> <p>genaue Conseil-Zusammensetzung nicht ganz klar (12 Mitglieder, 5 genannt)</p> <p>veröffentlicht durch Conseil d'évaluation des technologies de la santé, Januar 2000</p> <p>generelle Förderung und Verbreitung von HTA, Beratung für Akteure des Gesundheitswesens</p> <p>Ministerium für Forschung, Wissenschaft und Technologie, Quebec (Empfänger des HTA), Centre Hospitalier Universitaire de Québec (Anfragende Institution)</p> <p>kein Interessenskonflikt deklariert, Finanzierung nicht erwähnt</p> <p>externes Review durchgeführt durch 2 Urologen und 2 Radiologen</p>
Dokumenttyp	Systematisches Review mit qualitativer Informationssynthese
Fragestellung / Zielsetzung	Zusammenstellung der Evidenz für die medizinische Wirksamkeit (und Nebenwirkungen) der Brachytherapie und Vergleich mit gängigen Therapien. Kostenaspekte werden berücksichtigt.
Patienten	<p>Keine klare Definition a priori,</p> <p>Die Patientengruppen ergeben sich durch die Strategie der Literatursuche bzw. der dabei gefundenen Studien. Für die Recherche waren Patientencharakteristika kein eigenes Filterkriterium. Die in den zitierten Studien eingeschlossenen Patientengruppen werden beschrieben.</p> <p>Nennung der Ein- und Ausschlusskriterien Patientencharakteristika, Anzahl der Patienten, Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen etc. entfällt (s.o.)</p>
Interventionen	<p>Brachytherapie,</p> <p>LDR (sowie HDR) in Monotherapie sowie teilweise in Kombinationen mit externer Strahlentherapie und antihormoneller Therapie</p> <p>Im Vergleich zu radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie</p> <p>Beschreibung von Entwicklungsstadium, Verbreitung und Nutzungsmuster der Prüfintervention(en), etc. teilweise gegeben</p>
Zielparameter / Endpunkte	<p>Keine klare Definition a priori</p> <p>Survival-Parameter: overall, recurrence-free, disease-free</p> <p>PSA-Level prä u. post (BDF)</p>

Beobachtungs- dauer	Keine klare Definition a priori entsprechend der gefundenen Studien 6 Monate bis 15 Jahre Aufgrund der relativ neuen Anwendung von BT, der relativ günstigen Prognose früher Prostata-Ca.-Stadien und des Zeitfensters der untersuchten Studien sind belastbare Aussagen zum Gesamtüberleben oder zur Letalität kaum zu erwarten
Recherche	"Hauptquellen" waren MedLine und die Referenzen der dabei gefundenen Papers (insg. 33 Fundstellen) weder Suchwörter noch Suchverknüpfungen angegeben, exakter Suchalgorithmus fehlt, nicht-englische Literatur scheint berücksichtigt worden zu sein, aber Berücksichtigung mit Einschränkung nach Evidenzlevel Publikationszeitraum 1972-1999, Aktualität nicht optimal da Literatursuche bis max. 1999, fehlen evtl. neuere Studien
Auswahl der Primärstudien	Auswahlkriterien unklar, keine Filterkriterien ersichtlich offenbar keine Selektion wegen geringer Evidenz, sondern (eigene?) Evidenzbewertung (Stufen 1-6) aller gefundenen Studien Einteilung in Evidenzklassen gemäß eigener Klassifikation Unklar, wie viele Studien den Ein- oder Ausschlusskriterien entsprachen, da keine Ein-/Ausschlussdefinition angegeben
Qualitäts- bewertung der Primärstudien	Keine explizite Auflistung von Qualitätskriterien von Studien RCT / vergleichende Studie / case series Angaben zu PSA-level Konkretes Vorgehen bei der Qualitätsbewertung nicht angegeben Unklar, ob Qualitätsbewertung durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde Keine Angaben zu Stichprobenartige Überprüfung der Bewertung von Primärstudien
Datenextraktion	Tabellarische Datenextraktion mit wesentlichen Informationen, nicht angegeben, ob Datenextraktion durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde
Datensynthese / Statistische Analyse	Keine quantitative Synthese, nur qualitative Zusammenfassung als Text mit Hinweisen auf methodische Probleme

Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none">- keine ausreichende Evidenz für Überlegenheit gegenüber Standardtherapien (radikale Prostatektomie und EBRT)- keine ausreichende Evidenz für bessere Kosten-Effektivität, Eigeneinschätzungen befragter Zentren sehr divergent und mit Vorsicht zu genießen- Hinweise auf geringere Komplikationsraten, insb. Impotenz- Zielgruppe eingeschränkt (günstige Stadien)- insgesamt als experimentelles Verfahren einzustufen- Renaissance von BT nicht wegen der Technik selber, sondern wegen verbesserter Begleittechniken (3D- u. Echtzeit-Bildgebung), außerdem demographische Ursache- PSA-Level als Hauptprädiktor für das Outcome- die gefundenen 33 Studien (englisch) zw. 1972 u. 1999 beinhalteten keine randomisierten und wenig vergleichende Studien, dafür diverse Patientencharakteristika und Outcome-Definitionen (3 Level-3-Studien, ansonsten nur Level 5 u. 6 -Evidenz), bei nicht-englischer Suche auch keine Level 1 oder 2 - Evidenz <p>in 2 von 3 Studien mit „höchster Evidenzstufe“ (Level III) Vorteile für LDR-Brachytherapie gegenüber radikaler Prostatektomie, jedoch Problem mangelnder Vergleichbarkeit bzgl. Diagnose und Stadieneinteilung</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber radikaler Prostatektomie oder EBRT gemessen an PSA-Leveln und unter Idealbedingungen (efficacy) anhand der Studienlage nicht nachzuweisen. Hinweise auf Überlegenheit in puncto geringere Nebenwirkungen sind erkennbar, aber methodisch schwierig zu belegen. All dies gilt nur für Stadien mit niedrigem Gleason-Score. Ein günstigeres Kostenverhältnis ist nicht belegt, ein entsprechender Nachweis wird u.a. wegen unsicherer Taxierung des Kostenvorteils von Lebensqualität, darunter Impotenz, schwierig werden.</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Schlussfolgerungen sind kompatibel mit Ergebnissen</p> <p>Qualitativer systematischer Review mit methodischen Mängeln bzgl. Literaturrecherche und –auswahl</p> <p>Da der Literatur-Suchalgorithmus fehlt, ist eine unvollständige Suche nicht auszuschließen. Die Beschränkung auf MedLine wirkt unprofessionell, die Schlussfolgerungen/Kernaussagen sollten aber darunter nicht leiden. Die Aktualität ist aus heutiger Sicht unbefriedigend (Lit. bis 1999), dies liegt aber am Erscheinungsdatum des HTA (2000). In Kenntnis der Studiensituation durch andere Berichte erscheinen die Ergebnisse jedoch plausibel. Ein Sprachen-Bias wurde offenbar zu vermeiden versucht, ein Publikationsbias dagegen nicht, was angesichts des skeptisch-abwägenden Fazits des HTA kein Nachteil zu sein scheint.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf deutsche Verhältnisse ist wohl mit Einschränkungen möglich, da die Aussagen sich auf efficacy beschränken. Wie die Brachytherapie in den Versorgungsalltag eingebracht werden würde (ambulant/stationär), ist dagegen unklar.</p> <p>Die Empfehlung, eine Konzentration der Brachytherapie auf Zentren anzustreben, erscheint nachvollziehbar, da Erfahrung und technische Unterstützung (TRUS) das Ergebnis – zumindest bis zu einer einheitlichen Standardisierung – stark beeinflussen (gilt auch für die Standardtherapien)</p> <p>Insgesamt zurückhaltende Bewertung der Brachytherapie erscheint angesichts der Evidenzlage nachvollziehbar (Forderung nach kontrollierten Studien; aufgeworfene Probleme: notwendigerweise langen Beobachtungszeiträume, schwer operationalisierbare Einstufung der Nebenwirkungen und der Kosten). Die demographische Entwicklung wird den Handlungsbedarf erhöhen, es ist mit einer Popularisierung des Themas durch die Massenmedien zu rechnen, was die Durchführung von Studien sehr erschweren könnte.</p>
--	---

Autoren / Quelle	MSAC
Bezugsrahmen	<p>Brachytherapy for the treatment of prostate cancer; MSAC application no. 1029. 1-45. 2000.</p> <p>Autor nicht spezifiziert bzw. Angabe: Jenny Doust (assistance)</p> <p>bewertende Institution: Medicare Services Advisory Committee</p> <p>Anfertigung zur Unterstützung der australischen Regierung bei der Bewertung von Gesundheitsleistungen. (Beratung für das Gesundheitsministerium, welche Leistungen im Rahmen des staatlichen Medicare-Programms zu finanzieren sind.)</p> <p>Auftraggeber genannt, aber kein Interessenskonflikt deklariert, Finanzierung wahrscheinlich staatlich (keine explizite Aussage)</p> <p>Beratung durch supporting committee</p> <p>Durchführung eines externen Reviews, Cochrane-Team analysierte die Evidenzlage, danach bewerteten Fachexperten diese Analyse und fertigten daraus den HTA für das MSAC</p> <p>Beteiligung von Chirurgen, Radiologen, Urologen, Patientenvertreter</p>
Dokumenttyp	HTA-Bericht mit qualitativer Informationssynthese
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Den medizinischen Nutzen unter Alltagsbedingungen (effectiveness) und die Sicherheit (Nebenwirkungen) der Brachytherapie für Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca. untersuchen.</p> <p>Die Untersuchung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses (efficiency) von Brachytherapie wird in der Selbstdefinition der Aufgabe des HTA nicht direkt erwähnt, es finden sich aber unter den Ergebnissen Aussagen dazu. Außerdem werden Kostenbewertungen als grundsätzliche Aufgabe des MSAC angegeben.</p>
Patienten	<p>Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca.:</p> <p>T1 bis T2a bis max. „early“ T2b</p> <p>und</p> <p>Gleason-Score 2-6</p> <p>und</p> <p>PSA < = 10 ng/ml .</p>

Interventionen	<p>Brachytherapie, fast ausschließlich permante (LDR) Seeds (Jod 125)</p> <p>Vergleiche mit radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie (EBRT) und watchful waiting.</p> <p>Brachytherapie-Techniken und Kontraindikationen beschrieben.</p> <p>Verweis auf NHMRC Report (Leitlinien)</p>
Zielparameter / Endpunkte	<p>Keine klare Definition a priori</p> <p>biochemical relapse-free survival, biochemical failure (würde bNED entsprechen), cause-specific mortality rates, complication rates (diverse)</p> <p>Verschiedenheit der Definitionen von biochemical failure beklagt – erschwert Studienvergleich</p>
Beobachtungsdauer	<p>Keine klare Definition a priori</p> <p>je nach Studie, kurze follow-up-Zeiten werden als Schwachpunkt diskutiert</p> <p>üblicherweise 3 – 10 Jahre (- 15 Jahre)</p> <p>Angaben z.T. in Mittelwerten bzw. Medianen</p>
Recherche	<p>Nur rudimentäre Literaturrecherchestrategie aufgeführt; lediglich Suchwörter, aber keine Suchverknüpfungen (s.u.)</p> <p>3 Datenbanken (Medline, Embase, Cancerlit), keine Suche nach grauer Literatur, keine Handsuche, wahrscheinlich Beschränkung auf englische Publikationen, möglicher Bias nicht ausgeschlossen</p> <p>Publikationszeitraum: 1990 – März 2000, d.h., es könnten neue Studien fehlen</p> <p>insgesamt wenige (aber sachgerechte) Suchbegriffe, Verknüpfungen nicht genannt, ev. Beschränkungen auf Überschrift, Abstract oder Text nicht genannt.</p> <p>Unklar, ob Studien übersehen wurden</p>
Auswahl der Primärstudien	<p>Konkretes Vorgehen der Autoren bei der Sichtung und Auswahl der Studien unklar, keine explizite Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien von Studien</p> <p>keine weiteren Einschränkungen bzgl. Studieneigenschaften ersichtlich</p> <p>Charakterisierung der Studieneigenschaften mittels Einteilung in Evidenzklassen gemäß NH&MRC guidelines. Ein supporting committee aus klinischen Experten bewertete die Evidence (von wem eingestuft?) und gab Kommentare aus klinischer Perspektive</p> <p>Unklar, wie viele Studien den Einschlusskriterien entsprachen, es wird kein Gesamtergebnis der Treffer angegeben. Die eigene Auszählung der unter „Studies examining the use of Brachytherapie“ aufgeführten Fundstellen (alphabetische Reihenfolge) ergab 24 Studien.</p> <p>Literatur von 1990 bis März 2000 (s.o.), kein Flow-Chart der Studienauswahl möglich</p>

<p>Qualitäts- bewertung der Primärstudien</p>	<p>Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien: Evidenzlevel gemäß NH&MRC guidelines</p> <p>Konkretes Vorgehen bei der Qualitätsbewertung: s.o.</p> <p>nicht angegeben, ob die Qualitätsbewertung durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde</p> <p>keine Angabe, ob stichprobenartige Überprüfung der Bewertung von Primärstudien</p> <p>keine explizite Zuordnung von Qualitätskriterien zu einzelnen Studien,</p> <p>Studienqualitätskriterien teilweise aufgelistet, aber nicht umfassend</p>
<p>Datenextraktion</p>	<p>Tabellarische Datenextraktion mit wesentlichen Informationen über Studien, diverse Tabellen, jedoch keine Tabelle dabei, die alle Studien zusammenfasst</p> <p>zusätzlich Kurzauswertungen in Form von Abstracts in einem Appendix</p> <p>nicht angegeben, ob die Datenextraktion durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde</p>
<p>Datensynthese / Statistische Analyse</p>	<p>Qualitative Auswertung und Zusammenfassung durch Tabellen,</p> <p>keine quantitative Datensynthese, keine statistische Analyse</p> <p>die Ergebnisse werden unter 2 Überschriften gegliedert dargestellt: „Is it safe?“ / „Is it effective?“. Zu ersterem Thema tabellarische Kurzdarstellung der gefundenen Studien (8) sowie tabellarische Zuordnung diverser Brachytherapie-Nebenwirkungen zu diesen Studien. Zum medizinischen Nutzen („biochemical disease-free survival“) ebenfalls Tabellen, außerdem narrative Darstellung einzelner, ausgewählter Studien. Im Anhang sind kurze Abstracts für jede ausgewertete Studie (24) dargestellt.</p> <p>Eine zusammenfassende Auswertung existiert nicht, Evidenzlevel werden lediglich im Text erwähnt (2 Studien „Level 3“, der Rest „Level 4“). Die eine dieser Level-3-Studien (D’Amico et al, 1998) erfährt eine herausgehobene Würdigung durch graphische Darstellung von Survival-Rates.</p> <p>Für eine Kosten-Nutzen-Analyse sind tabellarische Schätzwerte angegeben.</p>

<p>Ergebnisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> - größter Vorzug von Brachytherapie gegenüber radikaler Prostatektomie u. EBRT ist wahrscheinlich die Potenserhaltung - klare Aussagen zur effectiveness der Brachytherapie sind durch uneinheitliche Definitionen in den Studien, was als „failure after treatment“ gilt, grundsätzlich schwierig (es wurde von den Autoren „biochemical failure“ zur vergleichenden Darstellung gewählt) - es herrscht ein Mangel an vergleichenden Studien (Brachytherapie vs. Radikale Prostatektomie, EBRT u. watchful waiting) - die wenigen vorliegenden Studien haben geringe Evidenzklassen (nur 2 Studien Level-3, alle anderen 22 Level 4) - sonstige Gründe für eine schwache Generalisierbarkeit der effectiveness sind kleine Fallzahlen, kurzes Follow-up, schnelle Technikwandel, Konzentration auf Zentren der Maximalversorgung, ausgeprägte Co-Morbidität aufgrund des Altersspektrums der Patienten - offenbar profitieren nur Patienten mit niedrigen Tumorstadien (s. u.) von Brachytherapie - Brachytherapie wird als klar kontraindiziert bei ungünstigen Tumoren und transurethral vorbehandelten Patienten dargestellt - Kosten wurden lediglich geschätzt, für Brachytherapie höhere Kosten als für RP, aber möglicherweise Ausgleich durch geringere Folgekosten - MSAC empfiehlt die Kostenübernahme bei Brachytherapie unter folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> o T1 bis T2a oder T2b o Gleason bis 6 o PSA bis 10 ng/ml o Organvolumen < 40 ml o Lebenserwartung > 10 Jahre o Behandlung erfolgt „at approved sites“ - das australische Gesundheitsministerium akzeptierte diese Empfehlungen 2001
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Aufgrund der (schwachen) Evidenzlage kann Brachytherapie nur für eine eingegrenzt Patientenspektrum (s. o.) empfohlen werden. Der wesentliche Vorteil dürfte in den höheren Chancen einer Potenserhaltung liegen. Kostenvorteile sind möglich, aber lediglich geschätzt. Die Schlussfolgerungen des HTA sollten bald (in spätestens 3 Jahren) wieder überprüft werden, d. h., es besteht weiterhin Analyse- und Studienbedarf.</p> <p>Empfehlungen: Interim-Kostenübernahme bei Prostata-Ca T1 – T2b, Gleason \leq6, PSA \leq10 ng/ml, Tumolvolumen < 40 ml, Lebenserwartung > 10 Jahre</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die Schlussfolgerungen der Autoren sind kompatibel mit den Ergebnissen.</p> <p>Die Recherche-Strategie zur Literatur-Beschaffung ist nicht detailliert beschrieben worden, eingeschlossene Datenbanken und der Suchzeitraum waren relativ begrenzt. Graue Literatur oder sonstige Maßnahmen zur ergänzenden Materialsuche wurden nicht unternommen.</p> <p>Die Evidenz-Zuordnungen erstrecken sich lediglich über 2 (von 6) Level.</p> <p>Für die sehr klar beschriebenen Kontraindikationen für Brachytherapie konnte kein Literatur-Beleg entdeckt werden.</p> <p>Die Ergebnisse der Literaturlauswertung sind kritisch diskutiert worden, die Schlussfolgerungen wirken angemessen. Es ist kaum zu vermuten, dass der Aufwand einer genaueren Literaturrecherche oder einer möglicherweise differenzierteren Evidenz-einstufung zu anderen Schlussfolgerungen geführt hätten.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf deutsche Verhältnisse ist prinzipiell möglich. Versorgungspolitisch interessant ist der Hinweis auf „approved sites“, da die Aussagen sich auf efficacy beschränken.</p> <p>Wie die Brachytherapie in den Versorgungsalltag eingebracht werden würde (ambulant/stationär), ist dagegen unklar.</p>
--	--

Autoren / Quelle	NCCHTA
Bezugsrahmen	<p>Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N (2003) Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. Health Technol Assess 7(33)</p> <p>bewertende Institution: The School of Health and Related Research (SchARR), University of Sheffield, Großbritannien</p> <p>Anfertigung der Informationssynthese im Rahmen des NHS R&D HTA Programme, erstellt aufgrund des NHS Prostate Cancer Programme 2000 zur Bewertung neuer Therapieoptionen</p> <p>keine Erklärung bzgl. Interessenkonflikte</p> <p>Durchführung eines externen Reviews durch namentlich genannte Urologen und Onkologen</p>
Dokumenttyp	<p>HTA-Bericht (systematischer Review mit qualitativer Informationsbewertung einschl. gesundheitsökonomischer Modellierung ohne explizite ethische oder juristische Bewertung)</p>
Fragestellung / Zielsetzung	<p>Identifikation neuer Behandlungsverfahren beim lokal-begrenzten Prostatakarzinom (TNM-Stadium T1-T2) sowie einer Evaluation des <i>medizinischen Nutzens [Effektivität]</i> anhand der Zielgrößen Gesamt-Überlebenszeit, erkrankungsfreie Überlebenszeit und Lebensqualität und der Kostenwirksamkeit im Vergleich zu derzeitigen Behandlungsstandards einschl. einer Schätzung der Gesamtkosten für England und Wales</p>
Patienten	<p>Patienten mit lokal-begrenzten Prostatakarzinom (TNM-Stadium T1-T2 N0 M0)</p> <p>Gemäß Ergebnis der Literaturrecherche</p> <p>Ausschluss von Studien mit Patienten mit weniger als 50% Tumorstadien T1-T2 bzw. von Studien ohne Subgruppenanalysen</p>
Interventionen	<p>berücksichtigte Therapieinterventionen:</p> <p>neoadjuvante antiandrogene Therapie, adjuvante antiandrogene Therapie, <i>antiandrogene Monotherapie</i>,</p> <p><u>(LDR oder HDR-)Brachytherapie</u>, 3D-konformale Radiotherapie, intensitätsmodulierte konformale Radiotherapie,</p> <p>Kryotherapie,</p> <p>[tumorablativ Verfahren: high-intensity focused ultrasound (HIFU), interstitial microwave thermal therapy (IMTT), transperineal radiofrequency interstitial tumour ablation (RITA), laser photocoagulation,</p> <p>Gentherapie,</p> <p>high linear energy transfer radiation]</p>
<p>im folgenden beziehen sich die Angaben ausschließlich auf die Brachytherapie, wenn nicht anders vermerkt</p>	

Zielparameter / Endpunkte	<p>Zielgrößen: Gesamt-Überlebenszeit, erkrankungsfreie Überlebenszeit (einschl. PSA-<i>anstiegsfreie</i> Überlebenszeit), Lebensqualität, unerwünschte Wirkungen und Komplikationsraten für Lebensqualität generische und krankheitsspezifische Erfassungsinstrumente</p>
Beobachtungsdauer	<p>Mindestkatamnesedauer von 5 Jahren</p>
Recherche	<p>durchsuchte Datenbanken: Biological Abstracts, CCTR und CDSR, CINAHL, EBM Reviews, EMBASE, HEED, HIMC, MEDLINE, NHS DARE, NHS EED, PreMedline, Science Citation Index, Social Sciences Citation Index einschl. Handsuche in relevanten Journals und Suche nach "grauer Literatur" Recherche in (angloamerikanischen) HTA- und Leitlinien-Datenbanken Suchbegriffe und deren Verknüpfungen sämtlich explizit aufgeführt keine Berücksichtigung von Abstracts möglicher Sprachenbias hinsichtlich Science Citation Index Literaturrecherche: Januar und Februar 2002; abgedeckter Publikationszeitraum: 1992 bis einschl. Januar / Februar 2002 verwendete Suchbegriffe sachgerecht, alle relevanten Primärstudien detektiert, jedoch nur ein Teil der einschlägigen HTA-Berichte</p>
Auswahl der Primärstudien	<p>Konkretes Vorgehen der Autoren bei der Sichtung und Auswahl der Studien unter expliziter Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien von Studien geschildert: insgesamt 9806 Primärliteraturstellen detektiert (für alle der o.g. neuen Therapieverfahren), im ersten Literatur-Screening Ausschluss von Referenzen nach Patientengruppe, Intervention und Zielgröße: noch 466 Literaturreferenzen übrig (davon 158 zur Brachytherapie), im zweiten Literatur-Screening Ausschluss von Artikeln nach Studienqualität einschl. Gruppenumfängen (weniger als 100 Patienten) und Follow-up- Dauer (weniger als 5 Jahre) mit Abschichtung gemäß Evidenzstufen: noch 104 Dokumente übrig, davon 24 zur Brachytherapie: Brachytherapie-Literaturreferenzen: 4 systematische Reviews (davon ein HTA [AHFMR], 2 RCTs, 0 prospektive Studien ohne Randomisation, 4 Kohorten- oder Fall-Kontroll- Studien, 1 Vergleichsstudie (<i>bzgl. Zeit oder Ort</i>), 13 deskriptive Studien bzw. extendierte Fallserien</p>

Qualitäts- bewertung der Primärstudien	<p>Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien: Randomisierung, Fallzahl(planung), Länge des Follow-up</p> <p>Tabellarische Auswertung mit Darstellung der Behandlungsbedingungen, der Patienten und ihrer Charakteristika, des Prüfplans und der Studienmethodik, der Ergebnisse der Zielgrößen und eines bewertenden Kommentars</p> <p>Qualitätsbewertung anhand der o.g. Rubriken und mittels Evidenzklassifikation in 5 Stufen: (1) RCT, (2) prospektive kontrollierte Studien ohne Randomisation, (3) Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, (4) Vergleichsstudie <i>bzgl. Zeit oder Ort</i>, (5) Expertenmeinungen, deskriptive Studien oder Berichte von Fachkommittees</p>
Datenextraktion	<p>Datenextraktion aus den eingeschlossenen Studien wie oben beschrieben</p> <p>Datenextraktion erfolgte durch einen Bearbeiter</p> <p>tabellarische Zusammenfassung der berücksichtigten Studien wie oben beschrieben</p>
Datensynthese / Statistische Analyse	<p>Qualitative narrative Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien mit Berücksichtigung von Studienabbrüchen und <i>missing data</i> (tabellarische Übersichten)</p> <p>Keine Metaanalyse</p> <p>Kurze narrative Beschreibung von ausgewerteten Studien in einem Fließtext</p> <p>Angaben zu Lebensqualität</p>

<p>Ergebnisse</p>	<p>24 Primärstudien, davon 2 RCTs (jedoch mit Vergleich von Brachytherapie-Modalitäten ohne adäquate Kontrollgruppe), 4 Follow-up-Studien ohne Randomisation mit Vergleichsbedingung (hier z.T. Therapieallokation nach Zugehörigkeit zu angenommener Risikogruppe), 6 Studien zu unterschiedlichen Brachytherapie-Interventionen</p> <p>keine sichere Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der Brachytherapie möglich;</p> <p>nach vorläufigen Befunden vergleichbare Therapieergebnisse wie bei radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie bei niedrigem T-Stadium, niedrigem Gleason-Score und niedrigem initialem PSA-Wert</p> <p>unterschiedliche Überlebenszeiten, wobei Einfluss von Brachytherapie-Behandlungsmodalitäten und Selektionsbias bei Patientenauswahl nicht ausgeschlossen werden kann; eingeschränkte Beurteilbarkeit auch durch Zusatztherapien und unterschiedliche Follow-up-Dauer</p> <p>offenbar niedrigere Raten von Impotenz im Vergleich zu radikaler Prostatektomie</p> <p><u>Übersicht</u> über gewichtete 12-Monats-Inzidenzraten bzgl. Nebenwirkungen (in %):</p> <table border="1" data-bbox="403 913 1356 1254"> <thead> <tr> <th>(siehe S. 149/150)</th> <th>erektile</th> <th>urethral</th> <th>rektal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Watchful Waiting / Active Monitoring</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Radikale Prostatektomie</td> <td>58 [44-60]</td> <td>15 [5-25]</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Radikale EBRT</td> <td>31 [29-36]</td> <td>20 [9-23]</td> <td>15 [8-26]</td> </tr> <tr> <td>3D-konformale EBRT</td> <td>36 [32-39]</td> <td>20 [9-23]</td> <td>5 [2-12]</td> </tr> <tr> <td>Brachytherapie</td> <td>18 [4-51]</td> <td>14 [14-30]</td> <td>3 [1-5]</td> </tr> </tbody> </table> <p>retrospektive Daten zur Lebensqualität ergeben kein eindeutiges Bild; es existieren auch drei gematchte Fall-Kontroll-Serien, in denen die Lebensqualität nach Brachytherapie niedriger war als nach radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie</p>	(siehe S. 149/150)	erektile	urethral	rektal	Watchful Waiting / Active Monitoring	0	0	0	Radikale Prostatektomie	58 [44-60]	15 [5-25]	0	Radikale EBRT	31 [29-36]	20 [9-23]	15 [8-26]	3D-konformale EBRT	36 [32-39]	20 [9-23]	5 [2-12]	Brachytherapie	18 [4-51]	14 [14-30]	3 [1-5]
(siehe S. 149/150)	erektile	urethral	rektal																						
Watchful Waiting / Active Monitoring	0	0	0																						
Radikale Prostatektomie	58 [44-60]	15 [5-25]	0																						
Radikale EBRT	31 [29-36]	20 [9-23]	15 [8-26]																						
3D-konformale EBRT	36 [32-39]	20 [9-23]	5 [2-12]																						
Brachytherapie	18 [4-51]	14 [14-30]	3 [1-5]																						
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Keine sichere Beurteilung zum Wirksamkeitsnachweis und zu Risiken / Komplikationen der Brachytherapie möglich;</p> <p>Insbesondere keine Überlegenheit der Brachytherapie bzgl. efficacy / effectiveness nachgewiesen</p> <p>Es wären randomisierte kontrollierte Langzeitstudien nötig, um zum einen den Selektionsbias bei der Patientenauswahl zu kontrollieren und zum anderen die Häufigkeit und die möglichen Auswirkungen von Komplikationen auch auf die Lebensqualität beurteilen zu können.</p>																								

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die Schlussfolgerungen sind kompatibel mit den Ergebnissen.</p> <p>Hochwertiger, methodisch guter HTA-Bericht</p> <p>Hohe Validität der Ergebnisse bzw. der Schlussfolgerungen, dabei Berücksichtigung maßgeblicher und aktueller Literatur mit Hinweisen auf mögliche Bias-Faktoren</p> <p>Angaben zum Entwicklungsstatus der noch nicht hinreichend standardisierten Prüf-intervention,</p> <p>Angaben zu relevanten Behandlungsalternativen, wobei jedoch der insbesondere für die externe Strahlentherapie unklare Evaluationsstand zu Behandlungsverfahren beim niedriggradigen lokalisierten Prostatakarzinom nicht hinreichend deutlich problematisiert wird,</p> <p>Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse, wobei die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext fraglich bleibt</p> <p>Keine Angaben zu erforderlichen Organisationsstrukturen, Personalbedarfs- und Qualifikationsprofilen</p> <p>Die Schlussfolgerungen der Autoren und deren Empfehlungen zur Verwendung der Ergebnisse bzw. der Bewertung der Prüfindervention(en) können mit den o.g., eher geringfügigen Einschränkungen übernommen werden: Derzeit ist aufgrund des Fehlens von RCTs keine sichere Bewertung der Wirksamkeit und der Risiken bzw. Komplikationen der Brachytherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom möglich; eine vergleichbare Wirksamkeit wie die der radikalen Prostatektomie bzw. der externen Strahlentherapie erscheint wahrscheinlich, kann aber nicht als gesichert angesehen werden.</p>
--	---

<p>Autoren / Quelle</p> <p>Bezugsrahmen</p>	<p>SMM</p> <p>Brakotherapie ved prostatakreft. SMM-raport Nr. 2/2002.</p> <p>Autoren: TB Johansen, Dahl O, Heikkila R, Hoisaeter PA, Klepp O, Olsen DR, Waehre H</p> <p>bewertende Institution: Senter for Medisinisk Metodevurdering (SMM), Norwegen (Zentrum für Medizinische Methodenbewertung)</p> <p>Anbindung an SINTEF: Stiftelsen for industriell og teknisk forskning ved Norges tekniske høgskole (Stiftung für industrielle und technische Forschung an der Norwegischen Technischen Hochschule)</p> <p>Anfertigung auf Aufforderung von "fachlichen Ratgebern"</p> <p>Auftraggeber nicht spezifiziert, Informationen über Interessenskonflikt aufgeführt; einer der Autoren (Mediziner/Gesundheitsökonom) hat möglichen Interessenskonflikt deklariert (Aktienbesitz eines Herstellers von Seeds), Finanzierung wahrscheinlich staatlich (keine explizite Aussage)</p> <p>Beratung: unklar</p> <p>Durchführung eines externen Reviews: unklar</p> <p>Beteiligung von Urologen, Onkologen, Radiologen, Gesundheitsökonomien</p>
<p>Dokumenttyp</p>	<p>HTA-Bericht mit qualitativer Informationssynthese (einschl. gesundheitsökonomischer Abschätzung)</p>
<p>Fragestellung / Zielsetzung</p>	<p>Untersuchung des medizinischen Nutzen unter Alltagsbedingungen (effectiveness) und der Sicherheit (Nebenwirkungen) sowie der Kosten-Effektivität der Brachytherapie für Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca im Vergleich mit der radikalen Prostatektomie, der externen Strahlenbehandlung und Watchful Waiting</p>
<p>Patienten</p>	<p>Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca.:</p> <p>"üblicherweise": T-Stadium \leq T2b</p> <p>und</p> <p>Gleason-Score <7</p> <p>und</p> <p>PSA < 10 ng/ml .</p>

Interventionen	<p>Brachytherapie, sowohl permanente (LDR) Seeds (Jod 125, Palladium 103) also auch temporäre (HDR; Iridium 192) berücksichtigt</p> <p>Vergleiche mit radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie (EBRT) und watchful waiting.</p> <p>Brachytherapie-Techniken (Dosimetrie, Planung, Kontrolluntersuchungen) und Kontraindikationen beschrieben</p>
Zielparameter / Endpunkte	<p>Gesamtüberleben und krankheitsbezogenes Überleben</p> <p>Komplikationen</p> <p>Lebensqualität</p> <p>Lokale Kontrolle z.B. anhand von Prostata-Biopsien</p> <p>PSA-anstiegsfreie Überlebenszeit als Surrogat-Endpunkt (hierfür keine prospektiven Studien zur Validierung; Problematik des PSA bouncing erwähnt)</p>
Beobachtungsdauer	<p>Nachbeobachtungszeit von 10 – 15 Jahren wünschenswert</p> <p>kurze follow-up-Zeiten werden als möglicher Schwachpunkt diskutiert</p> <p>Angaben z.T. in Mittelwerten bzw. Medianen</p>
Recherche	<p>Nur rudimentäre Literaturrecherchestrategie aufgeführt; lediglich Suchwörter, aber keine elaborierten Suchverknüpfungen (s.u.)</p> <p>3 Datenbanken (Medline, Embase, Cochane Library), offenbar keine Suche nach grauer Literatur oder Handsuche, wahrscheinlich Beschränkung auf englische Publikationen, möglicher Bias nicht ausgeschlossen</p> <p>Suche nach Publikationen im Zeitraum von 1999 bis einschl. August 2001</p> <p>insgesamt wenige (aber sachgerechte) Suchbegriffe, Oder-Verknüpfungen, Unterscheidung bzgl. Abstract oder Text nicht genannt.</p>
Auswahl der Primärstudien	<p>Konkretes Vorgehen der Autoren bei der Sichtung und Auswahl der Studien spezifiziert, explizite Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien von Studien</p> <p>keine weiteren Einschränkungen bzgl. Studieneigenschaften ersichtlich</p> <p>Charakterisierung der Studieneigenschaften mittels Einteilung in 3 Evidenzklassen anhand Bewertung von Studiendesign und Validität</p> <p>Anzahl der Treffer und Entwicklung der Anzahl im Verlauf des Screening-Prozesses aufgeführt</p> <p>Literatur von 1999 bis August 2001 (s.o.), Flow-Chart der Studienauswahl wäre möglich</p>

Qualitäts- bewertung der Primärstudien	<p>Kriterien für die Qualitätsbewertung der Studien: 3 Evidenzlevel gemäß eigener Einteilung mit Spezifikation durch verschiedene Ankerpunkte</p> <p>Konkretes Vorgehen bei der Qualitätsbewertung: s.o.</p> <p>nicht angegeben, ob die Qualitätsbewertung durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde</p> <p>keine Angabe, ob stichprobenartige Überprüfung der Bewertung von Primärstudien</p> <p>explizite Zuordnung von Qualitätskriterien zu einzelnen Studien,</p> <p>Studienqualitätskriterien aufgelistet</p>
Datenextraktion	<p>Tabellarische Datenextraktion mit wesentlichen Informationen über Studien,</p> <p>zusätzlich kurze tabellarische Zusammenstellungen im Text mit Gegenüberstellungen der Brachytherapie zu Prostatektomie und externer Strahlentherapie</p> <p>nicht angegeben, ob die Datenextraktion durch zwei unabhängige Bearbeiter durchgeführt wurde</p>
Datensynthese / Statistische Analyse	<p>Qualitative Auswertung und Zusammenfassung durch Tabellen,</p> <p>keine quantitative Datensynthese, keine statistische Analyse</p> <p>die Ergebnisse werden zum einen bzgl. der Vergleichsbedingungen, zum anderen bzgl. der Zielkriterien für Wirksamkeit und Komplikationen gegenübergestellt</p> <p>Abschnitte zu a) Kosten-Effektivität und Ressourcenverbrauch, wobei keine relevanten Kostenunterschiede gefunden wurden bei vergleichsweise höchsten Kosten für EBRT; keine eigentliche CEA</p> <p>b) Organisationserfordernisse</p> <p>c) ethischer Bewertung und</p> <p>d) einigen juristischen Betrachtungen</p>

Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none">- Studien haben relativ geringe Validität und lassen keine gesicherten Aussagen zu Überlebenszeitparametern mit hinlänglichem Follow-up zu- bzgl. PSA-freier Überlebenszeit mit Follow-up über 5 Jahre keine Unterschiede zwischen Brachytherapie, radikaler Prostatektomie oder EBRT- mögliches Confounding durch Alter und/oder Begleittherapien- Komplikationsraten zwischen Brachytherapie, radikaler Prostatektomie oder EBRT vergleichbar; Langzeit-Nebenwirkungen noch nicht hinreichend bekannt- Studien zur Lebensqualität erlauben keine klaren Aussagen- Brachytherapie kann ambulant durchgeführt werden; LDR-Brachytherapie stellt dabei geringere Anforderungen an Einrichtungen als HDR-Brachytherapie- Kooperation zwischen Urologen, Onkologen und Strahlenphysikern nötig- Ethische Bewertung: Berücksichtigung von Patientenpräferenzen und Behandlungserwartungen von Patienten sowie der Verfügbarkeit der Behandlungsoptionen; möglicher Vorteil der Brachytherapie gegenüber EBRT bzgl. Transporterfordernisse / Fahrten zu Bestrahlungsterminen- Juristische Bewertung: Erörterung, ob Patient auf Brachytherapie als Therapieoption aufmerksam gemacht werden soll (Anspruch auf Informationen über zugängliche, gleichwertige Behandlung), ob Patient bei Nicht-Verfügbarkeit ggf. im Ausland behandelt werden und ob Kosten bzw. Steuerzahlungen dann rückerstattet werden sollten
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none">- Wegen des Fehlens randomisierter kontrollierter oder größerer prospektiver Studien wird die Evidenzlage für die Brachytherapie kritisch beurteilt; auf der anderen Seite sei auch die Evidenz für die alternativen Therapieoptionen der radikalen Prostatektomie und der EBRT nur schwach dokumentiert <p>Keine Empfehlungen bzgl. bei Prostata-Tumorstadien bzw. -Risikogruppierung; Lebenserwartung des Patienten soll >10 Jahre sein</p>

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Die Schlussfolgerungen erscheinen kompatibel mit den Ergebnissen.</p> <p>Einfache Recherche-Strategie zur Literatur-Beschaffung, eingeschlossene Datenbanken und der Suchzeitraum waren begrenzt; sonstige Maßnahmen zur ergänzenden Materialsuche wurden offenbar nicht unternommen</p> <p>Die Ergebnisse der Literaturlauswertung sind kritisch diskutiert worden. Vermutlich hätte der Aufwand einer genaueren Literaturrecherche oder einer möglicherweise differenzierteren Evidenzeinstufung nicht zu anderen Schlussfolgerungen geführt.</p> <p>Die Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf deutsche Verhältnisse ist bzgl. des therapeutischen Nutzens und der Komplikationen wohl möglich, dies gilt weniger hinsichtlich der ethischen und kaum bzgl. der rechtlichen Erwägungen.</p> <p>Die Forderungen nach qualitativ besseren Studien mit längerem Follow-up sowie nach Überlebenszeitdaten als Zielkriterien sind ohne weiteres nachvollziehbar. Auch die Entscheidung, keine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchzuführen, da verlässliche Wirksamkeitsdaten fehlen, erscheint einleuchtend. Schließlich erscheint auch der Verweis auf den mangelhaften Evaluationsstatus der alternativen Therapieoptionen (radikale Prostatektomie, EBRT) begründet [zum damaligen Zeitpunkt; zwischenzeitliche Publikation von Langzeitergebnissen nach radikaler Prostatektomie durch die Scandinavian Prostatic Cancer Group)].</p>
--	---

11.9 Auswertungen der Leitlinien

Folgende Leitlinien wurden ausgewertet:

Institution	Jahr
American Brachytherapy Society (ABS), USA Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. Semin Urol Oncol 2000 May;18(2):133-6 (berücksichtigt zum Großteil Nag et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 789-799)	2000
Canadian GU Radiation Oncologist Group Lukka H, Warde P, Pickles T, Morton G, Brundage M, Souhami LC. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. The Canadian journal of urology 2001 Aug;8(4):1314-22	2001
Deutsche Gesellschaft f. Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Radiotherapie des Prostatakarzinoms; AWMF-Leitlinie-Register Nr. 052/003. 1-12. 1998. Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie" http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/rado-r14.htm (Abrufdatum 17.11.2003)	1998
Deutsche Gesellschaft f. Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Klinische Brachytherapie; AWMF Leitlinien-Register Nr 052/012 Entwicklungsstufe: 1+ IDA. 1999 http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/III/rado-r30.htm (Abrufdatum: 06.01.2003)	1999
Deutsche Gesellschaft f. HämatologieOnkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Prostatakarzinom (ICD 185). 1-4. 1996 www.krebsinfo.de/ki/awmf/haem_onk/17_ahaem023.html (Abrufdatum: 16.12.2003)	1996
Deutsche Gesellschaft f. Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft f. Radioonkologie DEGRO), Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDDt), Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU) Hakenberg OW, Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, et al. Recommendations for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy. Urol Int 2003;70(1):15-20	2003
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG/DKH/DGU) Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. Der Urologe 1999;6(38):630-9	1999
European Association of Urology (EAU) Aus G, Abbou C-C, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU (European Association of Urology), editor. 1-80. 2003 http://www.uroweb.org/files/uploaded_files/2003_Prostate_Cancer_update.pdf (Abrufdatum: 15.03.2004)	2003
European Organisation for Therapeutic Radiology and Treatment of Cancer (ESTRO) / European Association of Urology (EAU), Urological Brachytherapy Group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Europa 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 Dec;57(3):315-21	2000
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), Association française d'urologie (AFU),	2001

Frankreich	
Pommier P, Villers A, Bataillard A, Brune D, Fervers B, Bachaud JM, et al. Standards, Options et Recommandations pour la curiethérapie des patients atteints de cancer de la prostate: efficacité et toxicité. Standards, Options, and Recommendations for brachytherapy in patients with prostate cancer: efficacy and toxicity. Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique 2001 Dec;5(6):770-86	
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), Association française d'urologie (AFU), Frankreich	2001 (2002) (2003)
Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, et al. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. 1-238. 2001	
Villers A, Pabot du CP, Pommier P, Soulie M, Bataillard A, Fervers B, et al. Standards, Options et Recommandations 2001 pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique: Elements de la decision therapeutique. [Standards, Options and Recommendations for the management of prostate cancer: Therapeutic decision criteria.]. Bulletin du Cancer (Montrouge) 2002;89(6):619-34	
Villers A, Pommier P, Bataillard A, Fervers B, Bachaud JM, Berger N, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer (2001). Br J Cancer 2003 Aug;89(Suppl 1):S50-S58	
National Cancer Institute (NCI), USA	2005
National Cancer Institute (NCI). Prostate Cancer. 1-57. 23-3-2005 http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate/healthprofessional/allpages (Abrufdatum 30.03.2005)	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA	2005
National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer (Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1.2005). 2005 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf (Abrufdatum: 15.06.2005)	
National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australien;	2002 (2003)
Verfasst von: Australian Cancer Network Working Party	
NHMRC (National Health and Medical Research Council). Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer; A report of the Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. 2002 http://www.nhmrc.gov.au/publications/pdf/cp88.pdf (Abrufdatum: 02.02.2004)	
Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI)	2002
RCSI (Royal College of Surgeons in Ireland). Guidelines for the Management of Prostate Cancer. 2002 http://www.rcsi.ie/postgraduate_surgery/surgical_guidelines_protocols/Prostate_Cancer_Guidelines_pc.pdf (Abrufdatum: 06.10.2004)	
Singapore Ministry of Health (MOH), National Medical Research Council (NMRC), National Committee on Cancer Care (NCCC), Singapur	2000
Singapore Ministry of Health, NMRC (National Medical Research Council), NCCC (National Committee On Cancer Care). Prostate Cancer; Clinical Practice Guidelines. 1-42. 2000 http://www.gov.sg/moh/pub/cpg/Prostateca.pdf (Abrufdatum: 01.10.2004)	

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)		
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormo-nelle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis	Höchste Evidenz
<p>American Brachytherapy Society (ABS), USA</p> <p>Nag S. Brachytherapy for prostate cancer: summary of American Brachytherapy Society recommendations. Semin Urol Oncol 2000 May;18(2):133-6 (berücksichtigt zum Großteil Nag et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 789-799</p>	2000	<p>Spezielle, thematisch auf PBT beschränkte, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit Literaturreferenzen ohne systematische Recherche</p> <p>Schwerpunkt auf technischer Durchführung der PBT, insbesondere Dosimetrie; alternative Therapieoptionen zu PBT werden nicht abgehandelt</p>	<p>lokalisiertes, organbegrenztes Prostatakarzinom, ohne Angabe des T-Stadiums oder Spezifikation von Gleason-Score bzw. des PSA-Ausgangswerts</p> <p>(in Nag et al. [1999]: T1 – T2a, Gleason-Score 2 – 6 und PSA <10 ng/ml für Mono-PBT)</p>	n.a.	n.a.	n.a.	<p>ggf. zusätzlich zu PBT bei unzureichender Abdeckung des Tumors durch Seeds</p>	<p>ggf. zusätzlich anti-androgene HT zu PBT bei unzureichender Abdeckung des Tumors durch Seeds</p>	<p>Pat. mit wahrscheinlicher Lebenserwartung > 5 Jahre, und mit begrenztem, durch Seeds abdeckbarem Tumor; weniger bei Pat. mit Prostata-Volumen > 60 ml, oder vorheriger TURP; nicht bei Pat., bei denen ambulante Durchführung nicht möglich ist, nicht bei Pat. mit großen TURP-Defekten, nicht bei Pat. mit Metastasen</p> <p>PBT als Monotherapie: ¹²⁵I: 144 Gy; ¹⁰³Pd:125 Gy (in Nag et al [1999]); ¹⁰³Pd: 115-120 Gy)</p> <p>PBT mit EBRT (mit 40 - 50 Gy): ¹²⁵I: 100-110 Gy; ¹⁰³Pd:100 Gy;</p> <p>transperineal, mit Zielvorrichtung, i.d.R. mit TRUS, sonst CT-geleitet,</p> <p>nach Implantation: Dosis-Volumen-Histogramm auf CT-Basis unter Dokumentation des Zeitintervalls insbesondere von D90, außerdem von D80, D100, V80, V90, V100, V150, V200</p>	<p>PSA in regelmäßigen Abständen (jeweils zu PBT)</p>	<p>Blasko et al., J Urol 1995; 154: 1096-1099</p> <p>Critz et al., Cancer 1995; 75: 2383-2391</p> <p>Dattoli et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 875-879</p> <p>Stock et al, Cancer 1996; 77: 2386-2392</p> <p>Stock et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 101-108</p>	<p>Keine Angaben zur Evidenz-einstufung</p> <p>Bewertung lt. rev. G-BA: IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)		
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormo-nelle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis	Höchste Evidenz
Deutsche Gesellschaft f. Radioonkologie (DEGRO) zur Radiotherapie des Prostatakarzi-noms <small>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Radiotherapie des Prostatakarzinoms; AWMF-Leitlinie-Register Nr. 052/003. 1-12. 1998. Kommission "Qualitätssicherung in der Radioonkologie"</small>	1998	(z.B. allgemein / speziell) AWMF-Leitlinie ohne Literaturrecherche und ohne Literaturangaben, behandelt vorwiegend die (externe) Strahlentherapie, die, unter Verweis auf wenig hochwertige Evidenz, der RP als gleichwertig gegenübergestellt wird. Die Darstellung der BT konzentriert sich auf die HDR in Kombination mit EBRT und zielt auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor (>T2b/T3a); die Wirksamkeit entspricht nach den Autoren der „alleinigen höher dosierten perkutanen Bestrahlung“.	(z.B. TNM, Gleason, PSA) T1-2 T2b-3 >T2b/T3a			70 Gy 70 Gy, ev. Kombination mit HT		als Kombination mit EBRT	192Ir (HDR), 18-30 Gy (mehrmals) + EBRT 30-50 Gy	nicht spezifiziert	keine Angaben	Bewer-tung nicht möglich

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormo-nelle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
<p>Deutsche Gesellschaft f. Radioonkologie (DEGRO) zu klinischer Brachytherapie allgemein</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Klinische Brachytherapie; AWMF Leitlinien-Register Nr 052/012 Entwicklungsstufe: 1+ IDA. 1999</p>	1999	<p>AWMF-Leitlinie zu BT bei diversen Neoplasien, darunter auch Prostata-Ca, aus Beiträgen einzelner Autoren. Keine syst. Literaturrecherche oder -bewertung. Z.T. sehr konkrete Angaben zu Häufigkeiten von Nebenwirkungen und zu bNED als Outcome, allerdings meist ohne Literaturbelege und ohne dass daraus resultierende Behandlungsempfehlungen plausibel nachvollzogen werden könnten. Fazit des Autors ist u.a., dass die Therapieentscheidung und -durchführung in die „Hand erfahrener interdisziplinärer Gruppen von Strahlentherapeuten und Urologen“ gehöre.</p>	<p>T1-T2a, Prostatavolumen <50-60ml, Gleason < 7, PSA < 10ng/ml</p> <p>T1-3b, Prostatavolumen <50-60ml, in Kombination mit EBRT</p>	nein (kein syst. Vergleich)	nein (kein syst. Vergleich)	nein (kein syst. Vergleich)	nein (kein syst. Vergleich)	<p>Gesamtdosis LDR 120-160 Gy MPD (mean peripheral dosis) als alleinige Therapie; bei Kombination mit EBRT etwa 85 Gy MPD</p> <p>HDR, etwa 30 Gy (mehrmals) + EBRT 40-50 Gy</p>	<p>bNED, akute und langfristige Nebenwirkungen</p>	<p>Blasko et al., Int J Radiat 1994 ; 30</p> <p>Blasko et al., J Urol 1995 ; 154</p> <p>Borghede et al., Radiother Oncol 1997; 44</p> <p>Dinges et al., Radiother Oncol 1998 ; 48</p> <p>Hu u. Wallner, ., Int J Radiat 1998 ; 41</p> <p>Kaye et al., J Urol 1997 ; 153</p> <p>Kovacs et al., Int J Radiat 1996 ; 36</p> <p>Mate et al. , Int J Radiat 1998 ; 4</p>	<p>Bewertung lt. rev. G-BA: IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormon-elle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
Deutsche Gesellschaft f. HämatologieOnkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Prostatakarzinom (ICD 185). 1-4. 1996	1996	schlagwortartig, ohne Literatur, PBT wird nicht erwähnt, allenfalls Hinweis auf „unklaren Stellenwert“ adjuvanter Strahlentherapie bei Stadien T1b-T3 N0M0	T1a T1b-T3 N0M0 T3 N1M0 T4N0-3M0-1 T1-4N1-3M0-1	ja	RP + pelvine LK-Dissektion RP + HT			keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Einstufung nicht möglich

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormon-elle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
<p>Deutsche Gesellschaft f. Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft f. Radioonkologie DEGRO), Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDDt), Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)</p> <p>Hakenberg OW, Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Müller RP, et al. Recommendations for the treatment of localized prostate cancer by permanent interstitial brachytherapy. Urol Int 2003;70(1):15-20</p>	2003	<p>Interdisziplinäre, indikationsbezogene Konsensempfehlung zu PBT, keine syst. Literaturrecherche oder -bewertung, Aussagen teilweise mit Literatur hinterlegt. PBT sollte „Niedrig-Risikopatienten“ vorbehalten bleiben, eine Ausweitung der Indikation könnte sonst die PBT als Methode diskreditieren. Die LL dient eher der Klärung der Zuständigkeitsbereiche von Urologen und Strahlentherapeuten, nicht jedoch einem systematischen Vergleich von Therapieoptionen. Hinweise auf Qualitätssicherung und Kostenanalyse mit geringer Detailtiefe.</p>	<p>„Niedrig-Risikopatienten“: T2a N0M0 und Gleason \leq 7, max. eine pos. Biopsie v. mind. 6, PSA < 10ng/ml,</p>					<p>¹²⁵I; ¹⁰³Pd (LDR) für Niedrig-Risikopatienten empfohlen, ⁹²Ir (HDR) dagegen nur im Rahmen klinischer Studien. Prostata Volumen < 50 ml. „Biologisches Alter“ in Betracht ziehen, das absolute Alter ist egal. Vorherige technische Abklärung (per TRUS) zur perinealen Erreichbarkeit der kompletten Prostata als „muss“. Pat. mit behinderter Miktion haben „deutlich erhöhtes“ Risiko für Verschlechterung. Vorherige TURP Risikoerhöhung f. Inkontinenz</p>	<p>Langzeitüberleben, akute und langfristige Nebenwirkungen</p>	<p>insg. 17 Lit.stellen, davon 5 ab 2000: Ash et al., Radiat Oncol 2000; 57 Blasko et al., Int J Radiat 2000; 46 Martinez et al., Int J Radiat 2000; 47 Martinez et al., Int J Radiat 2001; 49 Yoshioka et al., 2000; 48</p>	<p>Bewertung lt. rev. G-BA: IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormon-elle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
<p>Deutsche Krebs-gesellschaft (DKG/DKH/ DGU)</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. Der Urologe 1999;6(38):630-9</p>	1999	<p>Interdisziplinäre, indikationsbezogene Leitlinie mit allen Therapieformen. Keine Literatursuchstrategie angegeben.</p> <p>BT nur am Rande als HDR in Kombination mit EBRT erwähnt.</p> <p>BT wird als mögliche künftige Therapieoption bei lokal fortgeschrittenem PCA gesehen, Verweis auf noch ausstehende Studienergebnisse</p>	<p>T1aNOM0</p> <p>T1cNOM0</p> <p>T1b- u. T2NOM0</p> <p>T3NOM0</p> <p>lokal fortgeschritten</p>	empfohlen bei älteren Patienten	<p>empfohlen bei Patienten mit längerer Lebenserwartung (>15 Jahre)</p> <p>empfohlen</p> <p>empfohlen</p> <p>ev. mit adjuvanter EBTR</p>	<p>ev. (RP wird etwas günstiger bewertet)</p>	<p>ev.</p>	<p>Art und Durchführung</p> <p>¹⁹²Ir (HDR) in Kombination mit EBRT</p>	<p>RFS, cause-specific survival, akute und langfristige Nebenwirkungen</p>	<p>Syed et al., Cancer 1992 ; 69</p> <p>Marinelli et al., J Urol 1992 ; 147</p> <p>Stromberg et al. , Int J Radiat 1995 ; 33</p> <p>Stromberg et al. , Int J Radiat 1994 ; 28</p> <p>D'Amico et al., J Clin Oncology 1996; 14</p>	<p>Bewertung lt. rev. G-BA: IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormon-elle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
European Association of Urology (EAU), Aus G, Abbou C-C, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU (European Association of Urology), editor. 1-80. 2003	2003	Umfassende indikations-bezogene Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Follow-up, PBT sehr kurz als Unterpunkt der Strahlentherapie abgehandelt, Literatur-referenzen ohne syste-matische Recherche. Zwei Tabellen (ASTRO/EAU/EORTC) zu Einschlusskriterien und Kontraindikationen. Fazit d. Autoren: LDR möglicherweise nützlich für best. Patientengruppen, Therapieschema ist aber nur vorläufig, da <ol style="list-style-type: none"> 1) ungenügender Follow-up 2) keine vergleichende Studien 	T1c-T2a, Gleason 5 – 6, PSA < 10 ng/ml T2b-T2c, Gleason 7, PSA 10-20 ng/ml T3, Gleason 8 – 10, PSA > 20 ng/ml	empfohlen bis T2b bei Lebens-erwartung < 10 Jahre und asympto-matisch optional, bei Gleason 2-4 oder Lebens-erwartung 10-15 Jahre nur bei kurzer Lebens-erwartung und asymptoma-tisch	bei Lebens-erwartung ≥ 10 Jahren, bei T1a ≥ 15 Jahre bei Lebens-erwartung ≥ 10 Jahren bei Lebens-erwartung ≥ 10 Jahren, Gleason <8, PSA < 20 ng/ml, begrenzt extrakapsulär	optional bei Patienten mit langer Le-benserwartung und gering differenziertem Tumor optional bei Lebens-erwar-tung ≥ 10 Jahren und gering diffe-renziertem Tumor, Kombi-nation mit HT bei Lebens-erwar-tung ≥ 5-10 Jahren, Kombination mit HT	nur bei symptoma-tischen Pa-tienten mit fehlender Option für RP oder EBRT symptoma-tischen, nicht belastbare Patienten, PSA > 25 ng/ml	empfohlen: ¹²⁵ I; ¹⁰³ Pd (LDR), nicht bei Prostata-Volumen > 50 cm ³ , Lebenserwartung < 5 Jahre, vorheriger TURP, Blutgerinnungsstörungen optional: ¹²⁵ I; ¹⁰³ Pd, nicht bei oben genannten Kontraindikationen investigativ: ¹⁹² Ir (HDR), nicht bei oben genannten Kontraindikationen	PSA, bNED, DFS, cause-specific survival, akute und langfristige Neben-wirkungen	Borghede et al., Radiother Oncol 1997; 44 Khan et al., Int J Radiat 1992; 22 Kovacs et al., Strahlenther Onkol 1999; 175 Blasko et al., Urol Clin North Am 1996; 23 Ragde et al., Cancer 1997; 80 Blasko et al., Int J Radiat 2000; 46 Nag et al., Int J Radiat 1999; 44 Ash et al., Radiother Oncol 2000; 57 Peneau, Prog Urol 1999; 9 Crook et al., CMAJ 2001; 164	Bewer-tung lt. rev. G-BA: IV (I-V)

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormo-nelle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
<p>European Organisation for Therapeutic Radiology and Treatment of Cancer (ESTRO) / European Association of Urology (EAU), Urological Brachytherapy Group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Europa</p> <p>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 Dec;57(3):315-21</p>	2000	<p>Spezielle, thematisch auf PBT beschränkte, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit Literaturreferenzen ohne systematische Recherche</p> <p>Schwerpunkt auf technischer Durchführung der PBT, alternative Therapieoptionen zu PBT werden nicht abgehandelt</p>	<p>lokal organbegrenzt Prostatakarzinom,</p> <p>Empfehlung bei: T1c – T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA-Ausgangswert < 10 ng/ml, IPSS ≤ 8; Prostata-Volumen < 40 ml, maximaler Harnfluss > 15 ml/s</p> <p>Option bei: T1c – T2a, Gleason-Score = 7, PSA-Ausgangswert < 10 – 20 ng/ml, IPSS 9 - 19; Prostata-Volumen 40 – 60 ml, maximaler Harnfluss 15 – 10 ml/s</p>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<p>Pat. mit wahrscheinlicher Lebenserwartung ≥ 5 Jahre, nicht bei Pat. mit Metastasen, i.d.R. nicht bei vorheriger TURP; bei Pat. mit Prostata-Volumen > 50 ml nur nach vorheriger antiandrogener HT, nicht bei Blutungsstörungen bzw. nicht unter ASS oder Antikoagulantien,</p> <p>Mono-PBT: ¹²⁵I: 145 Gy; ¹⁰³Pd: 115 (-125) Gy; PBT mit EBRT (50 Gy): ¹²⁵I: 95-100 Gy; ¹⁰³Pd: 90 (-100) Gy;</p> <p>transperineal, mit Zielvorrichtung, i.d.R. TRUS-geleitet, multidisziplinäres Team aus Urologe, Onkologe/Strahlentherapeut, Physiker, davon einer mit Ultraschall-Kompetenz</p> <p>nach Implantation: CT-basierte Dosimetrie, i.d.R. nach 4-6 Wochen Dokumentation u.a. von gesamter Strahlenaktivität, Verschreibungsdosis, D90, V100, V150</p>	<p>PSA, bNED; (jeweils zu PBT)</p>	<p>Blasko et al., J Urol 1995; 154: 1096-1099 Critz et al., Cancer 1995; 75: 2383-2391 Stock et al, Cancer 1996; 77: 2386-2392 Wallner et al., J Clin Oncol 1996; 14:449-453</p>	<p>Keine Angaben zur Evidenz-einstufung</p> <p>Bewertung lt. rev. G-BA: IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormo- nelle oder Chemo- therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur- verzeichnis
<p>Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), Association française d'urologie (AFU), Frankreich</p> <p>Pommier P, Villers A, Bataillard A, Brune D, Fervers B, Bachaud JM, et al. Standards, Options et Recommandations pour la curiethérapie des patients atteints de cancer de la prostate: efficacité et toxicité. Standards, Options, and Recommendations for brachytherapy in patients with prostate cancer: efficacy and toxicity. Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique 2001 Dec;5(6):770-86</p>	2000	<p>Spezielle, thematisch auf PBT beschränkte, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit ausführlichen Literaturreferenzen und mit systematischer Recherche über den Zeitraum 1966 – 2000, auch bzgl. HTAs und Guidelines</p> <p>Ausführliche und umfassende Darstellung mit Kurzauswertungen von Studien; Bewertungen: Standard, Option, Empfehlungen; alternative Therapieoptionen zu PBT werden nur im Zshg. mit Kombinations-therapien abgehandelt</p>	<p>lokal begrenztes Prostatakarzinom,</p> <p>T1 – T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA-Ausgangswert ≤ 10 ng/ml;</p> <p><u>Option</u> bei: T1c – T2a, Gleason-Score = 7, PSA-Ausgangswert < 10 – 20 ng/ml, IPSS 9 - 19; Prostata-Volumen 40 – 60 ml, maximaler Harnfluss 15 – 10 ml/s</p>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<p><u>Option</u> bei nebenstehender Indikation; kein Standard</p> <p>Keine systematischen Biopsien (als Standard);</p> <p>Keinesfalls bei vorhergehender umfangreicher TURP (als Standard);</p> <p><u>Empfehlungen:</u> Antibiotische Medikation vor und nach Seed-Implantation; Prostata-Volumen > 50 – 60 ml bzw. Hypertrophie des Mittellappens als Kontraindikationen; begrenzte TURP vor ≥ 2 Monaten als relative Kontraindikation; vorbestehende Miktionsstörungen als relative Kontraindikation; Implantationstechnik so, dass Urethra-Dosis < 240 Gy; Dokumentation des Urethra-Anteils mit > 200% der Verschreibungsdosis; Länge des Rektums mit 100% bzw. 120% der Verschreibungsdosis darf höchstens 10 bzw. 5 mm betragen</p> <p>¹²⁵I; 144 Gy; ¹⁰³Pd: keine Gy-Angabe</p>	PSA, bNED; (jeweils zu PBT)	<p>Beyer et al, 1997; Blasko et al, 2000; Grado et al, 1998; Grimm et al, 2001; Ragde et al, 1997, 1998, 2000 Stone et al, 1999; Storey et al, 1999; Prestidge et al, 1997 Wallner et al, 1996; Zelevsky et al, 1999, 2000</p>	<p>Bezgl. PBT keine Angabe zur Evidenzstufung; [ableitbar: B2 oder C] (A – D)</p> <p>Bewertung lt. rev. G-BA: III (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormonel le o. Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
<p>Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC), Association française d'urologie (AFU), Frankreich</p> <p>Villers A, Pabot du CP, Pommier P, Soulie M, Bataillard A, Fervers B, et al. Standards, Options et Recommandations 2001 pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. [Standards, Options and Recommendations for the management of prostate cancer: Therapeutic decision criteria.]. Bulletin du Cancer (Montrouge) 2002;89(6):619-34</p>	2001 (ausführliche Leitlinie veröffentlicht in 2003)	<p>Allgemeine, thematisch umfassende, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit externem Review, ausführlichen Literaturreferenzen und mit systematischer Recherche einschl. Suchstrategie über Zeitraum 1966 – 2000, auch bzgl. HTAs und Guidelines; teilweise Angabe von Flowcharts und Therapie-Algorithmen</p> <p>Ausführliche und umfassende Darstellung mit Kurzauswertungen von Studien; <u>Bewertungen</u>: Standard, Option, Empfehlungen zu Optionen</p>	<p>nicht-metastasiertes Prostatakarzinom;</p> <p>Unterteilung bzgl. Diagnostik oder Therapie in:</p> <p>T1a-T1b, T1c / T2 und T3 sowie N1; Berücksichtigung von Gleason-Score und PSA-Ausgangswert</p> <p>[keine vollständige Darstellung der Bewertungen bzgl. T3 bzw. N1]</p>	<p>Indiziert, wenn keine kurative Intention wegen geringer Lebenserwartung oder Patientenpräferenz;</p> <p>bei T1a und Alter > 65 Jahre (Standard);</p> <p>bei T1a und Alter ≤ 65 Jahre oder T1b (Option); jeweils mit Reevaluation</p>	<p>Indiziert bei T1a, T1b, T1c oder T2 (Standard); ± pelvine LK-Dissektion;</p> <p>bei T3 bzw. N1 als Option, jedoch nicht bei Gleason-Score > 7 (Empfehlung)</p>	<p>Indiziert bei T1, T2 oder T3 mit N0 M0 (Standard) mit ≥70 Gy (Empfehlung);</p> <p>3D-konformes Vorgehen als Option, insbesondere bei höheren Strahlendosen wegen besserer Verträglichkeit (Empfehlung)</p> <p>bei guter Prognose (T1-T2a, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score 2 –6 keine Eskalation der Strahlendosis über 70 – 74 Gy; in Kombination mit PBT bei mäßiger Prognose (s. nebenstehend)</p>	<p>antiandrogene HT allein, falls keine kurative Intention (Option);</p> <p>Chemotherapie nicht empfohlen (Option)</p> <p>antiandrogene HT nach Prostatektomie bei N1;</p> <p>antiandrogene HT nach EBRT bei T2b, T3 und/oder Gleason-Score ≥ 8 (Option);</p> <p>antiandrogene HT mit PBT bei Gleason-Score ≥ 7 und/oder PSA > 10 ng/ml (Option);</p>	<p>Indiziert bei T1 – T2a, Gleason-Score ≤ 6, PSA-Ausgangswert < 10 ng/ml (Option);</p> <p>kontraindiziert bei vorhergehender umfangreicher TURP (Standard) bzw. bei vorhergehender begrenzter TURP (Option), sowie bei Prostata-Volumen > 50 – 60 ml und/oder –Hyper-trophie (Empfehlung);</p> <p>Mono-PBT: ¹²⁵I: 144 Gy; ¹⁰³Pd:115 Gy; PBT mit EBRT (40-50 Gy): ¹²⁵I: 100-110 Gy; ¹⁰³Pd: 80-90 Gy Dokumentation des Urethra-Anteils mit > 200% der Verschreibungsdosis; Länge des Rektums mit 100% bzw. 120% der Verschreibungsdosis darf höchstens 10 bzw. 5 mm betragen</p> <p>transperinealer Zugang; retropubisches Vorgehen obsolet (Standard)</p>	<p>PSA, bNED;</p>	<p>Beyer et al, 1997; Blasko et al, 2000; Grado et al, 1998; Grimm et al, 2001; Ragde et al, 1997, 1998, 2000 Stone et al, 1999; Storey et al, 1999; Prestidge et al, 1997 Wallner et al, 1996; Zelevsky et al, 1999, 2000 u.a.</p>	<p>Bzgl. PBT keine Angabe zur Evidenzstufung; [ableitbar: B2 oder C] (A – D) Bewertung lt. rev. G-BA: III (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormonelle oder Chemotherapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
National Cancer Institute (NCI), USA National Cancer Institute (NCI). Prostate Cancer. 1-57. 23-3-2005	2005 (23.03.2005)	Allgemeine, thematisch umfassende, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit Literaturreferenzen ohne systematische Recherche; mit teilweise nicht-aktualisierten Literaturzitatzen	<u>Stadium I:</u> T1a N0 M0 G1 <u>Stadium II:</u> T1a N0 M0 G2, T1b N0 M0 G1-4, T1c N0 M0 G1-4, T1 N0 M0 G1-4 [*], T2 N0 M0 G1-2 T2 N0 M0 G1-4 [*]	Ja (1.)**, bei aus- gewählten Pat. Ja (2.)**, bei aus- gewählten Pat. Ja (3.)**, bei aus- gewählten Pat.	Ja (2.)**, ± pelvine LK- Dissektion (mit/ohne ner- venschonender Op-Technik) Ja (1.)**, ± pelvine LK- Dissektion (mit/ohne ner- venschonender Op-Technik) Ja (1.)**, ± pelvine LK- Dissektion (mit/ohne ner- venschonender Op-Technik)	Ja (3.)** Ja (3.)** Ja (4.)**, 3D- konformale EBRT (70 Gy) mit anti- androgener Therapie Ja (2.)**, 3D-konformale EBRT sei noch im Stadium der Evaluation (5.)	Ja: antiandro- gene Therapie + 3D-konformale EBRT	Ja (4.)**, ^{125I} ; Palladium, Iridium; bei ausgewählten Pat. mit niedrigem Gleason-Score und niedrigem PSA-Wert; Vorteile: nicht-stationäre Erbringung; Potenziert; Ergebnisse abhängig von Implantationstechnik und Erfahrung; Langzeit- erfahrungen fehlen Ja (5.)**, ^{125I} ; Palladium, Iridium; bei ausgewählten Pat. mit niedrigem Gleason-Score und niedrigem PSA-Wert; Vor- und Nachteile s.o. Ja (4.)**, ^{125I} ; Palladium, Iridium; bei ausgewählten Pat. mit niedrigem Gleason-Score und niedrigem PSA-Wert; Vor- und Nachteile s.o.	Keine An- gaben bzgl. Überlebens- zeitparametern Angaben zu potentiellen unerwünschten Effekten wie Störungen der Potenz, der Blasen- bzw. Rektum- Funktionen (jeweils zu PBT)	Blasko et al., J Urol 1995; 154: 1096-1099 D'Amico et al., J Clin Oncology 1996; 14: 304-315; Ragde et al., Cancer 1997; 80: 442-450 Wallner et al., J Clin Oncology 1996; 14: 449-453	NCI- Bewer- tung: 3iiiDiii (1iA- 3iiiDiii) Bewer- tung lt. rev. G- BA: IV (I-V)

* teilweise überlappende Stadienangaben bzgl. TNM- und histopathologischer G-Einteilung aus Leitlinie übernommen

** zahlenmäßige Abstufung vermutlich im Sinne eines Rankings

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormonelle oder Chemotherapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer (Clinical Practice Guidelines in Oncology - v.1.2005). 2005	2004 (v.1.2004) unter Berücksichtigung des aktualisierten Manuskripts von 2005 (v.1.2005) (update in progress; 07.04.05 / 13.06.05)	Allgemeine, thematisch umfassende, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit Literaturreferenzen ohne systematische Recherche; Angabe von Flowcharts und Therapie-Algorithmen	Rekurrenzzisiko <u>niedrig</u> : T1-T2a und Gleason 2 – 6 und PSA < 10 ng/ml	Ja	Ja; aber nur bei Lebens-erwartung ≥ 10 Jahren; \pm pelvine LK-Dissektion	Ja; 3D-konformale EBRT, 70-75 Gy in 35-41 Fraktionen		Ja; ¹²⁵ I: 145 Gy; ¹⁰³ Pd:125 Gy; aber eher nicht bei Pat. mit Prostata-Volumen > 60 gm, mit Blasenent-leerungsstörungen oder mit vorheriger TURP	PSA, bNED; außerdem: DRU; Klinische Symptomatik; (bei RP: positive Ränder, LK-Befall) (jeweils zu PBT)	D'Amico et al., JAMA 1998; 280: 969-974; Kattan et al., Urology 2001; 58: 393-399	NCCN-Bewer-tung: 2a (1-3) Bewer-tung lt. rev. G-BA: III (I-V)
			Rekurrenzzisiko <u>mäßig</u> : T2b-T2c oder Gleason 7 oder PSA 10-20 ng/ml	Ja; aber nur bei Lebens-erwartung < 10 Jahren	Ja, + pelvine LK-Dissektion (1)	Ja; 3D-konformale EBRT 75-80 Gy; \pm PBT (dann 40-50 Gy)		Ja, aber PBT nur in Kombination mit 3D-konformaler EBRT ¹²⁵ I: 110 Gy; ¹⁰³ Pd:100 Gy			
			Rekurrenzzisiko <u>hoch</u> : [T3a] oder Gleason 8 – 10 oder PSA > 20 ng/ml		Ja, + pelvine LK-Dissektion (2)	Ja; 3D-konformale EBRT 75-80 Gy; + antiandro-gene Therapie (ggf. kurzzeitig)	Ja; antiandro-gene Therapie + 3D-konformale EBRT				

(1) Ausnahme: keine pelvine LK-Dissektion, falls Vorhersage-Wahrscheinlichkeit für LK-Befall lt. Nomogramm < 3%

(2) nur bei Patienten mit niedrigem Tumolvolumen und ohne Fixierung an benachbarte Organe

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostatektomie	Externe Strahlentherapie	Antihormonelle oder Chemotherapie			Art und Durchführung	Angabe im Literaturverzeichnis
<p>National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australien;</p> <p>NHMRC (National Health and Medical Research Council). Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer; A report of the Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. 2002</p>	2002 (veröffentlicht 2003) unter Berücksichtigung der Leitlinien der AUA (1995) zur Therapie und des AHTAC (1996) zum Screening	<p>Allgemeine, thematisch umfassende, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit ausführlichen Literaturreferenzen und umfassender Recherche [Zwischenrecherche von 1995 bis einschl. 08/1998 mit partieller späterer Aktualisierung];</p> <p>PBT und alternative Therapieoptionen ausführlich abgehandelt</p>	<p>T1c – T2</p> <p>Berücksichtigung von Patientenpräferenz, Notwendigkeit einer umfassenden Patienteninformation, Lebenserwartung, allgemeinem Gesundheitsstatus, tumorbezogenen prognostischen Faktoren (Gleason-Score, PSA-Ausgangswert, Prostata-Volumen)</p>	<p>Ja; aber nur bei gut oder zumindest mäßig differenzierten Tumoren, geringem Prostata-Volumen, bei Lebenserwartung < 10 Jahren und entsprechender Patientenpräferenz nach umfassender Information</p>	<p>Ja; insbesondere bei geringem Prostata-Volumen, niedrigem PSA-Ausgangswert, bei operationsfähigen Pat. ohne chirurgische Risikofaktoren und ohne vorherige Strahlentherapie, mit Lebenserwartung > 10 Jahre; mit entsprechender Patientenpräferenz nach umfassender Information</p> <p>+ pelvine LK-Dissektion;</p>	<p>Ja; insbesondere bei geringem Prostata-Volumen, PSA-Ausgangswert < 15 ng/ml, mäßig differenzierten Tumoren, mit Lebenserwartung > 10 Jahre; mit entsprechender Patientenpräferenz nach umfassender Information; [ohne Angaben zu Strahlendosis oder Fraktionierung]</p>	<p>Ja; antiandrogene Therapie neoadjuvant vor radikaler Prostatektomie; oder neoadjuvant / adjuvant in Kombination mit EBRT</p>	<p>Ja; ¹²⁵I (ohne Angabe einer Strahlendosis); [¹⁰³Pd in Australien nicht zugelassen]; insbesondere bei Pat. mit niedrigem Prostata-Volumen, Gleason-Score < 7, mit Lebenserwartung > 10 Jahre; mit entsprechender Patientenpräferenz nach umfassender Information;</p> <p>geringere langfristige sexuelle und rektale Nebenwirkungen als nach Prostatektomie oder EBRT; minimale bis beträchtliche akute Blasen-Nebenwirkungen;</p> <p>vergleichsweise begrenzte Langzeiterfahrungen</p>	<p>PSA, bNED;</p> <p>(jeweils zu PBT)</p>	<p>Beyer et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 559-563</p> <p>Blasko et al., J Urol 1995; 154: 1096-1099</p> <p>Critz et al., Urology 1997; 49: 668-672</p> <p>D'Amico et al., J Clin Oncol 1996; 14:304-315</p> <p>Dattoli et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 875-879</p> <p>Grado et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:289-298</p> <p>Kaye et al., J Urol 1995; 153: 1020-1025</p> <p>Ragde et al, Cancer 1997; 80: 442-453</p> <p>Stock et al, Cancer 1996; 77: 2386-2392</p> <p>Wallner et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 405-409</p>	<p>NHMRC-Bewertung;</p> <p>IV (I-IV)</p> <p>Bewertung lt. rev. G-BA:</p> <p>IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)		
				Watchful Waiting	Radikale Prostat-ektomie	Externe Strahlen-therapie	Antihormo-nelle oder Chemo-therapie			Art und Durchführung	Angabe im Literatur-verzeichnis	Höchste Evidenz
<p>Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI)</p> <p>RCSI (Royal College of Surgeons in Ireland). Guidelines for the Management of Prostate Cancer. 2002</p>	2002	<p>Thematisch umfassende (Screening, Diagnose, alle Therapieoptionen), indikationsbezogene, Leitlinie, mit Literaturreferenzen ohne systematische Recherche; Angabe von Evidenzleveln und Empfehlungsgraden.</p> <p>PBT nur sehr kurz abgehandelt.; Kernaussage: PBT verspricht eine brauchbare Therapieoption für low-risk-Patienten zu sein. Für fortgeschrittenere, aber noch lokale Stadien wird eine Kombination mit EBRT empfohlen. Evidenz-/ Empfehlungsgrade sind im PBT-Kapiteln nicht vergeben worden, die Literaturbelege des Kapitels sind spärlich (2 v. 88)</p>	<p>Low-risk localised: T1, Gleason \leq 6, PSA $<$ 20 ng/ml oder T2, Gleason \leq 4, PSA \leq 10 ng/ml oder T2, Gleason \geq 5, PSA $>$ 10 ng/ml</p> <p>High-risk localised: Gleason \geq 7, oder PSA $>$ 20 ng/ml</p>	empfohlen bei T1a und Lebenserwartung $<$ 10 Jahre	grundsätzlich geeignet, Therapiewahl ist Patienten-individuell abzuwägen, v.a. nach Lebenserwartung, Komorbidität und histopath. Tumor-Grading	grundsätzlich geeignet, Therapiewahl ist Patienten-individuell abzuwägen, v.a. nach Lebenserwartung, Komorbidität und histopath. Tumor-Grading	in Kombination mit adj. Hormontherapie	in Kombination mit EBRT	<p>als Monotherapie geeignet bis T2: ^{125}I; ^{103}Pd (LDR), ^{192}Ir (HDR) ohne Zuordnung zu best. Stadien, wird i.G. zu LDR als noch nicht ausreichend untersucht in Bezug auf Wirksamkeit beschrieben</p> <p>für high-risk-Patienten: ^{125}I; ^{103}Pd (LDR) in Kombination mit EBRT</p>	<p>PSA, bNED, DFS, cause-specific survival, akute und langfristige Nebenwirkungen</p>	<p>Ragde et al., Cancer 1997 ; 80</p> <p>Brachman et al., Int J Radiat 2000 ; 48</p>	<p>Bewertung lt. rev. G-BA: IV (I-V)</p>

Leit- oder Richtlinie Guideline	Jahr	Charakterisierung	Indikation / Einteilung	Referenz- oder andere Therapieoptionen				Permanente interstitielle Brachytherapie (PBT)	Klinische Zielgrößen	Studien (bzgl. PBT)	
				Watchful Waiting	Radikale Prostatektomie	Externe Strahlentherapie	Antihormonelle oder Chemotherapie			Art und Durchführung	Angabe im Literaturverzeichnis
<p>Singapore Ministry of Health (MOH), National Medical Research Council (NMRC), National Committee on Cancer Care (NCCC), Singapur</p> <p><small>Singapore Ministry of Health, NMRC (National Medical Research Council), NCCC (National Committee On Cancer Care). Prostate Cancer; Clinical Practice Guidelines. 1-42. 2000</small></p>	2000	<p>Allgemeine, thematisch umfassende, indikationsbezogene, interdisziplinäre Leitlinie, mit ausführlichen Literaturreferenzen ohne systematische Recherche</p> <p>PBT wird nur relativ kurz und im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen weniger ausführlich abgehandelt</p>	<p>lokal begrenztes Prostatakarzinom, T1 – T2</p> <p>Berücksichtigung von Patientenpräferenz, Patientinformation, Lebenserwartung, tumorbezogenen prognostischen Faktoren (Gleason-Score, PSA-Ausgangswert); sowie der verfügbaren ärztlichen Expertise</p>	<p>Ja; aber nur bei gut differenzierten Tumoren, geringem Prostata-Volumen, bei älteren Pat. mit begrenzter Lebenserwartung</p>	<p>Ja; insbesondere bei Pat. ohne chirurgische Risikofaktoren unter Berücksichtigung der Komorbidität mit relativ langer Lebenserwartung; auch bei jüngeren Pat. aus höherer Risikogruppe mit Stadium T2c, Gleason-Score > 6 mit PSA < 20 ng/ml bzw. T1b mit Gleason-Score > 5; nicht bei vorheriger TURP</p> <p>+ pelvine LK-Dissektion;</p>	<p>Ja; EBRT bzw. 3D-konformale EBRT [ohne Angaben zu Strahlendosis oder Fraktionierung]</p>	<p>Ja; neoadjuvant / adjuvant antiandrogene Therapie in Kombination mit EBRT; evtl. adjuvant nach radikaler Prostatektomie</p>	<p>Ja (ohne Angabe eines Radionuklids bzw. einer Strahlendosis); aber nur bei lokal begrenztem Tumor, nicht bei PSA > 10 ng/ml oder hohem Gleason-Score;</p> <p>möglicherweise beträchtliche Blasen-Nebenwirkungen, insbesondere bei vorbestehenden Miktionsstörungen; Vorteil der erhaltenen Potenz</p>	<p>PSA, bNED; (jeweils zu PBT)</p>	<p>Blasko et al., J Urol 1995; 154: 1096-1099</p> <p>Critz et al., J Clin Urology 1996; 14: 2893-2900</p> <p>Ragde et al, Cancer 1998; 83: 989-1001</p> <p>Wallner et al, J Clin Oncol 1996; 14: 449-453</p>	<p>NCCC-Bewertung; Evidenz: IIa (I-IV) Empfehlung: B (A-C);</p> <p>bzgl. Potenz-erhalt: Ib / A</p> <p>Bewertung lt. rev. G-BA: III (I-V)</p>

11.10 Synopse der Stellungnahmen zur Brachytherapie

Synopse der eingegangenen Stellungnahmen zum Thema permanente interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostata-Ca in der Reihenfolge des versandten Fragekatalogs

Schlüsselung: in der folgenden Synopse werden die Stellungnahmen [1-6] wie folgt als Zahlenschlüssel abgekürzt

[1]

BVMed, Bundesverband Medizintechnologie, Hr. O. Winkler, Berlin

[2]

Klinik am Ring, Dr. S. Neubauer; Dr. P. Derakhshani, Urologen, Köln

[3]

Klinik am Ring, Dr. G. Spira, Arzt für Strahlentherapie und Radioonkologie, Köln

[4]

Universitätsklinik Carl Gustav Carus, Prof. Dr. M. Wirth, Dresden, Antwortet für:

- Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
- Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten e.V. (BVDST)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

[5]

Amersham Buchler GmbH & Co. KG, Hr. R. Tschurtsch, Ismaning

[6]

Arbeitsgruppe Vaterstetten, Dr. T. Block, Dr. U. Maurer, Dr. H. Czempel, Vaterstetten

0. Verfahrensablauf und technische Charakteristika

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

(Details: siehe Antworten zu den Fragen 1, 13, 14 und 15)

- Radiotherapeutisches Verfahren
- Ablegen radioaktiver Strahlenquellen über Hohlnadeln in das Prostatagewebe (perineal unter transrektaler Ultraschallkontrolle)
- Kontrolle / Verifizierung mit CT gestützter Dosimetrie

1. Art der benutzten radioaktiven Arzneimittel und Anwendungsindikationen

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1-6]: Meist ¹²⁵Jod-Seeds, selten ¹⁰³Palladium-Seeds;
- [2, 3]: ausschließlich ¹²⁵Jod
- [5]: Anwendungsindikation ¹²⁵Jod und ¹⁰³Palladium-Seeds: oberflächliche, intrathorakale, intraabdominelle Tumore (Lunge, Pankreas, Prostata, Kopf-Hals)
- [6]: Anwendungsindikation ¹²⁵Jod: außer Prostata-Ca auch Kopf-Hals-Tumore, okuläres Melanom, Ösophagus-Ca, Pankreas-Ca, Hirntumore, Bronchial-Ca

2. Definition "lokal begrenztes Prostatakarzinom" und Verwendung der Brachytherapie auch in anderen Stadien

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1:] lok. begrenztes Prostata-Ca = bösartiger Tumor der Prostata, der innerhalb der Prostatakapsel ohne Beteiligung der Lymphknoten oder anderer peripherer Organe wächst (klinisch: <T2b, pathologisch: ≤ pT2, pN0, pM0)
- [1]: Einsatz der Brachytherapie auch in anderen Stadien in Verbindung mit externer Radiatio
- [2]: lok. begrenztes Prostata-Ca = histolog. gesichert und klin. Stadium ≤ cT2b cN0 M0
- [2]: Mono-Seed-Therapie: Low-risk mit PSA < 10 ng/ml, Gleason ≤ 6, cT1-2a, Intermediate-risk: Mono- oder Kombinationstherapie, High-risk: Kombinationstherapie
- [3]: lok. begrenztes Prostata-Ca ist definiert durch die Kombination aus PSA, Gleason, klin. Tastbefund (cTx) und ggf. bildgebende Diagnostik (Mx)
- [3]: Mono-Seed-Therapie: Low-risk mit PSA < 10 ng/ml, Gleason ≤ 6, cT1-2a, Intermediate-risk: Kombinationstherapie, High-risk: keine Seed-Implantation

- [4]: lok. begrenztes Prostatakarzinom = klin. Tumorstadium \leq T2bN0M0, weitere Unterteilung in low-risk (PSA<10 ng/ml, Gleason < 7, lok. Stadium bis T2a), intermediate- und high risk
- [4]: Mono-Seedtherapie nur bei low-risk, bei intermediate- und high-risk nur als Kombinationstherapie
- [5]: Einteilung des Prostatakarzinoms nach dem TNM-System
- [5]: Seed-Indikation wird aus drei Perspektiven beschrieben: deutsche/nationale (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Brachytherapie), europäische (ESTRO/EAU/EORTC) und amerikanische (Amerikanische Brachytherapy Society) Ein-/Ausschlusskriterien zur Durchführung der Mono-Seedtherapie; Kombinationstherapie bei höherem Risikoprofil oder bei bestimmten Indikationen (perineurale Invasion, multiple positive Biopsien, bilateral positive, Kapselpenetration MRI-positiv)
- [6]: Klassifikation des lok. Prostata-Ca orientiert sich am T-Stadium, Gleason-Score und PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose; prognostische Unterteilung in niedriges, mittleres und hohes Risiko (Niedrig: cT1c-cT2a, Gleason 2-6, iPSA < 10 ng/ml)
- [6]: Selektionskriterien für Brachytherapie: Verweis an ABS, ESTRO, EORTC, DEGRO und DGU (punktuelle Unterscheidung); Kombinationstherapie bei intermediärem und hohem Risiko; erweiterte Indikation zur Seed-Monotherapie beim intermediärem Risiko (Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle 12.-13.4.2002)

3. Diagnoseverfahren und Stadienbestimmung

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Diagnose mittels DRU, PSA - \uparrow , Stanzbiopsie; Stadieneinteilung anhand DRT, TRUS, Ergebnis Stanzbiopsie, evt. CT, evt. MRT, evt. Knochen-Szinti
- [2]: Diagnose anhand Stanzbiopsie, DRT, PSA; bei Hinweis auf organüberschreitende Tumorausbreitung ev. CT/MRT, Knochen-Szinti, LK-Staging; weitere prädiktive Faktoren: iPSA, Zahl der pos. Stanzen, unilateral/bilateral, proz. Tumorbefall der Stanzen
- [3]: Kombination aus PSA, Gleason-Score, klin. Tastbefund und der ggf. durchgeführten Bilddiagnostik (Mx)
- [4]: transrektal-sonographisch gesteuerte systematisch sechsfach Stanzbiopsie (Ermittlung des innerprostatatischen Tumolvolumen), Ermittlung der T-Kategorie: durch DRU und ergänzend durch TRUS (andere Bildgebung zur Beurteilung der Prostata nicht indiziert); prätherapeutische Diagnostik: anamnestische Daten zur subjektiven Miktionsfunktion, objektive Befunde zur Harnblasenentleerung
- [5]: DRU (Ausschluss T4-Stadien), TRUS, PSA, IPSS, CT/MRI (LK-Staging), Biopsie, Skelett-Szinti, Lymphadenektomie
- [6]: diagnostische Methoden zur Bestimmung der T-Kategorie: DRU (Ausschluss T4-Karzinome), systematische Biopsie (fallweise nützlich: TRUS (Diagnose des Samenbefalls, PSA, Sono Abdomen); Ausbreitungsdiagnostik /

N-,M-Kategorie: Röntgen-Thorax und Knochen-Szinti bei PSA > 10 ng/ml (fallweise nützlich: pelvine Lymphadenektomie); CT/MRT zur Beurteilung des Prostata-Ca und der N-Kategorie sind nicht erforderlich

4. Therapeutische Zielsetzung für die Behandlung des Prostata-Ca

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: kurativer Zielansatz bei Mono- und Kombinationstherapie
- [2]: Kuration (d.h. bNED) bei lok. begrenztem Ca
- [3]: kurative Intention des lok. begrenzten Ca bei low und intermediate risk; bei high risk als palliative Maßnahme zum Erhalt der lok. Kontrolle
- [4]: Kuration bei Pat. mit lok. Prostata-Ca; in fortgeschrittenen Stadien Heilung ausgeschlossen: palliative Therapie mittels Androgenentzug; Mono-Seedtherapie als lokale kurative Therapie
- [5]: Frühstadium: in erster Linie Kuration; Erhalt der Lebensqualität
- [6]: Hauptkriterium beim lok. begrenzten Prostata-Ca: PSA-freies Überleben („Heilung“), Nebenkriterium: Lebensqualität, Überlebenszeit

5. Ein- und Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: **Einschlusskriterien** für Monotherapie: lok. Prostata-Ca mit \leq pT2a, Gleason-Score \leq 6, PSA \leq 10; **Ausschlusskriterien**: klin. metastasierte Stadien, Lebenserwartung $<$ 5J. und Kontraindikationen Anästhesie; rel. Ausschlusskriterien: Schamwinkelinterferenz, vorausgegangene Radiatio, vorausgegangene TUR, pos. Samenblasenbiopsie
- [2, 3]: **Einschlusskriterien** für Monotherapie: low-/high-risk, Prostataavolumen $<$ 55ml, Lebenserwartung $>$ 5 Jahre; **Ausschlusskriterien**: Prostataavolumen $>$ 55ml, TUR-P in letzten 6 Monaten, Harnwegsobstruktion, Lebenserwartung $<$ 5 Jahre, keine Narkosefähigkeit, high Risk-Ca
- [4]: **Einschlusskriterien**: \leq T2aN0M0, iPSA \leq 10 ng/ml, Gleason-Score $<$ 7, nur 1pos. Biopsie, IPSS $<$ 8, Prostata-Volumen \leq 50ml, Restharn $<$ 50ml, Uroflow $>$ 15 ml/sec; **Ausschlusskriterien**: Lebenserwartung $<$ 5 Jahre, TURP in letzten 6 Monaten, Prostata-Volumen $>$ 50ml, Steinschnittlage nicht möglich, Schambeinwinkelinterferenz, obstruktive Blasenentleerungsstörung, Kontraindikationen durch Anästhesie, ungünstige Prognosegruppe
- [5]: Unterteilung in deutsche/nationale (Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Brachytherapie), europäische (ESTRO/EAU/EORTC) und amerikanische (Amerikanische Brachytherapy Society) Ein-/Ausschlusskriterien gemäß Richtlinien der Fachgesellschaften
- [6]: differenzierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien der Fachgesellschaften ABS, ESTRO/EORTC, DEGRO/DRU mit Darstellung der punktuellen Unterschiede: Evidenzlage bei der Kombinationstherapie,

Beschränkung auf Low-risk-Gruppe, Limitierung der positiven Stanzbiopsien (1/6 versus < 50% versus ohne Spezifizierung)

6. belegte Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: PSA-negative Überleben nach mind. 5jähr. Nachbeobachtung zwischen 75-97% bei Low-risk (Quellen: Blasko, Potters, Zelefsky, Stock, Radgke)
- [2, 3]: Wirksamkeit der Seed-Monotherapie ist bei Low-risk mit Hinblick auf Kuration mit anderen Verfahren vergleichbar (Blasko et al., Ragde et al., Grimm et al.); 13 Jahres-Ergebnisse als Langzeitergebnisse vorhanden (Ragde et al. 2001); Kombinationstherapie bei intermediate- und high-risk mit Vorteilen gegenüber den alternativen Verfahren (RP, EBRT, PBT)
- [4]: Prognose in Abhängigkeit vom Ausgangs-PSA; low-risk mit lok. begrenztem-Ca 72-97% biochemisch-rezidivfrei bei mehr als 5-jähriger mittlerer Nachsorgezeit (Quellen: Blasko et al., Vicini et al., Grimm et al.)
- [5, 6]: Auswertung von Literaturquellen: Ragde et al., Grimm et al., Blasko et al., Critz et al., Grado et al., Potters et. al., Zelefsky et al., Merrick et al. mit besonderem Vermerk (5), dass bessere Ergebnisse in Zukunft zu erwarten sind durch technischen Verbesserungen und mehr Erfahrung/Routine

7. Diagnostische Verfahren zur Beurteilung der therapeutischen Ergebnisse

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Beurteilung des Therapieergebnisses: serologischer PSA < 0,5 ng/ml 2 Jahre nach Seed-Implantation; Beurteilung der funktionellen Ergebnisse: Miktionsfunktion mittels IPPS-Score, Erektionsfunktion mittels ISFS-Score; Überprüfung der implantierte Dosis mit CT-gestützter Dosimetrie nach 6 Wochen; kontinuierliche Nachsorge
- [2]: Beurteilung durch Prostata-Ca-Nachsorge: PSA-Kontrolle, digitale Palpation, TRUS alle 3 Monate; Zielgrößen: bNED und cNED
- [3]: Beurteilung der Wirksamkeit einer kurativen Therapie anhand des PSA-Verlaufs
- [4]: klin. Nachsorge: DRU, PSA-Abfall auf Nadir; regelmäßige TRUS oder Kontrollbiopsie sind nicht zu empfehlen; Rezidiv bei 3 konsekutiven PSA-Anstiegen; lebenslange Nachsorge unter Berücksichtigung/Kontrolle der Blasen-, Sexual- und Darmfunktion sowie der Lebensqualität
- [5]: PSA-Verlauf (Differenzierung in temporäre PSA-Bounce, Nadir-Größen, drei konsekutive PSA-Anstiege), DRU (Aera vor PSA), Biopsie (bei V.a. Rezidiv frühestens nach 1 Jahr), TRUS, Skelettszinti (PSA-Anstiege > 10 ng/ml)
- [6]: Nachsorge: im 1. Jahr dreimonatlich, 2.-5. Jahr halbjährl, dann jährlich; CT-Nachplanung (30 Tage nach Implantation); lokale Tumorkontrolle mittels

PSA (DRU, TRUS und/oder Biopsie von untergeordneter Bedeutung);
Nebenwirkungs-Dokumentation (Urogenital- und Kolorektalbereich, erektile
Funktion)

8. Validität, Reliabilität, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit der eingesetzten Diagnostik

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Validität von IPSS und ISFS: Verweis an Literaturquelle (Blasko, Wallner 2000)
- [2]: Definition eines Therapieversagens in neueren Arbeiten nach den Astro-Kriterien (drei konsekutive Anstiege des PSA); Betonung der fraglichen Genauigkeit prätherapeutischer Diagnostik (bei Pat. mit PSA von 10-20 ng/ml findet sich in 20-94% trotz negativer bildgebender Diagnostik ein organüberschreitender Prozeß)
- [3]: Sicherheit der med. Labore meist gegeben; bei Zweifel Referenzprobe
- [4]: hoher Stellenwert der labordiagnostischen PSA-Diagnostik (Validität und Realität > 90%), vorausgesetzt das gleiche Bestimmungsverfahren wird angewandt; Sensitivität und Spezifität des PSA zur Tumordiagnostik sind eingeschränkt durch Einflussfaktoren (Prostatagröße, entzündliche Prostataveränderungen, altersbedingte Veränderungen); bekannte PSA-Schwankungen nach Brachytherapie
- [5]: Verweis an Beantwortung der Frage 6 (direkter Literaturbezug)
- [6]: PSA-Wert als einziger klin. Parameter, der Aussagen über die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Brachytherapie zulässt: bei Werten von < 0,5 ng/ml ist von einem PSA-freien Überleben auszugehen; CT und MRT zur Qualitäts-Ergebniskontrolle der implantierten Seeds; Postimplantationskontrolle mittels TRUS zur Optimierung der Dosisverteilung

9. Risiken der Behandlung

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Unterscheidung zwischen akuten- und Spätwirkungen der Strahlentherapie und Risiken des Eingriffs: Restharn, Impotenz, Proktitis, Rektale Blutung, Rektale Ulzera, Fisteln, Inkontinenz, Strikturen, Nekrose, Zystitis, Hämaturie
- [2, 3]: Akuttoxizität: reversible irritative Symptomatik der ableitenden Harnwege (med. beeinflussbar); Spätnebenwirkungen: chron. Proktitis, Urethrastrikturen, Fisteln, radiogene Impotenz, Harninkontinenz; chirurgische Komplikationen sehr gering wegen Dünne der Hohladeln (Blutungs-, Entzündungskomplikationen, Verletzungen von Urethra und Rektum)
- [4]: Narkoserisiko, unmittelbare Risiko der Nadelapplikation (Seed-Dislokation, Hämatom, Infektion), mögliche Früh- (irritative und obstruktive Blasenentleerungsstörungen) und Spätkomplikationen der Strahlenwirkung (aktinische Auswirkungen auf Blase, Rektum, Blasen Hals, Urethra und

periprostatische Nerven) sowie Nicht-Ansprechen des Tumors auf die Bestrahlung

- [5]: Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Toxizität; urethrale, rektale, sexuelle akute Irritationen, chron. Urethrale Komplikationen, Inkontinenz, rektale Komplikationen; Hervorhebung, dass durch inzwischen verbesserte Technik und höheren Erfahrungsschatz die Komplikationsraten sich weiter verbessern wird
- [6]: Unterteilung in kurzfristige, mittelfristige und längerfristige Nebenwirkungen: irritative und/oder obstruktive Miktionsstörungen, Inkontinenz, erektile Dysfunktion, temporäre Proktitis, pulmonale Seed-Embolisation, temporärer PSA-Anstieg

10. Übersicht der alternativen therapeutischen Methoden

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Behandlungsalternativen des Prostata-Ca mit günstiger Prognose: Watchful waiting, radikale Prostatektomie, Teletherapie, hormonablativ Behandlung, Kryotherapie, Hochintensiver fokussierter Ultraschall (Hifu), Brachytherapie als lokale Aufsättigung
- [2]: externe Radiatio, radikale Prostatektomie, Hormontherapie, Watchful-Waiting; Zuordnung in der Regel nach Erfahrung und Wissenstand bzw. Präferenz des Therapeuten; bislang in BRD üblich: bei älteren Pat. eher EBRT und bei jüngeren Pat. eher RP; kurative Zielansätze bei lok. begrenztem Ca: EBRT, RP, PBT
- [3]: OP und Strahlentherapie (EBRT und PBT); strahlentherapeutische Technik in Abhängigkeit von Stadieneinteilung (low-, intermediate- und high-risk)
- [4]: Therapie des lok. Prostata-Ca mit günstiger Prognose: radikale Prostatektomie (überwiegend Pat. < 60 Jahre), wait and see (überwiegend Skandinavien), externe Strahlentherapie (überwiegend Pat. > 70 Jahre), temporäre Brachytherapie (lokale Dosisaufsättigung nach externer Radiatio)
- [5]: Wait and see (überwiegend Nordeuropa), Radikale Prostatektomie (am ehesten T1/T2), perkutane Strahlentherapie (Erfolgsaussichten bei T1/T2 am größten; bevorzugte Klientel ist T3; Einsatz ggf. bei Metastasierung), Hormonenzugstherapie und Chemotherapie (LK- und Knochenmetastasen bei Diagnose), Brachytherapie (LDR und HDR), und Verfahren in Erprobung (HIFU, Kryoablation, RITA)
- [6]: Radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Kombinationsbestrahlung als Standard-Therapiemodalitäten des lok. begrenzten Prostata-Ca, von untergeordneter Bedeutung sind HIFU und Kryoablation; Zuordnung des Patienten ist nicht Aufgabe eines Arztes, sondern die des individuellen Patienten (Pat.-Aufklärung mit 1-stündiger Powerpoint-Präsentation (Wertfrei): Entscheidung Pat. !!!)

11. Wirksamkeit der Brachytherapie im Vergleich zu etablierten Behandlungsmethoden

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Vorteile: kurze Behandlungsdauer, ambulante Therapie möglich, hohe Lebensqualität posttherapeutisch, hohe Wirksamkeit, niedrige Morbidität, Alternative für Pat. mit hohem OP-Risiko (Quellen: Vicini et al.)
- [2]: low-risk Pat.: gleichwertige Wirksamkeit von PBT, EBRT und RP (HTA Gruppe Australien und Kanada); RP: 10 Jahres bNED von 75-94%; PBT: 10 Jahres bNED von 77%; EBRT: 7 Jahres bNED von 84% (EBRT bedingt zu vergleichen wegen Technikumstellung von konventioneller auf 3D-konformale Bestrahlungstechnik); Modifikation beim intermediate-risk
- [3]: Wirksamkeit der Brachytherapie: Verweis an Literaturquellen: D`Amico et.al., Zelewsky et al., Beyer et al., Brachmann et al., Stokes et al.;Vergleiche zwischen Watchful-Waiting und kurativen Therapieformen liegen bisher nicht vor
- [4]: keine prospektiv randomisierten Studien vorhanden, aber bei low-risik-Pat. PBT, EBRT und RP biochemische Rezidivfreiheit annähernd vergleichbar; Vorteile: kurze Behandlungszeit, ambulante Therapie, geringere perioperative Morbidität, sicherer Kontinenterhalt, verzögerter Impotenzeintritt (falls dieser auftritt); Quellen: Vicini et al., Hinkelbein et al., Lilleby et al.
- [5]: in low-risk ähnliche Ergebnisse(RP, PBT, EBRT), bei high-risk scheint PBT erfolgreicher (keine Studien), Vorteil der kurzen Behandlung (ambulant/kurzstationär), weniger Folgekosten (Betonung der volkswirtschaftlichen Perspektive); Quellen: Zelefsky et al., Pound et al., Catalona et al., Shipley et al., Blasko et al., Polascik et al., Stokes et al., Merrick et al.
- [6]: in low-risk ähnliche Ergebnisse(RP, PBT, EBRT), bei intermed./high-risk Strahlentherapie möglicherweise erfolgreicher; gesonderte Betrachtung der Lebensqualität zwischen EBRT, PBT und RP (Behandlungsunterschiede bei den Kriterien Sexualität, Inkontinenz, Darmsymptome); Pat. mit lok. begrenztem Ca und Gleason-Score 2-4 haben bei“ Wait and see“ haben nur ein min. Risiko, innerhalb von 15 Jahren tumorbedingt zu versterben (4-7%); Quellen: umfangreiche Literaturangaben/-auswertung

12. Werden durch den Einsatz von Brachytherapie andere Behandlungsmethoden obsolet?

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: die ambulante Seed-Therapie kann die PBT die stationäre RP ersetzt
- [2]: nicht obsolet; Frequenz der anderen Therapieoptionen (inkl. Nebenwirkungen) wird abnehmen
- [3]: PBT als sinnvolle Ergänzung der kurativen Therapiemaßnahmen; keine Konkurrenzmethode, da nur für hoch-selektiertes Pat.-Gut
- [4]: PBT bei low-risk-Pat. als mögliche Alternative zur PR und zur EBRT; kein Verfahren wird obsolet

- [5]: Brachytherapie auf dem "Vormarsch", ab 2010 Ergebnisse unter optimierter Anwendung; in USA 2000 erstmals mehr Pat. mit PBT (Mono- oder Kombinationstherapie) als RP; RP hat bezüglich rezidivfreiem Überleben keinen Vorteil gegenüber PBT bei low-risk-Pat.
- [6]: keine Behandlungsmöglichkeit wird in der Gesamtheit obsolet; Therapieentscheidung des Pat. !!!

13. Verschiedene Verfahren der Brachytherapie

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: unterschiedliche Applikationsmethoden (Therapieplanung, Implantationstechnik) und verschiedene Isotope ohne wesentliche Unterschiede (125 I, 103 Pd)
- [2]: Differenzierung in Pre-Planing-Methode und Real-Time-Planung
- [3]: Jod 125 (Europa) und Palladium 103 (USA); Rapid-Strands und Single Seeds (mit verschiedenen kommerziellen Applikationssystemen)
- [4]: unterschiedliche Therapieplanung/Implantationstechnik (Präplanung, Realtimeplanung), Palladium 103 versus Jod 131 (gemeint 125 ?!); keine Präferenz der Implantationstechnik (Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von der Qualität des Implantationsergebnisses)
- [5]: Betonung des periprostatichen Raums (extrakapsuläre Tumore); Einsatz von Strands (mit Vinylfaden) versus Einzel-Seeds; Platzierung der Seeds: homogene Beladen der Prostata (uniform loading), ausschließliche Seed-Platzierung in der Peripherie (peripheral loading) oder Modifikation der beiden ersten Verfahren (modified peripheral loading mit Reduktion der urethralen Toxizität bei gesicherter Dosierung im Zentralbereich); intraoperative Planung versus Vorplanung
- [6]: Technik der Seed-Implantation: uniforme Beladung (meist in den USA), periphere Beladung, modifizierte periphere Beladung (entweder inverse Bestrahlungsplanung oder „erst uniform, dann peripher“), Rapid Strand versus Einzel-Seeds, intraoperative Planung versus vorgeplanter Implantation

14. Therapieschema, Frequenz, Festlegung der Standards

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: eine einzige Sitzung, Dosierung in Abhängigkeit vom Radioisotop, Standards in Abhängigkeiten von nat. und internationalen Gesellschaften (ABS, ESTRO/EAU/EORTC und DEGRO/DGU/BVDSt/BDU)
- [2]: einmalige permanente PBT bei low-risk Pat. (gemäß ABS); bei high-risk Pat. als Kombination mit EBRT (gemäß ABS); bei intermediate-risk Pat. entweder Monotherapie oder Kombinationstherapie (gemäß ABS)
- [3]: Verweis an Fachgesellschaften (ABS, DEGRO)

- [4]: PBT und RP als Monotherapie / einmalige Anwendung; MPD von 145 Gy bei der Verwendung von I-125 und 125 Gy bei der Verwendung von Pd-103 (empfohlen durch DGU, DEGRO, BVDSt, BDU)
- [5]: Therapieschemata in BRD für TSI durch „interdisziplinäre Arbeitsgruppe Brachytherapie beim Prostatakrebs“ der DGU, DEGRO, BVDSt, BDU; Leitlinien durch ESTRO, EAU, und EORTC 2000 erarbeitet
- [6]: für die PBT als Monotherapie gelten die Empfehlungen der ABS, ESTRO und EAU (wesentliche Parameter: PSA, Gleason-Score und Tumorstadium); Anteil nur einer pos. Stanzbiopsie wie von DEGRO und DGU gefordert ist zu diskutieren

15. Diagnostische und therapeutische Rahmenbedingungen im Zusammenhang mit der Durchführung der Brachytherapie

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Computergestützte Bestrahlungsplanung, Regionalanästhesie/Vollnarkose, TRUS-gestützte Therapieplanung, TRUS-gesteuerte Implantation der Seeds, Bildkontrolle mittels Durchleuchtung oder TRUS, online Nachplanung, Dokumentation mittels Röntgen/Durchleuchtung/oder TRUS, CT-oder MRI-gestützte Dosimetrie
- [2]: Multidisziplinäres Team aus Anästhesist, Urologe, Strahlentherapeut, Medizinphysiker, Assistenzpersonal; Vollnarkose, Planimetrie, TRUS, Nadel-Applikation, Preplanung, Dosisplanung, Beladung der Nadeln, Durchleuchtung, Urethrozystoskopie, meßtechnische Überwachung durch Medizinphysiker
- [3]: Vorplanung mittels TRUS, Implantation unter TRUS+Durchleuchtung, Allgemeinnarkose, 4 Wochen nach Therapie Nachkontrolle mit CT
- [4]: TRUS, Therapieplanungssono, computergestützte Bestrahlungsplanung, Anästhesie, Seedplatzierung, Durchleuchtungskontrolle, Urethrozystoskopie, Röntgendokumentation, Aktivitätsmessung, CT für Nachplanung 4-6 Wochen nach Therapie
- [5]: enge Zusammenarbeit der Fachdisziplinen Urologie, Strahlentherapie und med. Physik; 2 Wochen vorher Pre-Plan, Seed-Implantation unter Vollnarkose, Beladen der Nadeln durch den Strahlentherapeuten, anschließend fluoroskopische Übersichtsaufnahme des Beckens, Zystoskopie, anschließende TRUS (Post-Plan), generell 4 Wochen nach Therapie Post-Plan mittels CT
- [6]: Patientenvorbereitung mit entsprechender Vor-Diagnostik; Durchführung der Brachytherapie unter Anästhesie-Assistenz mit intraoperativer Bestrahlungsplanung, Implantation unter Durchleuchtungskontrolle, TRUS-Kontrolle in Kombination mit Fluoroskopie, endoskopische Kontrolle der Harnblase, Beckenübersichtsaufnahme zur Dokumentation, Messung der Dosisleistung durch Medizinphysiker, Nachsorge 1 Tag post Therapie (Abschätzung der Akutreaktion, Urinkontrolle, Sonographie der Nieren und des Restharns)

16. Stationäre oder ambulante Behandlungsform

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: ambulantes Verfahren; ev. kurz-stationär in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Pat.
- [2, 3]: 90% ambulant (in 4 Std.) oder sonst 1 Tag stationär
- [4]: ambulant möglich nach medizinischen Kriterien, aber meist kurzstationär erforderlich (in Abhängigkeit von der Narkose, Zusatzerkrankungen oder aufgrund von Strahlenschutzbestimmungen der einzelnen Bundesländer); PBT eher bei sehr selektionierten Patienten ambulant durchführbar
- [5]: ambulant praktikabel, bei Risikopatienten kurzstationär
- [6]: meist ambulant; stationär bei anderen interdisziplinären Arbeitsgruppen durchgeführt ev. zwecks teilweisen Ausgleichs der Kosten über Pflegesätze

17. Anforderungen an den Anwender (Qualifikation)

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Umgangsgenehmigung nach Richtlinien Strahlenschutz; Team: Anästhesisten, Urologe mit TRUS-Erfahrung, Strahlentherapeut mit Fach- und Sachkunde, Medizinphysiker mit Fach- und Sachkunde, OP-Pflegepersonal
- [2]: Multidisziplinäres Team aus Anästhesist, Urologe, Strahlentherapeut, Medizinphysiker, Assistenzpersonal mit entsprechender Fach-Ausbildung und entsprechenden Erfahrungen/Behandlungsfrequenzen
- [3]: Anwender müssen ausreichend erfahren und an entsprechenden Zentren ausgebildet sein; Lernkurve dieser Methode: mind. 50 Applikationen
- [4]: Beachtung der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin; Zusammenarbeit Strahlentherapeut mit Urologe mit jeweils unterschiedlichen Verantwortungsbereichen (Verantwortungsbereiche durch interdisziplinäre Expertengruppe beider wissenschaftlicher Gesellschaften sowie der Berufsverbände festgelegt; Qualitätssicherung
- [5]: Modell einer "Interdisziplinären Prostata-Sprechstunde"; gemeinsamer Verantwortungsbereich der Fachgruppen Urologe, Strahlentherapeut und Medizinphysiker; Durchschreiten der Lernkurve nach 30-40 Implantationen, für Standardsicherung 30-50 pro J.; Mentoren zu Beginn durch Amersham zur Verfügung gestellt (Qualitätssicherung)
- [6]: Zusammenarbeit der Fachdisziplinen Urologie, Strahlentherapie und med. Physik mit entsprechenden strukturellen (Umgangsgenehmigungen und länderspezifische Richtlinien) und personellen Voraussetzungen (Kenntnisse und Erfahrungen der Technik); Trainingserfahrungen an Zentren müssen gesammelt werden; Qualitätssicherung mit 50 Pat. pro Jahr; Radiologe mit Fachkunde zum Umgang mit umschlossenen Radionukliden; Medizinphysiker mit Fachkunde im Strahlenschutz; technische Voraussetzungen: OP-Raum mit Anerkennung des länderspezifischen Umweltamtes, Ultraschalleinheit,, Steppereinheit, Datentransfer, Durchleuchtungsanlage, Planungssystem, Strahlenschutzmessgeräte

18. Epidemiologische Datenlage (Prävalenz / Inzidenz in BRD)

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Prostata-Ca bei Männern = häufigste Tumor; in BRD 38.000 pro Jahr diagnostiziert; Auftreten ist stark altersabhängig
- [2,3]: Verweis an einschlägige Statistiken (Robert Koch Institut u.a.)
- [4]: Prostata-Ca ist der häufigste bösartige Tumor des Mannes in BRD; aufgrund der verbesserten Diagnostik und der zunehmenden Lebenserwartung steigende Inzidenzen; aus Daten des Krebsregisters ergibt sich für das Prostata-Ca ein Verlust von jährlich etwa 98.600 Lebensjahren durch frühzeitigen Tod durch das Prostata-Ca bei Männern in der BRD jährlich; Inzidenz bei 50-54-jährigen: 17 pro 100.000; 75-79-jährige: 459 pro 100.000;
- [5]: Inzidenz Prostata-Ca mit 35.000 BRD in 2000; Zunahme der Inzidenz durch weitere PSA-Kontrollen und höhere Lebenserwartung
- [6]: Inzidenz in BRD: 50 pro 100.000 Einwohner, deshalb 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr in BRD

19. betriebswirtschaftliche Kosten pro Behandlungsfall

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: 8000,-€ pro Pat. mit low-risiko (durchschnittl. Sachkosten bei einem ambulanten Pat.); allein für die Seeds werden 7500 € fällig
- [2]: Sachkosten in Abhängigkeit von Anzahl der Seeds: 3.000-6.000 € einmalig und Personalkosten (Urologe und Radioonkologe bis zu 6 Std., Anästhesist bis zu 3,5 Std., Hilfspersonal bis zu 8,5 Std.)
- [3]: i.d.R. 6.000-8.000€ pro Pat. inklusive sämtlicher Personal- und Sachkosten (in Abhängigkeit von der Anzahl der Seeds)
- [4]: Totalkosten durchschnittl. pro Pat.: 6.400-7.200 € (Urologische Leistung 1.623 €, strahlentherapeutische Leistungen 1.352 €, Anästhesie 319 €, Material 3.000 € (immer in Abhängigkeit von der Anzahl der benötigten Seeds)
- [5, 6]: detailliertes Gutachten mit genauer Kostenarten/Kostenstellenrechnung auf Veranlassung des Berufsverbandes Strahlentherapie an den Unikliniken Kiel und Aachen sowie der urologischen Praxis Vaterstetten

20. Datenlage über Gesamtbehandlungskosten, Kosteneffektivität

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1:] Vorteil: Vermeiden der Folgekosten im Vergleich zur radikalen Prostatektomie; Studien hierzu mit gesundheitsökonomischer Modellrechnung aus den USA (Globoscan 2000 Datenbank und Brandeis et al.)

- [2]: Studie von Brandeis et al 2000 mit Nachweis (Zeitraum Diagnose bis 6 Monate nach Therapie-Ende) : alleinige PBT mit 15.300 \$ die kostengünstigste Therapieform; PBT und EBRT als Monotherapieformen günstiger als RP (19.000 \$)
- [3]: Literatur nur in USA (Brandeis et al., Cancer 2000)
- [4]: derzeit existieren keine seriösen Daten/Studien zu den Gesamt-Behandlungskosten und der Kosteneffektivität einer Behandlung des Prostata-Ca unter Verwendung der PBT im Vergleich zur Behandlung mit anderen Therapieformen; Modellrechnung / IFEG 1998 hierzu im Auftrag der Fa. Amersham ist nicht akzeptabel
- [5,6]: detailliertes Gutachten IFEG Juli 2002 (Hinweis: Modellrechnung ist ausdrücklich und gewollt aus GKV-Sicht geführt; Einführung der DRG's lässt eine Änderung der Kosten verschiedener Therapieformen erwarten)

21. Kosteneinsparung durch Brachytherapie

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: durch PBT Verringerung der Behandlungsfolgekosten im Gegensatz zur RP: Reduktion der Inkontinenzraten = Reduktion der Folgekosten in Form von Inkontinenzhilfen; AU ist kürzer; Reduktion der Reha-Kosten
- [2, 3]: Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, AHB, AU, Krankentransportkosten, sek. Kosten (insbesondere Inkontinenz-, Impotenzhilfen, Sekundäreingriffe)
- [4]: Vorteil der PBT bei low-risk: kürzere Behandlungszeit, kürzere AU, seltener AHB, seltenere Inkontinenz-Nachtherapie; Folgekosten sind bisher nicht untersucht
- [5]: Differenzierung in BWL und VWL-Kosten; Vermeiden hoher Folgekosten (Reha, Inkontinenz/Wiederherstellung der Kontinenz, med. Hilfsmittel (Inkontinenz), Erektionshilfen, psych. Betreuung, Fahrtkosten bei der EBRT)
- [6]: Verweis an detailliertes Gutachten IFEG (direkte, indirekte und intangible Kosten)

22. Ergänzende Aspekte

[1] BV Medizintechnologie, [2] Neubauer/Derakshani, [3] Spira, [4] Wirth, [5] Amersham, [6] Vaterstetten

- [1]: Brachytherapie besonders interessant wegen hoher Früherkennungsrate und schonender Therapie; in den USA hat sich die PBT als Ersatz für die RP inzwischen etabliert
- [2, 3]: entscheidendes Kriterium bei vergleichbarer Wirksamkeit und vorteilhafter Kosteneffektivität muß die Frage nach Lebensqualität sein; Beachtung der Lebensqualität (Impotenz, Inkontinenz); Vorteil der Kostenersparnis aus "volkswirtschaftlicher" Perspektive

- [4]: Sicherung guter klinischer Ergebnisse durch qualitätsgesicherte Kompetenzzentren mit entsprechenden Zertifikaten; richtige Erfassung des Kostenumfangs mit entsprechender Vergütung, so dass jedem Pat. als Therapiealternative in der BRD die PBT zur Verfügung steht
- [5]: Beachtung Strahlenschutz (in BRD sehr restriktiv), Betonung des Vorteils von Rapid Strands mit Unbedenklichkeit des Umgangs für das Personal
- [6]: im Vordergrund stehen Qualitätsmanagement und -kontrolle; Betonung von Audits; 2x nachimplantiert nach CT-Nachpan/Kontrolle im eigenen Patientengut

11.11 Auswertung der MDK-Gutachten

Bewertung der Stellungnahme KC Onkologie / Fr. Dr. Pape vom 10.03.2002

I. Allgemeine Angaben	
Quelle Autoren	„Stellungnahme Gutachten Reinders-Theisen / Draheim-Landmann versus interne Kurzfassung eines Grundsatzgutachtens“ (10.03.2002) Frau Dr. H.Pape
Dokumenttyp	lt. Verfasser handelt es sich um eine Stellungnahme
Fragestellung / Zielsetzung	Berücksichtigung von neueren Langzeitergebnissen in der Literatur
II. Methodik	
Recherche	Grundlage der Stellungnahme sind 8 einzeln ausgewertete Arbeiten aus der Literatur, wobei 5 bereits im Gutachten Reinders-Theisen / Draheim-Landmann gelistet sind (nur die folgenden Arbeiten sind hinzugekommen: Grado et al 1998, Beyer et al 2000, Grimm et al 2001) sowie zusätzlich 2 Lebensqualitäts-Analysen (Krupski et al 2000 und Lee et al. 2001)
Patienten	Patienten mit organbegrenztem Prostata-Ca mit Focus „niedriges Risikoprofil“
Interventionen	die folgenden Interventionen werden angegeben: <ul style="list-style-type: none"> • externe perkutane Bestrahlung • Brachytherapie mittels permanenter Seed-Implantation • Radikale Prostatektomie
III. Ergebnisse	
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • die Brachytherapie hat nur in den frühen Stadien T1a-T2a gleichgute Ergebnisse wie die radikale Prostatektomie (diese Aussage trifft zu für die 5-7-9-10 Jahres biochemische progressionsfreie Überlebenszeit) • die konventionelle externe Strahlentherapie allein ist schlechter als beide Therapieverfahren • die Lebensqualität verschlechtert sich entsprechend dem FACT-P-Score im ersten Monat nach der Therapie für alle drei Therapieoptionen; die Lebensqualität ist nach radikaler Prostatektomie und nach Brachytherapie schlechter als nach alleiniger perkutaner Bestrahlung; nach einem Jahr haben sich die Patienten erholt und haben den vortherapeutischen Zustand erreicht • eine kombinierte Therapie mit Brachytherapie und externer Radiatio hat stärkere Nebenwirkungen als die Brachytherapie allein oder die radikale Prostatektomie; sie sollte in frühen Stadien nicht eingesetzt werden • die 3D-konformale externe Radiatio scheint vergleichbar gute Ergebnisse zu haben; die Datenlage ist diesbezüglich aber noch relativ unsicher, da diese Methode der 3D-konformalen Strahlentherapie noch relativ jung ist
IV. Bewertung	

Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none">• Anlaß für die Stellungnahme vom 10.03.2002 von Frau Dr. Pape könnte ggf. der sehr kritische Kommentar zum Gutachten Reinders-Theisen / Draheim-Landmann von der Uni Düsseldorf / Prof. Ackermann vom 28.02.2002 sein• Stellungnahme insgesamt als Update mit ergänzter Literatur zum Gutachten Reinders-Theisen / Draheim-Landmann zu interpretieren, das die sehr zurückhaltende / vorsichtige Bewertung des Ausgangsgutachten zu Gunsten der Brachytherapie relativiert
--	--

Bewertung des Gutachtens Professor Heyll vom 13.06.2002

	I. Allgemeine Angaben
Quelle	Gutachtens über die Leistungspflicht der GKV für eine Brachytherapie mittels Seed-Implantation für einen einzelnen (anonymisierten) Patienten (13.6.2002)
Autoren	Prof. Dr. med. Axel Heyll (Leiter des KC Onkologie)
Dokumenttyp	lt. Verfasser handelt es sich um ein Gutachten
Fragestellung / Zielsetzung	keine genau definierte Fragestellung
	II. Methodik
Recherche	Grundlage der Stellungnahme sind: <ul style="list-style-type: none"> • Arztbericht des Patienten • Gutachterauftrag • Stellungnahme der sozialmedizinischen Arbeitsgruppe Onkologie
Patienten	Patienten mit organbegrenztem Prostata-Ca
Interventionen	die folgenden Interventionen werden angegeben: <ul style="list-style-type: none"> • externe perkutane Bestrahlung • Brachytherapie mittels permanenter Seed-Implantation • Radikale Prostatektomie
	III. Ergebnisse
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit lokalisiertem Prostata-Ca gilt die radikale Prostatektomie als Standardtherapie; als Alternativverfahren kommen bei Patienten, die sich gegen eine OP entscheiden oder die ein erhöhtes OP-Risiko haben, die externe 3D-konformierende Strahlentherapie oder die Brachytherapie in Frage • sowohl die medizinische als auch die sozialrechtliche Bewertung zeigen übereinstimmend, dass mit der externen 3D-konformalen Strahlentherapie für den Patienten ein geeignetes und anerkanntes Behandlungsverfahren zur Verfügung steht, auf das der Patient verwiesen werden sollte; nach medizinischer Bewertung bietet das Verfahren der Brachytherapie keinen Vorteil
	IV. Bewertung
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Gutachten stützt sich lediglich auf die Stellungnahme der sozialmedizinischen Arbeitsgruppe Onkologie

Bewertung des MDK-Gutachtens (Prof. Heyll, Dr. Thiele von 8/2001)

	I. Allgemeine Angaben
Quelle	Grundsatzgutachten über die Leistungspflicht der GKV für die ambulante Brachytherapie des Prostatakarzinoms mit Jod 125 Seeds (offene Radionuklide) mit medizinischer Bewertung der Behandlungsmethode und deren Anwendungsmöglichkeiten im ambulanten Bereich im Verhältnis zu der bisher überwiegend praktizierten operativen Entfernung des Organs
Autoren	Prof. Dr. med. Axel Heyll (Leiter Kompetenzzentrum Onkologie), Dr. med. Klaus-Peter Thiele (stellv. Leiter Kompetenzzentrum Onkologie); Kompetenzzentrum Onkologie wurde am 3.4.2000 beim MDK Nordrhein eröffnet als Gemeinschaftseinrichtung des MDS/MDK-Systems und der gesetzlichen Krankenversicherungen
Bezugsrahmen	Auftragsgutachten der Barmer Ersatzkasse Düsseldorf (Frau Greiss) zum 3.8.2001 keine Angaben zu einem möglichen Interessenskonflikt keine Angaben zur Durchführung eines externen Reviews
Dokumenttyp	lt. Verfasser handelt es sich um eine „Grundsatzgutachten“, nach Durchsicht handelt es sich um einen narrativen Review
Fragestellung / Zielsetzung	keine genau definierte Fragestellung; Grundsatzgutachten über die Leistungspflicht der GKV und medizinische Bewertung der Brachytherapie im Verhältnis zur radikalen Prostatektomie (s.o.)
	II. Methodik des Gutachtens
Recherche	keine Angaben zur Durchführung einer Literaturrecherche im Literaturverzeichnis werden 14 Literaturquellen angegeben (2 x Studien von '93, 1x '95, 1x '96, 4x '97, 3x '99 und 3 x Studien von 2000); diese Quellangaben im Literaturverzeichnis differieren z.T. hinsichtlich der Jahreszahl von den im Gutachten ausgewerteten/zitierten Quellangaben
Auswahl der Primärstudien	keine Angaben zum Vorgehen der Autoren bei der Recherche, Sichtung und Auswahl von Literatur
Qualitätsbewertung der Primärstudien	keine Angaben zur Qualitätsbewertung der ausgewerteten Literatur, lediglich der Hinweis, dass Daten aus randomisierten Phase-III-Studien noch nicht vorliegen
Datenextraktion	tabellarische Übersichts-Zusammenfassung einzelner Studienergebnisse
Datensynthese / Statistische Analyse	nur narrative Zusammenfassung einzelner Studienergebnisse keine statistische Analyse
Patienten	Patienten mit Prostata-Ca
Interventionen	die folgenden Interventionen werden verglichen: interstitielle Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie und interstitielle Brachytherapie mit externer Strahlentherapie (jeweils hinsichtlich 5-Jahres-progressionsfreier Überlebenswahrscheinlichkeit), sowie Vergleich bezüglich Nebenwirkungen von Radikaler Prostatektomie, LDR-Brachytherapie und externer Strahlentherapie

III. Ergebnisse des Gutachtens																																													
Zielparameter / Endpunkte	5-Jahres-progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit als Zielparameter keine Definition bzw. keine Erläuterung zum Begriff und Umfang von „progressionsfreier Überlebenswahrscheinlichkeit“																																												
Beobachtungsdauer	progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit: 5 Jahre Nebenwirkung / Komplikationen: max. 3 Jahre																																												
Ergebnisse <small>(aus der Literatur von den Autoren zusammengefaßt)</small>	<p>5-Jahres-progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (T1-T2)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="border: none;">initialer PSA-Wert</th> <th style="border: none;">0-4</th> <th style="border: none;">4-10</th> <th style="border: none;">>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: none;">Brachytherapie</td> <td style="border: none;">90-96 %</td> <td style="border: none;">84-88 %</td> <td style="border: none;">62-80 %</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">radikale Prostatektomie</td> <td style="border: none;">87-92 %</td> <td style="border: none;">83 %</td> <td style="border: none;">56 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>5-Jahres-progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (T1-T2)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="border: none;">Gesamtüberleben</th> <th style="border: none;">T1</th> <th style="border: none;">T2</th> <th style="border: none;">T1/T2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: none;">Brachytherapie</td> <td style="border: none;">83 %</td> <td style="border: none;">67 %</td> <td style="border: none;">60-83,5 %</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">externe Bestrahlung</td> <td style="border: none;">62-78 %</td> <td style="border: none;">53-68 %</td> <td style="border: none;">68 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vergleich der Nebenwirkungen der Therapieverfahren</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="border: none;">Therapieform</th> <th style="border: none;">Inkontinenz</th> <th style="border: none;">Symptome des unteren Harntrakts</th> <th style="border: none;">Symptome des Darmtrakts</th> <th style="border: none;">Störung der Sexualfunktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="border: none;">Rad. Prostatektomie</td> <td style="border: none;">35 %</td> <td style="border: none;">12%</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">mäßig bis schwer 71%</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">externe Bestrahlung</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">14%</td> <td style="border: none;">13-38%</td> <td style="border: none;">mäßig bis schwer 50%</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Brachytherapie</td> <td style="border: none;">gesamt 5%, nach TUR 12,5%, ohne TUR 0 %</td> <td style="border: none;">urethrale Strikturen 12%, schwere OP-pflichtige Strikturen 2,5%</td> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;"></td> </tr> </tbody> </table>	initialer PSA-Wert	0-4	4-10	>10	Brachytherapie	90-96 %	84-88 %	62-80 %	radikale Prostatektomie	87-92 %	83 %	56 %	Gesamtüberleben	T1	T2	T1/T2	Brachytherapie	83 %	67 %	60-83,5 %	externe Bestrahlung	62-78 %	53-68 %	68 %	Therapieform	Inkontinenz	Symptome des unteren Harntrakts	Symptome des Darmtrakts	Störung der Sexualfunktion	Rad. Prostatektomie	35 %	12%		mäßig bis schwer 71%	externe Bestrahlung		14%	13-38%	mäßig bis schwer 50%	Brachytherapie	gesamt 5%, nach TUR 12,5%, ohne TUR 0 %	urethrale Strikturen 12%, schwere OP-pflichtige Strikturen 2,5%		
initialer PSA-Wert	0-4	4-10	>10																																										
Brachytherapie	90-96 %	84-88 %	62-80 %																																										
radikale Prostatektomie	87-92 %	83 %	56 %																																										
Gesamtüberleben	T1	T2	T1/T2																																										
Brachytherapie	83 %	67 %	60-83,5 %																																										
externe Bestrahlung	62-78 %	53-68 %	68 %																																										
Therapieform	Inkontinenz	Symptome des unteren Harntrakts	Symptome des Darmtrakts	Störung der Sexualfunktion																																									
Rad. Prostatektomie	35 %	12%		mäßig bis schwer 71%																																									
externe Bestrahlung		14%	13-38%	mäßig bis schwer 50%																																									
Brachytherapie	gesamt 5%, nach TUR 12,5%, ohne TUR 0 %	urethrale Strikturen 12%, schwere OP-pflichtige Strikturen 2,5%																																											
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • da Daten prospektiv randomisierter Studien zum Vergleich der verschiedenen Behandlungsmethoden des frühen Prostata-Ca (radikale Prostatektomie, externe Bestrahlung, Brachytherapie) fehlen, ist eine definitive vergleichende Bewertung nicht möglich, es können lediglich Tendenzen aufgezeigt werden • im Bezug auf Tumorkontrollraten zeigen radikale Prostatektomie und Brachytherapie vergleichbare Langzeitergebnisse • im Vergleich zur externen Strahlentherapie ist die Brachytherapie möglicherweise in Bezug auf die Langzeitremissionsraten etwas überlegen • die Daten zur Toxizität zeigen, dass in Bezug auf rektale Komplikationen und Beeinträchtigung der Sexualfunktion das Verfahren der Brachytherapie überlegen ist • da Symptome des Darmtrakts (bei externer Bestrahlung) und Störungen der Sexualfunktion (bei radikaler Prostatektomie und externer Bestrahlung) die häufigste Spätkomplikation bei der Behandlung des Prostata-Ca darstellen, ist das veränderte Toxizitätsprofil der Brachytherapie als klin. relevant einzustufen 																																												

	IV. Bewertung des Gutachtens
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>kurzes Gutachten, dessen Schlußfolgerungen auf einer kleinen Literaturgrundlage aufgebaut sind; Aufbau des Gutachten wenig transparent, insbesondere durch die geringe Literaturgrundlage und die fehlenden Angaben zur Literaturrecherche/-bewertung</p> <p>auf die Kern-Problematik beim Vergleich von Behandlungsergebnissen verschiedener Studien wird nicht eingegangen: unterschiedliche inhomogene Patientenkollektive mit unterschiedlichen Risikofaktoren, unterschiedliche Behandlungsmodalitäten, unterschiedliche Endpunkte sowie unterschiedliche Definitionen der Nebenwirkungen in den einzelnen Studien werden weder bei der Beurteilung der Effektivität noch beim Vergleich der Nebenwirkungen berücksichtigt</p> <p>die zusammenfassende Bewertung, dass die Brachytherapie im Bezug auf rektale Komplikationen und Beeinträchtigung der Sexualfunktion überlegen ist, und somit das veränderte Toxizitätsprofil der Brachytherapie als klin. relevant einzustufen ist, ist aufgrund der geringen Literaturgrundlage und aufgrund der fehlenden Angaben zur Literaturrecherche/-bewertung schlecht nachvollziehbar</p> <p>Text und Tabellen (Abschnitt 1.4) zeigen Differenzen: die Ergebnis-Daten klin. Studien werden laut freiem Text in Abhängigkeit von Gleason-Score und prätherapeutischem PSA-Wert gegenübergestellt, in den Tabellen selbst erfolgt aber eine Differenzierung anhand des initialen PSA-Werts und des T-Stadiums</p>

Bewertung des MDK-Gutachtens (Dr. Theisen, Dr. Draheim-Landmann von 12/2000)

I. Allgemeine Angaben	
Autoren / Quelle Bezugsrahmen	<p>Grundsatzstellungnahme „Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“, Dr. Ilse Reiner Theisen, Dr. Elzbieta Draheim-Landmann (MDK Berlin-Brandenburg 12.2000)</p> <p>Auftragsgutachten des AOK-Bundesverbandes von 8.2000 an den MDS, eine GrundsatzStellungnahme zur Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zu erstellen; Weiterleitung des Auftrags vom MDS an einen Gutachter der MDK-Gemeinschaft in 9.2000</p> <p>Hintergrund: Häufung von Anträgen auf Kostenerstattung im Einzelfall; diese Stellungnahme soll eine Entscheidung ermöglichen, ob eine Antragsstellung beim Bundesausschuß sinnvoll bzw. erfolgsversprechend ist</p> <p>keine Angaben zu einem möglichen Interessenskonflikt</p> <p>keine Angaben zur Durchführung eines externen Reviews</p>
Dokumenttyp	lt. Verfasser handelt es sich um eine „Grundsatzstellungnahme“, nach Durchsicht handelt es sich um einen narrativen Review
Fragestellung / Zielsetzung	<p>keine genaue Definition der Fragestellung;</p> <p>Zielsetzung: Entscheidungshilfe zur ev. Antragsstellung beim Bundesausschuß, ob die Aufnahme der Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung beraten werden soll</p>
II. Methodik des Gutachtens	
Recherche	<p>Literaturrecherche in Datenbanken (Medline, Embase, Cochrane Library und Cancerlit), Manuelle Literaturrecherche, Informationsmaterial von Herstellern, Leitlinienberücksichtigung (AUA, DGU, DEGRO, ASTRO, ABS)</p> <p>Suchstrategie: 173 Treffer in Medline und Embase am 21.09.00 unter „Localized Prostate Carcinoma and Conformal Radiotherapy“, „Localized Prostate Carcinoma and Brachytherapy“ und „Localized Prostate Carcinoma and Iodine-125/brachytherapy“;</p>
Auswahl der Primärstudien	keine Angaben zum Vorgehen der Autoren bei der Sichtung und Auswahl der Studien, keine Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien von Studien
Qualitätsbewertung der Primärstudien	<p>exemplarische Bewertung von 16 Primärstudien, die seit 1997 erschienen sind und in denen sich Angaben zur Implantationstechnik und zum PSA-Verlauf fanden</p> <p>Einstufung der Studien in Evidenzklassen nach den Kriterien der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß §135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) mit Evidenzklassen I, IIa-c und III</p> <p>von den 16 Primärstudien entsprachen 5 Studien der Evidenzklasse II b, 1 Studie entsprach der Evidenzklasse III und bei 10 Studien waren die Kriterien der Evidenzklasse I oder II nicht erfüllt</p> <p>keine Angaben zur Qualitätsbewertung durch zwei unabhängige Bearbeiter</p>
Datenextraktion	<p>keine Angaben zur Datenextraktion</p> <p>keine tabellarische Zusammenfassung der berücksichtigten Studien</p>

Datensynthese / Statistische Analyse	nur narrative Zusammenfassung einzelner Primärstudienresultate keine statistische Analyse																								
Patienten	Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Ca																								
Interventionen	die ausgewerteten 16 Primärstudien enthielten die folgenden Interventionen: interstitielle LDR-Brachytherapie als Monotherapie (mit unterschiedlichen Isotopen), Brachytherapie mit externer Bestrahlung als Kombinationstherapie, radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie, Androgendeprivation (Hormontherapie als Kombinationstherapie)																								
III. Ergebnisse des Gutachtens																									
Zielparameter / Endpunkte	biochemisch rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben als Endpunkte; die ausgewerteten 16 Primärstudien beziehen sich auf Zielparameter, die in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert sind																								
Beobachtungsdauer	biochemisch rezidivfreies Überleben Brachytherapie (ein Zentrum) und Prostatektomie mit 5- und 10-Jahresergebnissen, konformierende Strahlentherapie mit 5 Jahresergebnissen Gesamtüberleben bei Brachytherapie und konformierender Strahlentherapie mit 5 Jahres-Ergebnissen																								
Ergebnisse	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">biochemisch rezidivfreies Überleben</th> <th style="text-align: center;">5 Jahren</th> <th style="text-align: center;">10 Jahren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brachytherapie</td> <td style="text-align: center;">63-93%</td> <td style="text-align: center;">60%</td> </tr> <tr> <td>radikale Prostatektomie</td> <td style="text-align: center;">87-97%</td> <td style="text-align: center;">70-90%</td> </tr> <tr> <td>konformierende Strahlentherapie</td> <td style="text-align: center;">87-97%</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><hr/></td> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">Gesamtüberleben</th> <th style="text-align: center;">5 Jahren</th> <th style="text-align: center;">10 Jahren</th> </tr> <tr> <td>Brachytherapie</td> <td style="text-align: center;">66-78%</td> <td style="text-align: center;">n.n.</td> </tr> <tr> <td>konformierende Strahlentherapie</td> <td style="text-align: center;">75-93%</td> <td style="text-align: center;">n.n.</td> </tr> </tbody> </table>	biochemisch rezidivfreies Überleben	5 Jahren	10 Jahren	Brachytherapie	63-93%	60%	radikale Prostatektomie	87-97%	70-90%	konformierende Strahlentherapie	87-97%		<hr/>			Gesamtüberleben	5 Jahren	10 Jahren	Brachytherapie	66-78%	n.n.	konformierende Strahlentherapie	75-93%	n.n.
biochemisch rezidivfreies Überleben	5 Jahren	10 Jahren																							
Brachytherapie	63-93%	60%																							
radikale Prostatektomie	87-97%	70-90%																							
konformierende Strahlentherapie	87-97%																								
<hr/>																									
Gesamtüberleben	5 Jahren	10 Jahren																							
Brachytherapie	66-78%	n.n.																							
konformierende Strahlentherapie	75-93%	n.n.																							
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Brachytherapie nur für 10% aller Prostata-Ca-Patienten als Monotherapie zu empfehlen: Patienten mit günstigen Prognosefaktoren: T1/T2a, PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6</p> <p>beim Vorliegen günstiger Prognosefaktoren vergleichbare 5-Jahres-Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben bei LDR-Brachytherapie, radikaler Prostatektomie und perkutaner konformierender Strahlentherapie; progressionsfreies 10-Jahres Überleben für konformierender Strahlentherapie bisher keine Ergebnisse, für Brachytherapie nur Ergebnisse eines Behandlungszentrums mit geringer Patientenzahl (60%) unter den Ergebnissen nach radikaler Prostatektomie (70-90%)</p> <p>bis zum Vorliegen von Langzeitdaten müssen Brachytherapie und konformierende Strahlentherapie beim lokalisierten Prostata-Ca als Methode der zweiten Wahl gesehen werden</p> <p>große Bandbreite der Häufigkeit von Spätfolgen nach Brachytherapie lässt auf starke Abhängigkeit vom Behandler vermuten im Gegensatz zur konformierenden Strahlentherapie (mit dem Auftreten von schweren Spätfolgen (RTOG ≥ 3) muß nach Brachytherapie häufiger gerechnet werden als nach konformierender Strahlentherapie)</p> <p>nach 5 Jahren ist in ähnlicher Häufigkeit mit dem Auftreten von erektilen Funktionsstörungen bei Brachytherapie und konformierender Strahlentherapie zu rechnen</p>																								

	IV. Bewertung des Gutachtens
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<p>Auftragsgutachten mit wenig modifizierter Literaturrecherche, das nur narrativ einzelne, sehr heterogene Primärstudienresultate zusammenfasst; keine näheren Angaben zur Auswahl der für das Ergebnis relevanten Literatur</p> <p>Nachrecherche / Kontrollrecherche mit der gleichen Suchstrategie am 12.5.04 ergab insgesamt 282 Treffer alleine in Medline (im Gegensatz zu 173 Treffer der Autoren)</p> <p>sehr vorsichtige / zurückhaltende Bewertung: mögliche Vorteile der Brachytherapie im Sinne einer geringen Nebenwirkungsrate bezüglich Potenz- und Darmstörungen werden als unzureichend gesichert angesehen</p>

Bewertung der Stellungnahme der AG Onkologie (Version: 05.11.2002)

	I. Allgemeine Angaben
Quelle	Stellungnahme der AG Onkologie (Version: 05.11.2002) zur Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittels permanenter Seeds-Implantation
Autoren	AG Onkologie (G. Egert, M. Nagel, M. Nagel-Hiemke, F. Theiss, W. Zeuner) und KC Onkologie, MDK Nordrhein, Düsseldorf (A. Heyll, K.-P. Thiele, D- Söhngen)
Dokumenttyp	lt. Verfasser handelt es sich um eine Stellungnahme
Fragestellung / Zielsetzung	keine genau definierte Fragestellung
	II. Methodik
Recherche	Grundlage der Stellungnahme sind: <ul style="list-style-type: none"> • Grundsatzgutachten Dr. Reiner-Theisen / Dr. Draheim-Landmann (12/2000) • Gutachten des KC Onkologie Dr. Pape (10.3.2002) • Stellungnahme Prof. Ackermann (Urologie Uniklinik Düsseldorf 28.2.2002), • Stellungnahme Dr. Zastrow / Dr. Grün (MDK Niedersachsen 15.1.2002) • relevante Originalpublikationen, auf die nicht näher eingegangen wird
Patienten	Patienten mit organbegrenztem Prostata-Ca, die ein erhöhtes OP-Risiko (z.B. höheres Lebensalter oder Zweiterkrankung) aufweisen oder eine OP ablehnen
Interventionen	die folgenden strahlentherapeutischen Verfahren werden verglichen: <ul style="list-style-type: none"> • externe perkutane Bestrahlung • Brachytherapie mittels permanenter Seed-Implantation
	III. Ergebnisse
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • zusammenfassend ist die externe Bestrahlung, insbesondere in Form der 3D-konformalen Bestrahlung, im Vergleich zur Brachytherapie auch bei frühen Stadien des lokalisierten Prostatakarzinoms in ihrer Wirksamkeit als gleichwertig und in Bezug auf ihre Nebenwirkungsrate bzw. die Beeinflussung der Lebensqualität möglicherweise sogar überlegen anzusehen • Hinweis auf große Varianz der Brachytherapie-Ergebnisse in Abhängigkeit von der Erfahrung des Anwenders, was bei Freigabe dieser Therapie als vertragsärztliche Regelleistung u.U. bei wenig erfahrenen Anwendern zu ungünstigeren Behandlungsergebnissen im Vergleich zur gut standardisierten externen Bestrahlung führen könnte
	IV. Bewertung
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> • Fokus der Stellungnahme ist durch den Vergleich ausschließlich zwischen Brachytherapie und externer Bestrahlung eingeschränkt; radikale Prostatektomie wird weder unter Wirksamkeitsnachweis- noch unter Nebenwirkungs-/ Lebensqualitäts-Aspekten berücksichtigt

11.12 Grading-Scores nach Gleason, nach WHO sowie nach DGU

(1) Grading nach Gleason u. VACURG (1977) bzw. Gleason (1992) bei Prostatakarzinom

Vergebene Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt
2	Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen von Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	a) Unregelmäßig große und unregelmäßig gestaltete Drüsen mit gewöhnlich reichlicherem Stroma, gelegentlich auch dicht gelagert, unregelmäßige und unscharfe Tumorgrenze b) Papilläre oder kribriforme Strukturen, z.T. in großen gangähnlichen Bildungen
4	a) Große unregelmäßige Epithelbildungen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung b) Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma ähnlich hellzelligem Adenokarzinomen der Niere
5	a) Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribriformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose (komedo-karzinomähnlich) b) Unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, das nur durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen (siegelringähnlich) als Adenokarzinom zu identifizieren ist

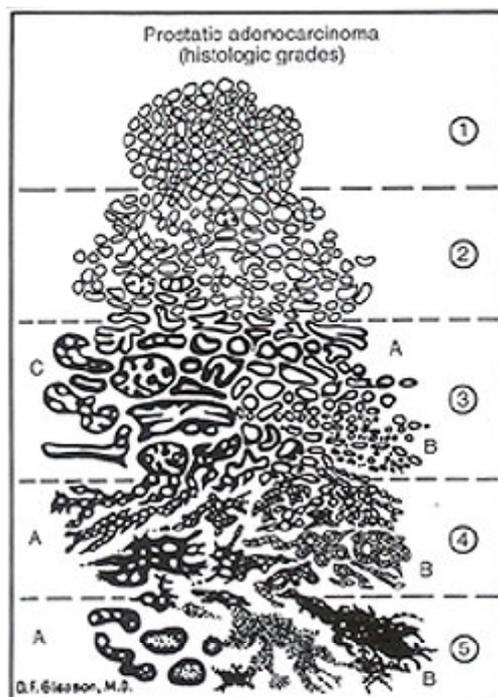
Beurteilung erfolgt durch Gesamtpunktzahl (sog. Gleason-Score)

Berechnung der Gesamtpunktzahl:

Einheitlich strukturierte Tumoren: Vergebene Punkte nach obiger Tabelle x 2

Unterschiedlich strukturierte Tumoren: Punkte für überwiegenden Anteil (sog. primäres Grading) + Punkte für Anteil, der zweitgrößte Komponente bildet (sog. sekundäres Grading); wenn bei Standbiopsien mehr als 2 unterschiedliche Anteile vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit dem ungünstigsten Anteil benutzt.

Die Gesamtpunktzahl (Score) kann zwischen 2 und 10 liegen. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis 6 und ungünstig bei einem Score ab 7.



(2) Grading des Prostatakarzinoms nach WHO

A.	Drüsige Differenzierung
G1:	Einfache (kleine oder große) Drüsen, z.T. mit papillären Strukturen
G2:	Verschmolzene Drüsen und kribriforme Muster
G3-4:	Nur wenig oder abortive Drüsenbildung (fehlt die Drüsenbildung völlig, liegt ein undifferenziertes Karzinom vor)
B.	Kernanaplasie (Größe und Gestalt der Kerne, Chromatinverteilung, Nukleolen)
G1:	Gering
G2:	Mäßig
G3-4:	Stark
C.	Gesamtbeurteilung:
	Einordnung in G1, G2 oder G3-4 nach dem ungünstigsten Grad bei A oder B, z.B. Tumor mit drüsiger Differenzierung G1 und Kernanaplasie G2 wird definitiv als G2 eingestuft.

(3) Grading nach Pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU)

A. Histologisches Grading			
Histologische Differenzierung		Kernatypen	
Hochdifferenziert - glandulär	0	Gering	0
Wenig differenziert - glandulär	1	Mäßig	1
Kribriform	2	Stark	2
Solid - trabekulär	3		
Summe der Bewertungsziffern	Grading	Subgrading	Prognose
0		1a	günstig
1	G1	1b	günstig
2		2a	günstig
3	G2	2b	ungünstig
4		3a	ungünstig
5	G3	3b	ungünstig
B. Zytologisches Grading			
Berücksichtigte Kriterien		Bewertungsziffer	
	Gering	Mäßig	Stark
Mittlere Kerngröße	1	2	3
Kerngrößenvariabilität	1	2	3
Mittlere Nukleolengröße	2	2	3
Nukleolenvariabilität (Größe, Form, Zahl)	1	2	3
Zell- und Kerndissoziation	1	2	3
Kernordnung	1	2	3
Summe der Bewertungskriterien		Malignitätsgrad	
6 - 10		G1	
11 - 14		G2	
15 - 18		G3	

Folgende "Äquivalenzen" zwischen den Grading-Systemen von Gleason, der WHO-Einteilung und des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom" lassen sich darstellen (nach Helpap [Pathologe, 1998])

Gleason-Score	Pathol.-Urol. AK	WHO	Prognose
2	G 1a	Grad 1	günstig
3, 4	G 1b		günstig
5, 6	G 2a	Grad 2	günstig
7	G 2b	Grad 3	ungünstig
8, 9	G 3a		ungünstig
10	G 3b		ungünstig

11.13 Nomogramme zur Prognoseabschätzung und Therapieauswahl

Tabellen von Partin et al., 1997

[Partin AW et al., Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA, 277:1445-1451 1997]

PSA 0.0-4.0 ng/ml								
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	Organ-Confined Disease	90 (84-95)	80(72-86)	89 (86-92)	81 (75-86)	72 (65-79)	77(69-83)	-
	Established Capsular Penetration	9(4-15)	19(13-26)	10(7-14)	18(13-23)	25(19-32)	21(14-28)	-
	Seminal Vesicle Involvement	0 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-1)	1(0-2)	2(1-5)	2(1-5)	-
	Lymph Node Involvement	0(0-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)	-
5	Organ-Confined Disease	82(73-90)	66(57-73)	81(76-84)	68(63-72)	57(50-62)	62(55-69)	40(26-53)
	Established Capsular Penetration	17(9-26)	32(24-40)	18(15-22)	30(26-35)	40(34-46)	34(27-40)	51(38-65)
	Seminal Vesicle Involvement	1(0-3)	2(0-4)	1(1-2)	2(1-3)	3(2-4)	3(2-6)	7(3-14)
	Lymph Node Involvement	0(0-2)	1(0-2)	0(0-0)	1(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	2(0-4)
6	Organ-Confined Disease	78(68-88)	61(52-69)	78(74-81)	64(59-68)	52(46-57)	57(51-64)	35(22-48)
	Established Capsular Penetration	19(11-29)	35(27-43)	21(18-25)	34(30-38)	43(38-48)	37(31-43)	53(41-65)
	Seminal Vesicle Involvement	1(0-3)	2(0-4)	1(1-2)	2(1-3)	3(2-4)	4(2-5)	7(4-13)
	Lymph Node Involvement	1(0-7)	2(1-5)	0(0-1)	1(0-1)	2(1-3)	2(1-4)	5(2-9)
7	Organ-Confined Disease	-	43(34-53)	63(58-68)	47(41-52)	34(29-39)	38(32-45)	19(11-29)
	Established Capsular Penetration	-	44(35-54)	31(26-36)	45(40-50)	51(46-57)	45(38-52)	52(40-63)
	Seminal Vesicle Involvement	-	6(1-13)	4(2-7)	6(4-9)	10(6-14)	12(7-17)	19(10-31)
	Lymph Node Involvement	-	6(2-13)	1(1-3)	2(1-4)	5(2-8)	5(2-9)	9(4-17)
8-10	Organ-Confined Disease	-	31(20-43)	52(41-62)	36(27-45)	24(17-32)	27(18-36)	-
	Established Capsular Penetration	-	34(27-44)	34(27-44)	47(38-56)	48(40-57)	42(33-52)	-
	Seminal Vesicle Involvement	-	9(5-16)	9(5-16)	12(7-19)	17(11-25)	21(12-31)	-
	Lymph Node Involvement	-	4(2-7)	4(2-7)	5(2-9)	10(5-17)	10(4-18)	-

PSA 4.1-10.0 ng/ml								
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	Organ-Confined Disease	84(75-82)	70(60-79)	83(78-88)	71(64-78)	81(52-69)	66(57-74)	43(27-58)
	Established Capsular Penetration	14(7-3)	27(18-37)	15(11-20)	26(19-33)	35(26-43)	29(21-37)	44(30-59)
	Seminal Vesicle Involvement	1(0-4)	2(0-6)	1(0-3)	2(1-5)	4(1-9)	5(1-10)	10(3-23)
	Lymph Node Involvement	0(0-2)	1(0-3)	0(0-1)	0(0-1)	1(0-2)	1(0-2)	1(0-5)
5	Organ-Confined Disease	72(60-85)	53(44-63)	71(67-75)	55(51-60)	43(38-49)	49(42-55)	27(17-39)
	Established Capsular Penetration	25(14-36)	42(32-51)	27(23-30)	41(36-46)	50(45-55)	43(37-50)	57(46-68)
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-5)	3(1-7)	2(1-3)	3(2-5)	5(3-8)	6(4-10)	12(6-20)
	Lymph Node Involvement	1(0-5)	2(1-5)	0(0-1)	1(0-1)	2(1-3)	2(1-3)	3(1-7)
6	Organ-Confined Disease	67(55-82)	47(38-57)	67(64-70)	51(47-54)	38(34-43)	43(38-49)	23(14-34)
	Established Capsular Penetration	27(15-39)	44(35-53)	30(27-33)	44(41-48)	52(48-56)	46(40-51)	57(47-67)
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-6)	3(1-6)	2(2-3)	3(2-4)	5(4-7)	6(4-9)	11(6-18)
	Lymph Node Involvement	3(0-15)	5(2-11)	1(1-2)	2(1-3)	4(3-6)	4(3-6)	9(5-15)
7	Organ-Confined Disease	49(34-68)	29(21-38)	49(45-54)	33(29-38)	22(18-26)	25(20-30)	11(6-17)
	Established Capsular Penetration	36(20-51)	48(38-60)	40(35-44)	52(48-57)	54(49-59)	48(42-54)	48(37-58)
	Seminal Vesicle Involvement	6(0-19)	9(2-18)	8(5-11)	10(8-13)	15(11-19)	18(13-24)	26(17-36)
	Lymph Node Involvement	8(0-32)	12(5-23)	3(2-5)	4(3-6)	9(6-12)	9(6-13)	15(8-23)
8-10	Organ-Confined Disease	35(18-62)	18(11-28)	37(28-46)	23(16-31)	14(9-19)	15(10-22)	6(3-10)
	Established Capsular Penetration	34(17-58)	42(28-57)	40(33-49)	49(42-57)	46(39-53)	40(31-48)	34(24-46)
	Seminal Vesicle Involvement	10(0-34)	15(4-29)	15(10-22)	19(13-26)	24(17-31)	28(20-37)	35(23-48)
	Lymph Node Involvement	18(0-55)	23(10-43)	8(4-12)	9(5-13)	16(11-24)	17(10-26)	24(13-38)

11. Anhang
11.13. Nomogramme zur Prognoseabschätzung und Therapieauswahl

PSA 10.1-20.0 ng/ml								
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	Organ-Confined Disease	76(65-88)	58(46-69)	75(68-82)	60(52-70)	48(39-58)	53(42-64)	-
	Established Capsular Penetration	20(10-32)	36(26-46)	22(16-29)	35(26-43)	43(34-53)	37(27-47)	-
	Seminal Vesicle Involvement	2(0-7)	4(1-10)	2(1-5)	4(1-8)	7(2-14)	8(2-16)	-
	Lymph Node Involvement	0(0-7)	2(0-8)	0(0-2)	1(0-2)	1(0-5)	1(0-6)	-
5	Organ-Confined Disease	61(47-78)	40(31-50)	60(54-65)	43(38-49)	32(26-37)	36(29-43)	18(10-27)
	Established Capsular Penetration	33(18-47)	50(39-59)	35(30-40)	50(45-56)	57(51-63)	51(43-57)	59(47-69)
	Seminal Vesicle Involvement	3(0-9)	5(1-10)	3(2-5)	5(3-8)	8(5-11)	9(6-15)	15(8-25)
	Lymph Node Involvement	3(0-14)	5(2-11)	1(0-2)	2(1-3)	4(1-7)	4(1-7)	7(3-15)
6	Organ-Confined Disease	-	33(25-42)	55(51-59)	38(34-43)	26(23-31)	31(25-37)	14(8-22)
	Established Capsular Penetration	-	49(38-59)	38(34-42)	52(48-57)	57(51-62)	50(44-57)	54(44-64)
	Seminal Vesicle Involvement	-	4(1-8)	4(3-5)	5(3-7)	7(5-10)	9(6-13)	14(8-21)
	Lymph Node Involvement	-	13(6-24)	3(2-5)	4(3-6)	10(7-13)	10(6-14)	18(10-27)
7	Organ-Confined Disease	33(19-57)	17(11-24)	35(31-40)	22(18-26)	13(11-16)	15(11-19)	6(3-10)
	Established Capsular Penetration	38(18-61)	46(34-60)	45(40-50)	55(50-60)	51(45-57)	45(39-52)	40(30-50)
	Seminal Vesicle Involvement	8(0-28)	11(3-22)	12(8-16)	14(10-19)	14(10-19)	22(16-29)	28(18-39)
	Lymph Node Involvement	18(0-57)	24(10-41)	8(5-11)	9(6-13)	9(6-13)	18(12-25)	26(16-38)
8-10	Organ-Confined Disease	-	9(5-16)	23(16-32)	14(9-19)	7(5-11)	8(5-12)	3(1-5)
	Established Capsular Penetration	-	33(21-51)	40(33-49)	46(38-55)	38(30-47)	33(24-42)	26(17-37)
	Seminal Vesicle Involvement	-	15(4-32)	20(13-28)	22(15-31)	25(18-34)	30(21-40)	34(21-47)
	Lymph Node Involvement	-	40(19-60)	16(10-24)	17(11-25)	29(21-38)	29(19-40)	37(24-52)

PSA > 20.0 ng/ml								
Gleason Grade	Pathologic Stage	Clinical Stage						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	Organ-Confined Disease	-	38(26-52)	58(46-68)	41(31-52)	29(20-40)	-	-
	Established Capsular Penetration	-	47(33-61)	34(24-44)	48(36-56)	52(39-65)	-	-
	Seminal Vesicle Involvement	-	9(1-22)	7(2-15)	10(3-20)	14(4-29)	-	-
	Lymph Node Involvement	-	4(0-17)	1(0-4)	1(0-5)	3(0-11)	-	-
5	Organ-Confined Disease	-	23(15-32)	40(32-49)	26(19-33)	17(12-22)	19(14-26)	8(4-14)
	Established Capsular Penetration	-	57(44-68)	48(40-56)	60(52-68)	61(53-69)	55(46-64)	54(40-67)
	Seminal Vesicle Involvement	-	10(2-21)	9(5-14)	11(6-17)	15(9-23)	19(11-28)	26(14-41)
	Lymph Node Involvement	-	10(3-21)	3(1-6)	3(1-7)	7(3-13)	7(3-13)	11(4-22)
6	Organ-Confined Disease	-	17(11-25)	35(27-42)	22(16-27)	13(10-17)	15(11-20)	6(3-10)
	Established Capsular Penetration	-	51(37-64)	49(43-56)	60(53-66)	57(50-64)	51(43-59)	46(34-58)
	Seminal Vesicle Involvement	-	8(2-17)	8(6-12)	10(7-15)	13(9-19)	17(11-24)	21(13-33)
	Lymph Node Involvement	-	23(10-40)	7(4-11)	8(5-13)	16(11-23)	17(11-25)	26(16-38)
7	Organ-Confined Disease	-	-	18(13-23)	10(7-14)	5(4-8)	6(4-9)	2(1-4)
	Established Capsular Penetration	-	-	46(39-54)	51(44-58)	43(35-50)	37(29-45)	29(19-40)
	Seminal Vesicle Involvement	-	-	22(15-28)	24(17-32)	27(20-34)	32(24-42)	36(25-49)
	Lymph Node Involvement	-	-	14(9-21)	14(9-22)	25(18-33)	25(16-34)	32(20-45)
8-10	Organ-Confined Disease	-	3(2-7)	10(6-16)	5(3-9)	3(2-4)	3(2-5)	1(0-2)
	Established Capsular Penetration	-	24(13-42)	34(27-45)	37(28-48)	28(20-37)	23(16-31)	17(11-26)
	Seminal Vesicle Involvement	-	20(6-43)	31(21-42)	33(22-45)	33(24-45)	38(26-51)	40(25-55)
	Lymph Node Involvement	-	51(25-72)	24(15-36)	24(15-35)	36(25-48)	35(23-48)	42(27-58)

Update der Partin-Tabellen von 2001 bzgl. der Tumorstadien T1c, T2a, T2b und T2c

Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD (2001) Contemporary update of prostatic cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millenium. Urology 58: 843-848

TABLE I. Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated)						
PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable < 1 .2 of one lobe)						
PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	— 7 (2-16)	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable > 1.2 of one lobe, not on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

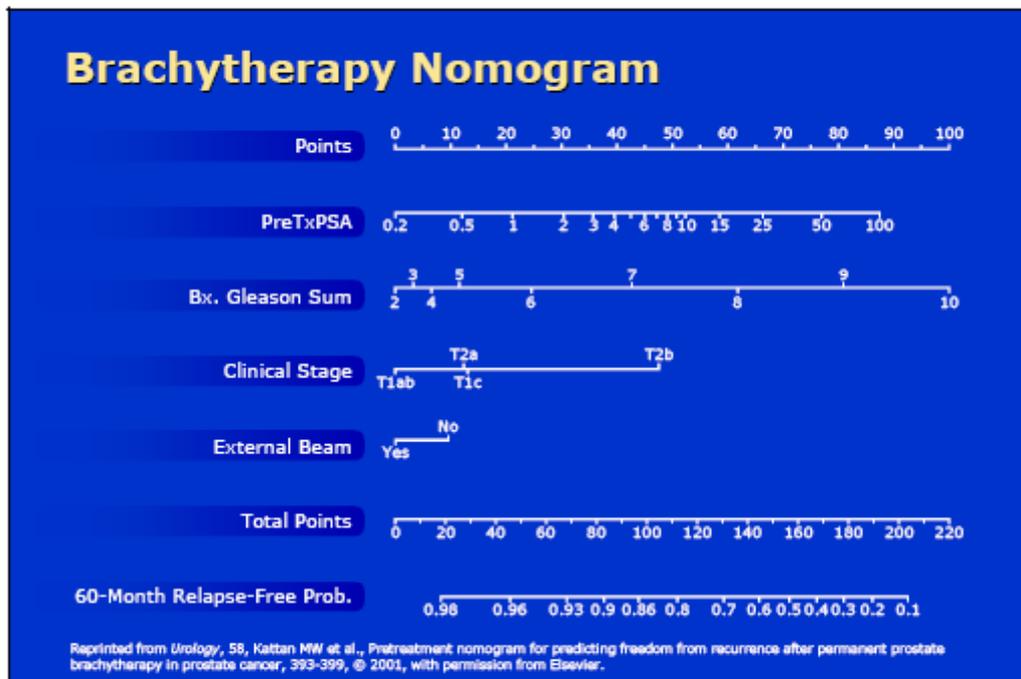
TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

KEY: PSA = prostate-specific antigen.

Zur Abschätzung der Therapieerfolgsprognose von potentiellen Brachytherapie-Patienten haben Kattan und Mitarbeiter [Kattan et al., 2001] folgendes Nomogramm erstellt:

Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology 2001 Sep;58(3):393-9.



Das Nomogramm wird wie folgt zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer PSA-Rezidiv-Freiheit innerhalb von 5 Jahren interpretiert:

es werden initialer PSA-Wert, Gleason-Score, klinisches T-Stadium und adjuvante EBRT auf den jeweiligen Achsen aufgesucht und mit einer senkrechten Linie auf der obersten Skala „points“ der entsprechende Wert festgelegt. Die abgegriffenen Punktwerte werden addiert. Die Gesamtsumme der Punkte wird auf die Skala „total points“ übertragen und mittels einer senkrechten Linie die Wahrscheinlichkeit der PSA-Rezidiv-Freiheit innerhalb von 5 Jahren nach PBT bestimmt.

11.14 Anlage zu den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen

http://www.bfs.de/ion/medizin/abgr_forschung_therapie.html/printversion

Ergebnisse des Fachgespräches "Abgrenzung zwischen medizinischer Forschung und Heilkunde bei der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung in der Therapie"

am 06. März 2003 im Bundesamt für Strahlenschutz, in Neuherberg

Am 06.03.03 fand auf Initiative des BFS das o.g. Fachgespräch statt. An diesem Fachgespräch nahmen Vertreter folgender Institutionen teil:

- Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU),
- Bundesamt für Strahlenschutz (BFS),
- Strahlenschutzkommission (SSK),
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN),
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO),
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) sowie
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA).

Nach eingehender Diskussion wurden folgende Festlegungen getroffen:

1. Entscheidend für die Abgrenzung zwischen genehmigungsbedürftiger medizinischer Forschung und nicht genehmigungsbedürftiger Heilkunde im Sinne der StrlSchV bzw. RöV bei der therapeutischen Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung (einschließlich Röntgenstrahlung) ist die Frage, ob es sich bei der jeweiligen therapeutischen Anwendung um ein nach Art und Umfang klinisch anerkanntes Strahlentherapieverfahren handelt oder nicht.

Ein Therapieverfahren wird hierbei als anerkannt definiert, wenn es dem Stand der Heilkunde und der medizinischen Wissenschaft entspricht. Die Kriterien für die Einordnung einer Strahlentherapiemodalität als "anerkanntes Strahlentherapieverfahren" sind unter Punkt 4 erläutert.

2. Entspricht die therapeutische Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung (einschließlich Röntgenstrahlung) nach Art und Umfang einem klinisch anerkannten Strahlentherapieverfahren, so bedarf es keiner besonderen Genehmigung nach § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV, da diese Anwendung primär im Rahmen der Krankenversorgung (Heilkunde) gemäß § 80 Abs. 1 StrlSchV bzw. § 23 Abs. 1 RöV und nicht im Rahmen der Forschung erfolgt.

Dies trifft auch auf die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung (einschließlich Röntgenstrahlung) im Rahmen kombinierter Radiochemotherapie-Ansätze zu, wenn das Ziel des Forschungsvorhabens die klinische Evaluation eines neuartigen Chemotherapieansatzes ist, in Ergänzung zu einer im Rahmen der Heilkunde durchzuführenden anerkannten Strahlentherapie.

3. Die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung (einschließlich Röntgenstrahlung) im Rahmen eines nach Art und Umfang bisher nicht klinisch anerkannten Therapieverfahrens ("neues Therapieverfahren") bedarf, sofern nicht ein individueller Heilversuch vorliegt, einer Genehmigung nach § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV, da diese Anwendung primär zu Forschungszwecken stattfindet.
4. Kriterien für die Einordnung eines Strahlentherapieverfahrens als "klinisch anerkanntes Therapieverfahren" sind das Vorliegen
 - aktueller nationaler oder internationaler Richtlinien / Leitlinien / Empfehlungen von Fachgesellschaften oder
 - aktuellen nationalen oder internationalen Lehrbuchwissens (Standardwerke).

Dabei sind u.a. die Indikationsstellung für den Therapieansatz und das Fraktionierungsschema (Einzeldosis, Gesamtdosis, zeitliche Verteilung der Dosis) von besonderer Bedeutung.

5. Für die fachliche Beratung von Studienleitern bezüglich der Frage Heilkunde versus genehmigungsbedürftige Anwendung im Rahmen der Forschung gem. § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV bei der Durchführung klinischer Studien, bei denen eine therapeutische Anwendung radioaktiver Stoffe

oder ionisierender Strahlung (einschließlich Röntgenstrahlung) vorgesehen ist, wird von der DEGRO ein unabhängiges Expertengremium errichtet.

Die rechtsverbindliche Entscheidung über die Notwendigkeit einer Genehmigung gem. § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV durch das BfS bleibt davon unberührt.

Das Kriterium der Randomisierung kann für die Entscheidung über die Genehmigungsbedürftigkeit medizinischer Forschung in der Strahlentherapie keine Anwendung finden, wenn

- die rechtfertigende Indikation gemäß § 80 Abs. 1 StrlSchV bzw. § 23 Abs. 1 RöV für die geplanten Therapieverfahren bei allen Patienten durch Einschlusskriterien sicher gestellt ist, unabhängig davon, in welchen Therapiearm der einzelne Patient kommt,
- jeder Patient der Randomisierung zugestimmt hat und jederzeit seinen Therapiearm verlassen oder die Therapie abbrechen bzw. verändern kann.

Konsequenz:

Werden im Rahmen einer Studie anerkannte Therapieverfahren *randomisiert* miteinander verglichen, so ist keine Genehmigung nach § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV erforderlich. In diesem Fall erfolgt die Anwendung radioaktiver Stoffe bzw. ionisierender Strahlung (einschließlich Röntgenstrahlung) auf der Grundlage der rechtfertigenden Indikation im Einzelfall gemäß § 80 Abs. 1 StrlSchV bzw. § 23 Abs. 1 RöV, da durch die Einschlusskriterien eine rechtfertigende Indikation für das gesamte Patientenkollektiv gegeben ist, und diese Anwendung damit der Heilkunde zuzuordnen ist.

Werden im Rahmen einer Studie anerkannte Therapieverfahren mit neuen Therapieverfahren (z.B. konventionelle Strahlentherapie gegenüber Schwerionentherapie) verglichen, so ist eine Genehmigung nach § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV erforderlich. In diesem Fall ist die rechtfertigende Indikation nur bei einem Teil der Patienten gegeben (anerkanntes Therapieverfahren, Krankenversorgung), während die Anwendung beim anderen Teil der Patienten (neues Therapieverfahren, experimenteller Arm) primär im Rahmen der Forschung stattfindet, obwohl ein therapeutischer Nutzen auch bei diesen Patienten zu erwarten ist.

6. Die für die Bestrahlungsplanung (einschließlich Lokalisation, Simulation, Patientenpositionierung und -einstellung sowie Dokumentation aller Bestrahlungsbedingungen) notwendigen radiologischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen sind nach § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV *nicht genehmigungsbedürftig*, sofern sie nach Art und Umfang dem Stand der Heilkunde entsprechen.
7. Die begleitenden radiologischen Untersuchungen (z.B. Therapiemonitoring, Nachsorge) sind *nicht* nach § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV *genehmigungsbedürftig*, sofern sie nach Art und Umfang dem Stand der Heilkunde entsprechen. Einzelheiten werden in einem separaten Bericht dargelegt.

Probandenversicherung

Im Rahmen des Fachgesprächs wurde die Problematik der Deckungsvorsorge angesprochen. Die von den Versicherungsträgern angebotenen Probandenversicherungen sehen im Vergleich zum Atomrecht kürzere Anspruchsfristen vor (10 vs. 30 Jahre). Mögliche, über die Probandenversicherung hinausgehende Schadenersatzansprüche für Schäden am Körper oder der Gesundheit, die ursächlich auf die Studienteilnahme zurückzuführen sind, können gegenüber dem Genehmigungsinhaber geltend gemacht werden. Die wissenschaftlichen Fachgesellschaften sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller haben ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die ungeklärte Versicherungslage den Forschungsstandort Deutschland in hohem Maße gefährdet.

Antragstellung

Für die Antragstellung gemäß § 23 StrlSchV bzw. § 28a RöV sind Formblätter zu verwenden. Informationen zur Antragstellung sowie die Formblätter sind auf den Internet-Seiten des BfS unter http://www.bfs.de/bfs/dienstleitungen/med_forschung zu finden.

Im Übrigen sind aus der Sicht des BfS die für die Genehmigung nach § 23 StrlSchV und § 28a RöV notwendigen Nachweise zukünftig nicht mehr in beglaubigter Kopie vorzulegen.

11.15 RTOG-Klassifikation

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Scoring Scheme for Acute and Late Rectal and Bladder Morbidity

Grade	Rectal	Bladder
Acute disease		
0	No toxicity	No toxicity
1	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication; rectal discomfort not requiring analgesic	Frequency of urination or nocturia less frequent than every hour; urgency, bladder spasm requiring local anesthetic
2	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e. g. diphenoxylate [Lomotil]; mucous discharge necessitating sanitary pads; rectal or abdominal pain requiring analgesics	Frequency of urination or nocturia less frequent than every hour; dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic
3	Diarrhea requiring parenteral support; severe mucous or bloody discharge; necessitating sanitary pads; abdominal distended bowel loops	Frequency with urination and nocturia hourly or frequently; dysuria, pelvic pain, or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic; gross hematuria with or without clot passage
4	Acute or subacute obstruction, fistula, or perforation; gastrointestinal bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion	Hematuria requiring transfusion; acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis
Chronic disease		
0	No toxicity	No toxicity
1	Mild diarrhea; mild cramping; bowel movement 5 times daily; slight rectal discharge or bleeding	Slight epithelial atrophy; minor telangiectasia; microscopic hematuria
2	Moderate diarrhea and colic; bowel movement > 5 times daily; excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent microscopic hematuria
3	Obstruction or bleeding requiring surgery	Severe frequency and dysuria; severe generalized telangiectasia (often with petechiae); frequent hematuria; reduction in bladder capacity (<150 mL)
4	Necrosis; perforation; fistula	Necrosis; contracted bladder (capacity <100 mL); severe hemorrhagic cystitis

Anlage: als Auszug aus dem Abschlussbericht Protonentherapie, Indikation Prostatakarzinom des G-BA, S. 12

11.16 Anfrage an das BfArM vom 03.06.2004

Anfrage der gemeinsamen Arbeitsgruppe BÄK / KBV

An das
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 5 / Klinische Pharmakologie I
z.Hd. Herrn Dr. Pohly
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Bundesärztekammer
Dezernat 4 / Gebührenordnung
Herbert-Lewin-Str. 1
50931 Köln, den 03. Juni 2004
Tel.: (0221) 4004-446
Fax: (0221) 4004-365
e-Mail: Hermann.Wetzel@baek.de

Neue Adresse und Telefonnummer
ab 5. Juli 2004:
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
Telefon (030) 40 04 56-0

Zulassungen und Behandlungsindikationen für Radionuklid-Seeds zur Behandlung von Prostatakarzinomen

Sehr geehrter Herr Dr. Pohly,
Sehr geehrte Damen und Herren,

die gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe von BÄK und KBV bereitet derzeit einen HTA-Bericht zur permanenten interstitiellen Brachytherapie (sog. Seed-Implantationen) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vor und möchte Sie hiermit um eine schriftliche Information bitten, welche Radionuklide aktuell durch das BfArM für welche Anwendungsindikationen zur Seed-Behandlung von Prostatakarzinomen vom BfArM zugelassen worden sind. Wir sind in diesem Zusammenhang insbesondere an entsprechenden Angaben zu ¹²⁵Jod, ¹⁰³Palladium, ¹⁹⁸Gold und ggf. ¹⁶⁹Ytterbium, und an Ihrer Bewertung der jeweiligen Wirksamkeitsnachweise und Risikoabschätzungen interessiert.

Für Ihre Bemühungen dürfen wir uns im Voraus herzlich bedanken und verbleiben

Mit freundlichen Grüßen
i.A.

Dr. Wetzel
Bundesärztekammer
Dezernat 4 / Gebührenordnung

11.17 Antwort des BfArM vom 29.07.2004

30-JUL 12:33 FR VON:KBV BERLIN

+49 30 4005 1190

AN:271108

SEITE:01



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Bundesärztekammer
Dezernat 4 / Gebührenordnung
z.Hd. Herrn Dr. Wetzel
Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

Bundesärztekammer	
- Dezernat 4 -	
30. JULI 2004	
Original	
Kopie	

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Telefon: (01888) - 307 - 0
(0228) 207 - 30
Telefax: (01888) - 307 - 5207
(0228) 207 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Ihre Zeichen und Nachricht vom
3. Juni 2004

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben
9.01A-5810-V-1814

Telefon: (01888) 307 - 5384 Bonn
Fax: (01888) 307 - 5300

29. JULI 2004

Betr.: Zulassungen und Behandlungsindikationen für Radionuklid-Seeds zur Behandlung von Prostatakarzinomen

Sehr geehrter Herr Dr. Wetzel,

Radionuklid-Seeds zur Behandlung von Prostatakarzinomen unterliegen seit dem 1. Januar 1995 dem Medizinprodukte-Recht.

Die von Ihnen erbetenen Wirksamkeitsnachweise und Risikoabschätzungen werden im Rahmen der Konformitätsbewertungsverfahren durch die zu involvierende Benannte Stelle geprüft. Eine Behörde ist in dieses Marktzugangsverfahren nicht mehr involviert, d.h. eine staatliche Zulassung existiert nicht mehr.

Demzufolge sind wir auch nicht in der Lage, die erbetenen Unterlagen zur Verfügung zu stellen, da sie hier nicht vorhanden sind.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Ekkehard Stößlein



Fax S Von ID: +49 30 4005 1190 an: 1108 30.07.2004 13:39 [00:00:41] OK S.001/001

11.18 Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt vom 24.05.2002

Bekanntmachungen

Der Vorstand der Bundesärztekammer und der Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung haben am 26. 4. 2002 eine gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe mit der Evaluation des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen folgender Therapieverfahren beauftragt:

1. Minimalinvasive Wirbelsäulen-Kathetertechnik nach Racz
2. Permanente interstitielle Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom
3. Radionuklid-Therapie bei Morbus Bechterew

Mit dieser Veröffentlichung soll wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärzteverbänden sowie einzelnen Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbst-

hilfe- und Patientenorganisationen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte, -Geräte oder Arzneimittel Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges der HTA-Arbeitsgruppe innerhalb einer Frist von acht Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung der Bundesärztekammer, z. Hd. Frau Dr. Klakow-Franck, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln □

A 1463

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 99 | Heft 21 | 24. Mai 2002

11.19 Fragenkatalog

03.06.2002

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung bestimmter therapeutischer und diagnostischer Verfahren

Der Vorstand der Bundesärztekammer und der Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung haben eine gemeinsame Arbeitsgruppe beauftragt, den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen bestimmter therapeutischer und diagnostischer Verfahren zu evaluieren. Hierbei soll den medizinischen Fachverbänden, einzelnen Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen, Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte sowie Spitzenorganisationen von Herstellern gegebenenfalls in die Verfahren einbezogener Arzneimittel Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Falls Sie eine Stellungnahme abgeben wollen, so ist zur Strukturierung Ihrer Stellungnahmen der beigefügte Fragenkatalog zugrunde zu legen. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie, diese zusätzlich zu erläutern.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme, indem Sie Ihre Antworten auf unsere Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensusergebnisse, Leitlinien) belegen.

Wir bitten ausdrücklich darum, Ihre Stellungnahme durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse zu ergänzen, in denen Sie diejenigen wissenschaftlichen Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Fragenkatalog zur permanenten interstitiellen Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (im Folgenden "permanente Brachytherapie")

Fragen zur Methode

0. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens
1. Welche radioaktiven Arzneimittel werden benutzt und für welche Anwendungsindikationen sind diese zugelassen?

Fragen zur Wirksamkeit

2. Wie ist ein lokal begrenztes Prostata-Ca in den gängigen Klassifikationen definiert und wird die permanente Brachytherapie auch in anderen Stadien als diesen eingesetzt?
3. Anhand welcher Methoden wird ein zu behandelndes Prostata-Ca diagnostiziert und seine Stadien bestimmt?
4. Welche Ziele gelten, in Abhängigkeit vom spezifischen Stadium, für die Behandlung des Prostata-Ca?
5. Welche Ein- /Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie können Sie benennen?
6. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Hinblick auf die in Frage 4 genannten Ziele für die jeweiligen Stadien des Prostata-Ca belegt?
7. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen, Laborparameter) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?
8. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 6 genannten Diagnostik belegt?
9. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der permanenten Brachytherapie verbunden?

Fragen zum Vergleich mit anderen Methoden

10. Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung des Prostata-Ca grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?
11. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung? Bietet die permanente Brachytherapie Vorteile und wie sind diese belegt?
12. Werden durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien des Prostata-Ca)?

Ergänzende Fragen zur Anwendung

13. Gibt es verschiedene Verfahren der permanenten Brachytherapie, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
14. Mit welchem Therapieschema und in welcher Frequenz (ggf. in Kombination mit anderen Therapien) sollte die permanente Brachytherapie entsprechend den Stadien des Prostata-Ca zum Einsatz kommen und durch wen sind die Standards festgelegt?
15. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der permanenten Brachytherapie verbunden (z.B. Anästhesie, Bildkontrolle)?

16. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen?)?

17. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur Epidemiologie und Ökonomie

18. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des Prostata-Ca in Deutschland?

19. Wie hoch sind die unmittelbaren und beim Behandler entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten med. Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der permanenten Brachytherapie? (je Anwendung / je Therapiezyklus und je Kalenderjahr)

20. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosten-Effektivität einer Behandlung des Prostata-Ca unter Verwendung der permanenten Brachytherapie im Vergleich zur Behandlung des Prostata-Ca mit anderen Therapien vor?

21. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie vermieden werden?

Ergänzungen:

22. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

11.20 Folien zum Assessment



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Permanente interstitielle Brachytherapie (sog. Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Ein gemeinsames Assessment der
Bundesärztekammer und der
Kassenärztlichen Bundesvereinigung
19. September 2005



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Fragestellung

- Die radikale Prostatektomie galt bisher als therapeutischer Goldstandard bei Prostatakarzinomen, die Brachytherapie beansprucht (strittig) die gleiche Wirksamkeit und Vorteile in der Lebensqualität
- Wiss. Stand der Erkenntnisse zur Gleichwertigkeit der Verfahren bezüglich Wirksamkeit und ggf. schweren Nebenwirkungen ?
- Unterschiede in posttherapeutischer Lebensqualität (Inkontinenz, Sexualität) ?

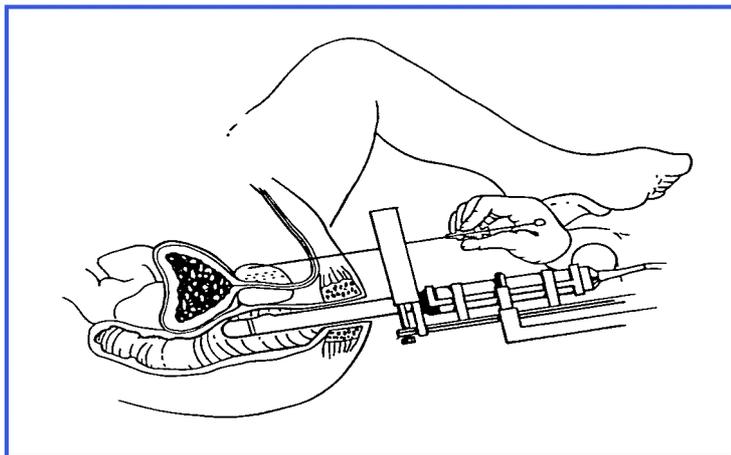


Verfahrensbeschreibung der Brachytherapie

- Permanente interstitielle Brachytherapie = sog. Seed-Implantation
- Radiotherapeutisches Verfahren zur Therapie von lokal begrenzten Prostatakarzinomen
- Ablegen radioaktiver Strahlenquellen (z. B. 125-Jod) über Hohlnadeln in die Prostata zum permanenten Verbleib
- Prozedur perineal unter transrektaler Ultraschallkontrolle
- posttherapeutische Kontrolle mit CT-gestützter Dosimetrie
- Durchführung ambulant möglich, aber aufgrund strahlenrechtlicher Bestimmungen nicht in allen Bundesländern als ambulante Therapie erlaubt



Patient in Steinschnittlage bei liegendem TRUS während der Seed-Implantation



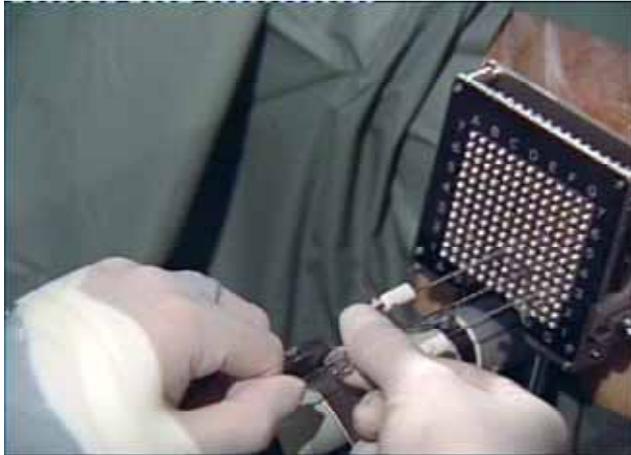


BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Schablonen-Matrix zur Führung der Seednadeln (vor dem Perineum liegend)



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Therapieoptionen beim Prostata-Ca

- Radikale Prostatektomie
- Externe Bestrahlung

- Brachytherapie

- Kryotherapie, Hochintensiv focussierter Ultraschall
- Hormontherapie
- Chemotherapie
- Watchful Waiting



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Methodik der Bearbeitung

- Auftrag der Vorstände der KBV und der BÄK an die gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe zur Nutzen/Risiken-Bewertung
- Stellungnahmen eingeholt
- Systematische Literaturrecherche
- Systematische Auswertung in Form eines HTA-Berichtes
- Internes Peer Review durch urologische u. strahlentherapeutische Experten
- Externes Peer Review durch Mitglieder des wiss. Beirates der BÄK
- Vorstellung der Ergebnisse in den Vorständen KBV und BÄK



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Literaturgrundlage zur Bewertung

- Stellungnahmen
- Leitlinien
- MDK-Gutachten
- Systematische Recherche von Reviews, HTA's und Primärpublikationen in internationalen Datenbanken
- Handsuche / Graue Literatur

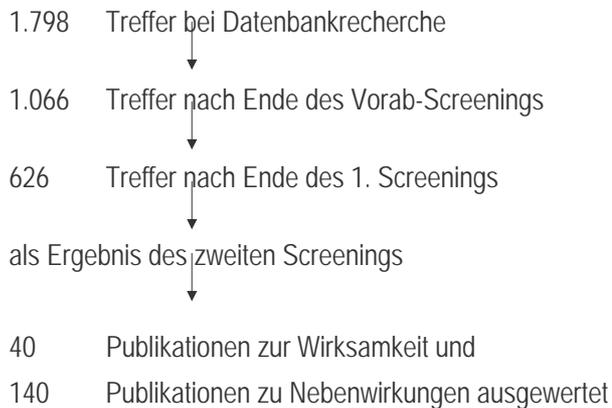


BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Schema des Literaturwahlprozesses (Primärliteraturrecherche)



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Fazit zur Brachytherapie

Gegenwärtiger Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse:

- Bisher keine RCT's zum direkten Vergleich des Nutzens der Brachytherapie gegenüber Prostatektomie und / oder EBRT
- Nutzen und Risiken der Brachytherapie auf der Grundlage von retrospektiven Kohortenstudien (Evidenzstufe III) belegt
- Kein höheres Risiko der Brachytherapie im Vergleich zu Prostatektomie und EBRT
- Evidenzbasierter Goldstandard ist unverändert die Prostatektomie



BÄK

Assessment: Brachytherapie

KBV

Empfehlung des HTA für die Brachytherapie

Die Brachytherapie sollte als Therapieoption erwogen werden

- insbesondere beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedriger Risikogruppierung (T-Stadium, PSA-Wert, Gleason-Score)
- wenn sowohl Prostatektomie als auch Watchful Waiting nicht in Frage kommen
- in Abgrenzung zu EBRT unter Beachtung der jeweiligen Nutzen-Risiko-Relationen
- unter interdisziplinärer Indikationsstellung und Beratung des Patienten (Berücksichtigung der Patientenpräferenzen)