



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Abschlussbericht

**Beratungsverfahren
gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)**

20.03.2014

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-1.1	Gesetzliche Grundlagen	1
A-1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-2.1	Behandlungsmethode <i>interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</i>	2
A-2.2	Begründung für die Aussetzung der Beschlussfassung zur interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	3
A-2.3	Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	4
A-2.4	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V	9
A-3	Verfahrensablauf.....	10
A-3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	10
A-3.2	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V	11
A-3.3	Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V.....	13
A-4	Bürokratiekosten	13
A-5	Fazit	14
A-6	Beschluss.....	15
A-7	Anhang	16
A-7.1	Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V	16
A-7.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	20
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	21
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	21
B-2	Medizinische Grundlagen.....	22
B-2.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms	22
B-2.1.1	Krankheitsbild des Prostatakarzinoms.....	23
B-2.1.2	Histologie	23
B-2.1.3	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms.....	24
B-2.1.3.1	Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002.....	24
B-2.1.3.2	Stadieneinteilung	25
B-2.1.4	Bewertung des Differenzierungsgrades (Grading).....	25

B-2.1.4.1	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	27
B-2.2	Prognosefaktoren	28
B-2.3	Früherkennung, Symptomatik und Diagnostik.....	30
B-2.3.1	Früherkennung des Prostatakarzinoms.....	30
B-2.3.2	Symptomatik des Prostatakarzinoms	30
B-2.3.3	Diagnostik des Prostatakarzinoms	31
B-2.4	Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	31
B-2.4.1	Abwartende Therapie.....	31
B-2.4.2	Radikale Prostatektomie	32
B-2.4.3	Perkutane Strahlentherapie (EBRT, 3D-CRT, IMRT)	34
B-2.4.4	Interstitielle Strahlentherapie (LDR-Brachytherapie).....	35
B-2.4.4.1	Geschichte	35
B-2.4.4.2	Technische Durchführung der interstitiellen Brachytherapie mit Seedimplantation.....	35
B-2.4.4.3	In Leitlinien empfohlene Indikationen zur LDR-Brachytherapie	37
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	39
B-3.1	Relevante Studien (aus den IQWiG-Berichten).....	39
B-3.2	Zusammenfassende Bewertung der IQWiG-Berichte.....	41
B-3.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung.....	42
B-3.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen	49
B-3.5	Anhang zu Kapitel B-3 – Ergebnisse der Update-Recherche	50
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	83
B-5	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	89
B-6	Hintergrundliteratur	92
B-7	Anhang	96
B-7.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	96
B-7.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger	96
B-7.1.2	Fragenkatalog zur Stellungnahme anlässlich der Ankündigung des Beratungsthemas	97
B-7.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	100
B-7.1.4	Synoptische Aufarbeitung der eingegangenen Stellungnahmen gemäß Fragenkatalog	103
B-7.2	Beauftragung des IQWiG.....	133
B-7.2.1	IQWiG-Auftrag zur Methode „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ (Abschlussbericht)	133
B-7.2.2	Abschlussbericht des IQWiG „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“	133
B-7.2.3	IQWiG-Auftrag zum Rapid-Report.....	134

B-7.2.4	Rapid-Report des IQWiG „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update“	134
B-7.2.5	Übersicht über die vom IQWiG bewerteten Studien	135
B-7.2.5.1	Studien aus dem Abschlussbericht des IQWiG.....	135
B-7.2.5.2	Studien aus dem Rapid-Report des IQWiG	136
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	137
C-1	Einleitung	137
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext..	137
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	138
D	Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung	139
D-1	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V	139
D-2	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	141
D-2.1	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen	141
D-2.2	Anlagen zur Auswertung der Literatur aus den schriftlichen Stellungnahmen.....	165
D-3	Mündliche Stellungnahmen nach 1. Kap. § 12 VerfO	220
D-4	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen	227
D-5	Anhang: Dokumente des Stellungnahmeverfahrens	227
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	228
F	Bürokratiekostenermittlung	234

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3D-CRT	3-dimensional conformal radiation therapy
Abs.	Absatz
AG	Arbeitsgruppe
AHRQ	Agency for Healthcare Research & Quality
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AS	Active-Surveillance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BIV-O	Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
BPS	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie e.V.
ca.	Circa
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V.
DGA	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V.
DGfS	Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGMP	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V.
DGSMTW	Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V.
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
DPR	Deutscher Pflegerat e.V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	external beam radiation therapy
EORTC	Urological Brachytherapy Group – und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ESTRO	European Organisation for Therapeutic Radiology and Treatment of Cancer
eurocom	Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GKV-WSG	Wettbewerbsstärkungsgesetz in der GKV
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International classification of diseases, Version 10
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
KI	Konfidenzintervall
LDR-Brachytherapie	Low-dose-rate-Brachytherapie = Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NICE	National Institute of Health and Clinical Excellence
Nr.	Nummer
PCa	Prostatakarzinom
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PKV	Private Krankenversicherung
PREFERE	Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation der Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem / frühem intermediären Risiko
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QS-BE	Qualitätssicherung-Beteiligung
RL	Richtlinie
RP	radikale Prostatektomie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
SPCG	Skandinavian Prostate Cancer Group Study
SPECTARIS	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V.
SPIRIT	Surgical Prostatectomy versus Interstitial Radiation Intervention Trial = Surgery Versus Internal Radiation in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer
SSK	Strahlenschutzkommission
START	Surveillance Therapy Against Radical Treatment = A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancers
TNM-Kriterien	Tumor (T), Lymphknotenmetastasen (N) Fernmetastasen (M) Kriterien gemäß TNM Classification of Malignant Tumours
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
UICC	Union International Contre le Cancer
VDDI	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V.
VDGH	Verband der Diagnostica-Industrie e.V.
VDZI	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
WW	Watchfull waiting
ZD	Zentrale Dokumentation
ZVEI	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V.

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

A-1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen¹, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Überprüfung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 17.06.2009 durch den Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband) beantragt.

A-1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Am 01.04.2009 ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, geändert am 19.03.2009, in Kraft getreten am 01.04.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage)) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Die Verweise in dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf diese Neufassung. Nach der Neufassung der VerfO erfolgte und in Kraft getretene Änderungsbeschlüsse der VerfO wurden berücksichtigt.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO kann der Gemeinsame Bundesausschuss bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Gemeinsamen Bundesausschuss hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

¹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Behandlungsmethode *interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom*

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse). Schreitet die Erkrankung fort, wird das benachbarte Gewebe infiltriert und auch Fernmetastasen können entstehen. Unterschiedliche Verlaufsformen des Prostatakarzinoms werden beschrieben; ein Teil der betroffenen Männer verstirbt an der Erkrankung. Die vom Robert-Koch-Institut für 2012 für Deutschland prognostizierte Inzidenz des Prostatakarzinoms lag bei über 67.000 Neuerkrankungen. Die Mortalität liegt bei über 10.000 Fällen pro Jahr.

Die interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie oder auch permanente Seedimplantation wird als eine von mehreren Behandlungsoptionen Männern mit der Diagnose „lokal begrenztes Prostatakarzinom“ angeboten. Dabei werden wenige Millimeter große Strahlungsquellen, so genannte „Seeds“, in die Prostata eingebracht, wo sie auch nach Abgabe ihrer Strahlung verbleiben.

Die technische Durchführung der LDR-Brachytherapie erfordert folgende Ausstattung:

- einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
- eine Seedplanungssoftware
- eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
- eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds).

Das interdisziplinäre Team, welches die Implantation plant bzw. durchführt, setzt sich zusammen aus:

- Urologe
- Strahlentherapeut
- Medizinphysiker
- Anästhesist.

Die Seedimplantation kann in Regional- oder Allgemeinanästhesie erfolgen. Wichtigste Einzelschritte sind die sonografische Ermittlung der genauen Prostatagröße, die auf den Bildgebungsdaten basierende Ermittlung der Anzahl der zu applizierenden Seeds und das eigentliche Einsetzen der Seeds unter Ultraschallkontrolle. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Postimplantationsdosimetrie mittels einer CT-Untersuchung. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Schritte findet sich in der Zusammenfassende Dokumentation (ZD).

A-2.2 Begründung für die Aussetzung der Beschlussfassung zur interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat zur Bewertung der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die vorhandene Literatur zum Nutzen der Methode bewertet und unter Einbeziehung der Stellungnahmen eine differenzierte Abwägung unter Berücksichtigung der Aspekte der medizinischen Notwendigkeit vorgenommen.

Der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann durch die ausgewertete wissenschaftliche Literatur nicht belegt werden. Es bestehen Hinweise auf mögliche Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität. Aus einer Update-Recherche 2010 des IQWiG ergeben sich allerdings zusätzliche Hinweise auf mögliche nachteilige Nebenwirkungen, die den angeführten Vorteilen entgegenstehen könnten. Eine zusätzliche, im Jahr 2012 durch den G-BA durchgeführte Update-Recherche ergab keine Publikationen von neuen bzw. bislang unberücksichtigten Studien, die die vorgenannten Bewertungskriterien auf hohem Evidenzlevel untersucht haben.

Vor diesem Hintergrund befürwortet der G-BA die Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 seiner Verfahrensordnung. Durch Beschluss des G-BA wurden die Beratungen nach § 135 Abs. 1 SGB V zu dieser Behandlungsmethode bereits zum 04.03.2010 ausgesetzt. Die LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann während der Aussetzung damit nicht im Rahmen einer ambulanten Krankenbehandlung zu Lasten der GKV erbracht werden.

Der GKV-Spitzenverband hatte dem G-BA eine Studienkonzeption zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ vorgelegt. Anhand dieser Studienkonzeption konnte sich der G-BA davon überzeugen, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden können, auf deren Grundlage er zu einer Richtlinienentscheidung befähigt wird.

Das durch Kooperation urologischer und radioonkologischer Fachgesellschaften sowie weiterer Fachdisziplinen entwickelte Studienprotokoll der PREFERE-Studie sieht eine Laufzeit von 18 Jahren vor. Die PREFERE-Studie hat im Januar 2013 die Patientenrekrutierung aufgenommen. Eine Aussetzung des Verfahrens im Bereich der stationären Versorgung für den Zeitraum der Laufzeit der Studie erscheint gerechtfertigt. Die wesentlichen Eckpunkte der Studienkonzeption sind bereits in die Beschlussfassung zur Aussetzung der Beratungen zur ambulanten LDR-Brachytherapie nach § 135 Abs. 1 SGB V eingegangen. Die Aussetzung nach § 137c SGB V wird begleitet von Qualitätsanforderungen nach § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V, die sich an diejenigen Anforderungen des Studienprotokolls der PREFERE-Studie orientieren, die der medizinischen Qualität der Leistungserbringung und der Patientensicherheit geschuldet sind.

Der G-BA überprüft aufgrund der bereits erfolgten Aussetzung der Beschlussfassung nach § 135 Abs. 1 SGB V jährlich, ob Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufzunehmen sind. Dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass, z. B. bei einem ausbleibenden Fortschritt der Studie, auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

A-2.3 Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung ist gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 1 VerfO die Maßgabe verbunden, verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation festzulegen. Primäres Ziel ist eine qualitätsgesicherte Behandlung der Patienten.

Mit den Anforderungen soll sichergestellt werden, dass

- nur qualifizierte und in der LDR-Brachytherapie erfahrene Ärztinnen und Ärzte die LDR-Brachytherapie bei der Indikation lokal begrenztes Prostatakarzinom anwenden,
- nur Krankenhäuser die LDR-Brachytherapie bei der Indikation lokal begrenztes Prostatakarzinom anwenden, die Mindestanforderungen an die Strukturqualität erfüllen und eine interdisziplinäre Behandlung des Patienten ermöglichen können,
- die in der Anwendung der LDR-Brachytherapie relevanten und die Qualität der Behandlung beeinflussenden Aspekte pro Patient berücksichtigt und dokumentiert werden.

Zu den einzelnen Regelungen im „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller LDR-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“ lässt sich Folgendes feststellen:

Zu § 1: Die Beschlussfassung wird entsprechend Absatz 1 bis zum 31. Dezember 2030 ausgesetzt. Die Aussetzungszeit orientiert sich am Studienprotokoll der sog. PREFERE-Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „früher intermediären“ Risiko). Innerhalb der 18-jährigen Frist ist es möglich, Erkenntnisse über den Nutzen und über das Schadenspotenzial der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie und Active Surveillance zu gewinnen.

Absatz 3 stellt klar, dass es sich um verbindliche Anforderungen handelt, die von allen Krankenhäusern, die die Methode LDR-Brachytherapie bei der Indikation lokal begrenztes Prostatakarzinom zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind.

Ziel des Absatzes 5 ist es sicherzustellen, dass die medizinische Forschung durch diesen Beschluss nicht behindert wird. Im Rahmen von klinischen Studien kann von den Vorgaben dieses Beschlusses abgewichen werden.

Zu § 2: Die Vorschrift bestimmt den Regelungsgegenstand und weist auf die bestehenden allgemeinen gesetzlichen Regelungen zur Strahlentherapie hin, die unabhängig von den hier gemachten Vorgaben gelten.

Zu § 3: Zu den einzelnen inhaltlichen Anforderungen verweist § 3 in Absatz 1 auf die Anlage I. Absatz 2 beschreibt Ziele für eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patienten. Die dazugehörigen Parameter sind in der Krankenakte entsprechend zu dokumentieren.

Zu § 4: § 4 weist auf die Verpflichtung zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation hin und spezifiziert sie im Hinblick auf die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Absatz 3 spezifiziert die Regelung der Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung) dahingehend, dass die Verlaufskontrolle durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie oder Strahlentherapie ambulant durchgeführt werden kann.

Zu § 5: Absatz 1 regelt den Nachweis der Erfüllung der Anforderungen gemäß Anlage II. Demnach hat das Krankenhaus erstmalig mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung und danach im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen zumindest einmal jährlich, die Anlage II gegenüber

den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) anzuzeigen. Mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung ist lediglich Anlage II Abschnitt A und im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen Anlage II Abschnitt A, B und soweit bereits möglich C auszufüllen. Die Befugnisse des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK) bezüglich der Prüfung werden in Absatz 2 ausgeführt. Eine solche Prüfung erfolgt anlassbezogen auf Basis von § 275 Abs. 1 Nr. 1 SGB V.

Zu § 6: Der Beschluss tritt am 1. Juli 2014 in Kraft und verliert zum 31. Dezember 2030 seine Rechtswirksamkeit.

Zu Anlage I:

Teil A umfasst die Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität.

Unter A1 werden die Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen Personals definiert.

Die LDR-Brachytherapie wird entweder durch Ärztinnen und Ärzte für Strahlentherapie oder für Urologie erbracht. Diese spezifische Therapieart erfordert Sachkunde und praktische Fähigkeiten aus beiden Disziplinen. Um sicherzustellen, dass die Patienten unabhängig von der Fachrichtung der/des Behandelnden mit gleicher Qualität therapiert werden, ergeben sich je nach Disziplin bestimmte zusätzliche Ausbildungserfordernisse. Hierbei handelt es sich insbesondere um die Fachkunde im Strahlenschutz und die Erfahrung in der Durchführung und Bewertung des transrektalen Ultraschalls der Prostata und der anliegenden Gewebe.

In der Fachwelt ist unbestritten, dass die Erbringung der LDR-Brachytherapie bei Männern mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom einer Lernkurve unterliegt. Retrospektive Auswertungen verschiedener Studien zu Fallserien und/oder Patientenkohorten, die einer LDR-Brachytherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms unterzogen wurden, lassen auf Lernkurveneffekte in der Anwendung des Behandlungsverfahrens mit potentiellen Auswirkungen auf die Bestrahlungsqualität, die Verträglichkeit der Behandlung und auf implantations-/interventionsbedingte Faktoren schließen. Man kann davon ausgehen, dass Erfahrung und manuelle Geübtheit des behandelnden Arztes bei chirurgischen oder sonstigen Eingriffen unmittelbar mit der Sicherheit des Patienten korrelieren. Daher müssen diese Voraussetzungen hinreichend gewährleistet sein, um die Qualität der Behandlung zu sichern und um unerwünschte Effekte und/oder Komplikationen beim Patienten zu verhindern. Dies ist bei der LDR-Brachytherapie besonders bedeutsam, weil es sich um ein Behandlungsverfahren mit bisher unzureichendem Nutznachweis handelt. Dies begründete auch, dass der G-BA die Beschlussfassung für die Leistungserbringung im ambulanten Sektor für die Dauer einer randomisierten kontrollierten Studie ausgesetzt hat. Die Einbringung der radioaktiven Seeds in die Prostata ist ein einmaliger Eingriff. Die Seeds verbleiben lebenslang in ihrer Platzierung. Dies bedeutet auch, dass Fehlplatzierungen nicht korrigierbar sind und (insbesondere bei unmittelbarer Nachbarschaft zur Wand des Enddarms oder der Harnblase) mit irreversiblen Folgen wie Entzündungen oder Fistelbildungen einhergehen können.

Vor diesem Hintergrund ist für die Sicherstellung der Behandlungsqualität am Patienten von tragender Bedeutung, dass der Eingriff ausschließlich von Ärztinnen und Ärzten mit einem ausreichenden Grad an Erfahrung erbracht wird, der geeignet ist, die erforderlichen behandlerindividuellen medizinischen, methodisch-technischen Kenntnisse und Fertigkeiten zur Durchführung der LDR-Brachytherapie am Patienten zu gewährleisten. Dieses Maß an Anwendungssicherheit in der Patientenbehandlung ist auch gegen den Komfort der Durchführung in unmittelbarer Wohnortnähe des Patienten abzuwägen.

Im Rahmen der sog. PREFERE-Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko) wurde von den verantwortlichen urologischen und strahlentherapeutischen Experten festgehalten, dass neben der Summe der Erfahrung eine kontinuierliche Anwendungspraxis für den Erhalt eines hohen Behandlungsniveaus notwendig ist. Therapeutinnen und Therapeuten, die die LDR-Brachytherapie im Rahmen der Studie erbringen wollen, müssen daher eine Vorerfahrung von mindestens 100 permanenten Seedimplantationen in den vorausgehenden fünf Jahren vorweisen (s. Protokollauszug, *Anlage 1*). Mit der Festlegung des 5-Jahreszeitraumes für die Vorerfahrung von mindestens 100 Seedimplantationen (bzw. von 2 Jahren für die Vorerfahrung von mindestens 50 Seedimplantationen) im vorliegenden Beschlussentwurf wird die kontinuierliche Durchführung abgebildet und deutlich gemacht, dass eine kontinuierliche Anwendungspraxis für den Erhalt eines hohen Behandlungsniveaus notwendig ist. Anwender auf diesem Erfahrungsniveau können damit auch als qualifizierte Unterweiser in der Methode angesehen werden.

Die Festlegungen zur Beschreibung des Qualifikationsniveaus zur medizinischen Leistungserbringung innerhalb der PREFERE-Studie erfolgten, um auszuschließen, dass behandlerindividuelle Übungseffekte in der Auseinandersetzung mit den technischen Eigenschaften der LDR-Brachytherapie den Behandlungserfolg relevant beeinflussen. Die Maßnahmen zur Qualitätssicherung dienen sowohl dem individuellen Patientenschutz, als auch der Sicherstellung der Studienqualität. Zudem soll verhindert werden, dass patientenbezogene Studienergebnisse, die für die Nutzenbewertung der LDR-Brachytherapie heranzuziehen sind, potentiell durch Lernkurveneffekte beeinträchtigt werden.

Im vorliegenden Beschluss über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur Qualifikation für das ärztliche Personal werden daher Erkenntnisse der publizierten medizinisch-wissenschaftlichen Literatur und vorgenannte Experteneinschätzungen der PREFERE-Studie zur qualitätsgesicherten Anwendung der LDR-Brachytherapie berücksichtigt. So soll sichergestellt werden, dass die Patientenbehandlungen nicht nur eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Urologie und Strahlentherapie voraussetzen, sondern dass dabei nur ausreichend erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte selbständig diese Behandlungen durchführen. Ärztinnen und Ärzte, die das Verfahren erst erlernen, sollen dennoch nicht ausgeschlossen werden. Daher wird für die Erlangung der individuellen Erfahrung ein Maßstab gewählt der sich sowohl an den Vorgaben der Erprobungsstudie orientiert (100 selbstständige Anwendungen in den letzten 5 Jahren), gleichzeitig aber berücksichtigt, dass eine konzentrierte Auseinandersetzung mit dem Verfahren in einem jüngeren Zeitraum (50 Anwendungen in den letzten 2 Jahren) eine angemessene Erfahrung im Umgang mit der Methode sicherstellen kann.

Bei Neuerwerb der ärztlichen Befähigung zur Anwendung der LDR-Brachytherapie soll in der Lernphase zum Schutze des Patienten durch eine Unterstützung des Neuanwenders durch einen erfahrenen Anwender die Qualität der Patientenbehandlung gewährleistet werden. Durch Maßnahmen der Qualitätssicherung soll auch in den unmittelbar darauffolgenden Anwendungen des Neuanwenders das Qualitätsniveau der Patientenbehandlung nicht unterschritten werden.

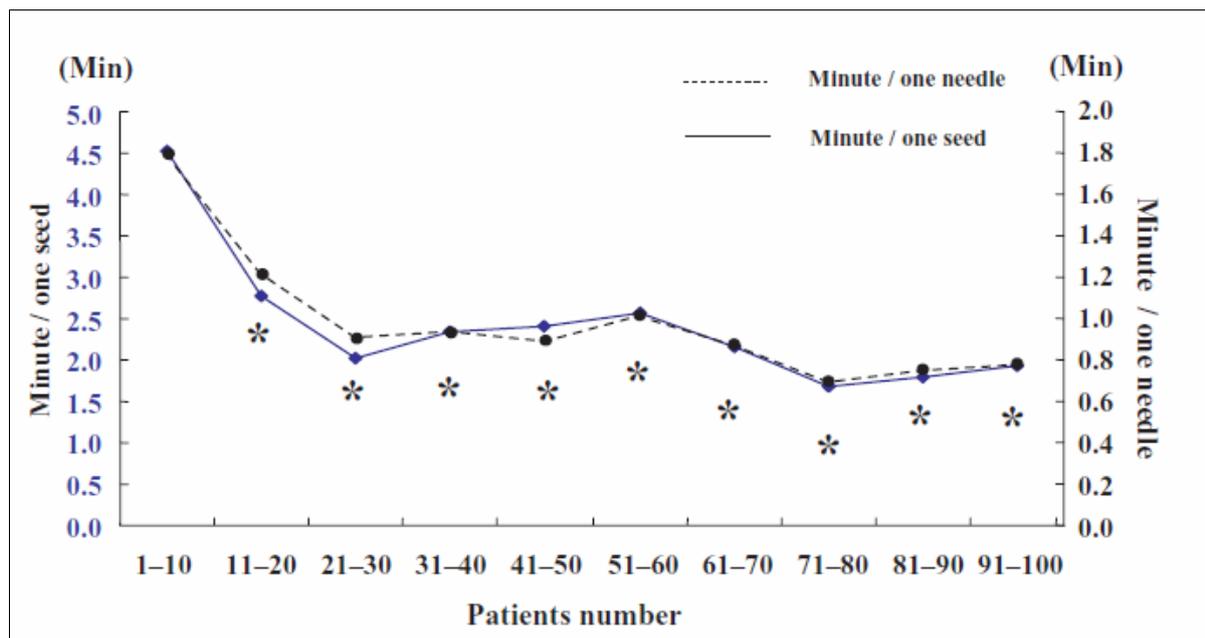


Abb. 1 aus: Tanaka N et al.: Inter J Urol 2009, 16: 70 – 74

Durch die Fachberatung Medizin des G-BA wurde eine Literaturrecherche zu dieser Fragestellung durchgeführt. Abbildung 1 zeigt Ergebnisse einer Studienauswertung zu Interventionszeiten pro gesetztem Seed bzw. Nadel in aufeinanderfolgenden 10er Patientenbehandlungskohorten. Sie liefern einen Anhaltspunkt dafür, dass sich durchführungsbezogene Parameter nach einem erreichten Erfahrungswert von etwa 20-30 Anwendungen stabilisieren. Auch weitere, in der Recherche gefundene Studien liefern Hinweise auf eine ähnliche Größenordnung. Einschränkend muss bemerkt werden, dass es sich hierbei überwiegend um retrospektive Fallserien handelt und keine Ergebnisse aus confirmatorischen, prospektiven Studien vorliegen. Dennoch sprechen bisher vorliegende Erfahrungen dafür, dass eine solche Kontinuität der LDR-Anwendung zur Erreichung qualitätsgesicherter Behandlungsergebnisse erforderlich ist.

Der Rückbezug des Beschlusses zu Maßnahmen der Qualitätssicherung bei Anwendung der LDR-Brachytherapie auf die Anforderungen in der PREFERE-Studie stellt einerseits ein auf dem derzeitigen Kenntnisstand hohes Anwendungsniveau sicher und gewährleistet andererseits, dass die Patienten, bei denen während der Aussetzungszeit die LDR-Brachytherapie angewendet wird, innerhalb und/oder außerhalb der Studie, unter vergleichbaren Qualitätsanforderungen behandelt werden.

Es ist zu vermeiden, dass während der laufenden Studie, also vor Erlangung eines hinreichenden Nutzenbeleges, bereits ein Versorgungsniveau etabliert wird, dessen Durchführungsqualität nicht dem der Studie entspricht bzw. mehr als geringfügig davon abweicht. Sonst bliebe selbst bei einem positiven Ergebnis der Studie für die außerhalb der Studie behandelten Patienten unsicher, dass sie in gleicher Weise von der Behandlung profitieren konnten wie dies nach den Eigenschaften der Methode möglich gewesen wäre. Für den Fall eines Unterliegens der Methode im Rahmen der Studie bestünde zumindest die Gewissheit, dass nach den verfügbaren Kenntnissen die Methode in einer angemessenen Qualität erbracht wurde. Der Nachteil der Behandlung wäre dann allenfalls der Unkenntnis der Nutzensituation geschuldet.

Insbesondere für den Fall auftretender Komplikationen ist es erforderlich, dass Ärztinnen/Ärzte beider Fachdisziplinen (Urologie, Strahlentherapie) unmittelbar zur Verfügung stehen. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die Anlage eines Harnröhrenkatheters endoskopisch durchgeführt werden muss.

Punkt A2 spezifiziert die Qualifikation der beteiligten Medizinphysikexpertinnen und -experten deshalb, weil diese Bezeichnung nicht geschützt ist. Die geforderte Vorerfahrung beruht auf Expertenerfahrung.

Die in den Punkten A3 und A4 festgelegten Qualitätsanforderungen sollen sicherstellen, dass die Patienten in den Krankenhäusern interdisziplinär aufgeklärt und behandelt werden, und eine optimale Vorbereitung und Nachbetreuung gewährleistet wird. Die interdisziplinäre Aufklärung dient zudem der informierten Entscheidung des Patienten, die er nur dann treffen kann, wenn ihm alle Therapiealternativen bekannt sind. Sofern eine geeignete Studie sich in der Rekrutierungsphase zur Erprobung des angewandten Verfahrens befindet, erscheint es unverzichtbar, dass die Patienten, bei denen die Methode zur Anwendung kommen soll, über eine solche Studie und die Möglichkeit der Studienteilnahme informiert werden..

Punkt A 5 garantiert, dass sich die konkrete Erbringung der LDR-Brachytherapie an den jeweils aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien orientiert. Hier kann verwiesen werden auf:

- Ash D, Flynn A, Battermann J et al. (2000) ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Rad Oncol* 2000, 57: 315-321
- Salembier C, Lavagnini P, Nickers P et al. (2007) Tumor and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Rad Oncol* 2007, 83: 3–10
- Deutsche Gesellschaft für Urologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011.

Die Dokumentationsanforderungen der Punkte B bis C2 dienen der qualitätsgesicherten Versorgung der Patienten. Hierzu zählt nicht nur die Dokumentation klinischer Parameter, sondern ebenfalls, dass die Ergebnisse der Aufklärung und der prä- und posttherapeutischen Fallkonferenz festgehalten werden. Beispielsweise können sich aus der Nachplanung Konsequenzen für die Nachsorge mit eventuell weiteren therapeutischen Maßnahmen ergeben, die dokumentiert und beachtet werden müssen. Die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation ermöglichen, vor dem Hintergrund der langen Aussetzungsdauer vorhandene Qualitätsdefizite mit mittelfristiger Wirkung zu identifizieren, geeignete Verbesserungsmaßnahmen einzuleiten sowie Spättoxizitäten zu erfassen. Die Veröffentlichungspflicht soll einerseits zukünftigen Patienten ermöglichen, sich über die Qualität der LDR-Brachytherapie in einem Krankenhaus zu informieren. Andererseits soll der Gemeinsame Bundesausschuss in die Lage versetzt werden, bei Bedarf weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen zu ergreifen.

Zu Anlage II:

Anlage II umfasst die Checkliste zur Abfrage der in dem Beschluss definierten Qualitätskriterien.

A-2.4 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Die folgende Tabelle zeigt, welche Organisationen bzw. Institutionen eine fristgerechte Stellungnahme abgegeben haben und welche Organisationen bzw. Institutionen der Einladung zur Anhörung (mündliche Stellungnahme) gefolgt sind (vgl. 3.2)

Organisationen/Institutionen	schriftlichen Stellungnahmen		mündliche Stellungnahmen	
	KHMe-RL	QS-BE	KHMe-RL	QS-BE
Bundesärztekammer (BÄK)	x	x	-	-
BfDI	-	x	-	-
Strahlenschutzkommission	x	x	-	-
Bundesverband Medizintechnologie e.V.	x	x	x	x
Oncura GmbH	x	x	x	x
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	x	x	x	x
C. R. Bard GmbH	x	x	x	x
QS-Beteiligung				
BÄK	siehe oben		siehe oben	
Deutscher Pflegerat e.V.	-	-	-	-
Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.	-	x	-	-

Die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen (s. Abschnitt D-2 und D.3 der ZD) einschließlich der Sichtung und Bewertung der beigefügten Literatur führte nicht zu Änderungen des Beschlussentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

Die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen führte zu Änderungen des Beschlussentwurfes über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Analog den im Folgenden genannten Änderungen in Abschnitt I wurde die Checkliste in Abschnitt II angepasst, sofern erforderlich:

- Es wurde eingefügt, dass die Einwilligung des Patienten zur Übermittlung der personenbezogenen Daten der Ergebnisse der ambulanten Nachfolgeuntersuchungen an das Krankenhaus bei deren Erhebung durch Fachärztinnen oder Fachärzte der Urologie oder Strahlentherapie erforderlich ist.
- Es wurde eingefügt, dass die Rechtsgrundlage für Prüfungen der Qualitätsanforderungen an den Kliniken durch den MDK der § 275 Abs. 1 Nr. 1 SGB V ist. Derartige Prüfungen erfolgen anlassbezogen.
- Die Anforderungen an die Durchführung der Behandlung wurden modifiziert. Auf die Angabe einer fixen Gesamtdosis wurde verzichtet; stattdessen erfolgt die Bezugnahme auf die jeweils gültigen, relevanten, internationalen Leitlinien, da sich entsprechend der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage Verschreibungsdosen der einzusetzenden Isotope im Zeitverlauf ändern können.
- Die Frist für die Publikation der Auswertung der Datenbankergebnisse durch die Krankenhäuser wurde von 3 auf 6 Jahre verlängert. Zudem wurde als Fristbeginn (alternativ zum Inkrafttreten der Richtlinie) der Beginn der Behandlung mit LDR-Brachytherapie an einer Klinik definiert.

Aufgrund der mündlichen Stellungnahmen ergaben sich keine weiteren Änderungen zu beiden im Vorigen genannten Beschlussentwürfen.

A-3 Verfahrensablauf

A-3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
17.06.2009		Antrag vom GKV-SV zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c SGB V
12.11.2009	Plenum	Antragsannahme und Beauftragung des UA MB
08.04.2010	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung u. Beschluss des Fragenkataloges
26.04.2010	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report
04.05.2010	BÄnz BÄK	Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung / Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
15.06.2010		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
13.12.2010		Rapid Report des IQWiG
30.06.2011	AG Brachy- therapie	formale Abnahme des IQWiG-Rapid-Reports
21.10.2011	AG Brachy- therapie	Fertigstellung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der Stellungnahmen
21.10.2011	AG Brachy- therapie	Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit
16.12.2011	AG Brachy- therapie	Abschließende Beratung der ZD sowie der dissidenten Beschlussentwürfe zur Änderung der KHMe-RL u. des Beschlussentwurfs zu QS-Maßnahmen sowie der Entwürfe der Tragenden Gründe
23.02.2012	UA MB	Zustimmung zur ZD sowie KHMe-RL: Beschluss zur Einleitung der Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a u. 92 Abs. 7d SGB V
31.05.2012	UA MB	QS-Maßnahmen: Beschluss zur Einleitung der Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a u. 92 Abs. 7d SGB V sowie Einleitung der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V
06.06.2012		Einleitung der Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a u. 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V (BÄK, BfDI u. SSK) sowie der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V (BÄK, DPR u. PKV)
02.07.2012		Schriftliche Stellungnahme der PKV
05.07.2012		Schriftliche Stellungnahmen der BÄK
05.07.2012		Fristende der schriftlichen Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a u. 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V sowie des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens im Rahmen der Beteiligung nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V
18./19.07.2012		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften)
27.07.2012		Einleitung der Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V (Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller u. betroffene Medizinproduktehersteller)
01.08.2012		Schriftliche Stellungnahmen des BfDI u. der SSK
02.08.2012		Fristende der schriftlichen Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5a u. 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V
14.08.2012		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
27.08.2012		Schriftliche Stellungnahmen des BVMed sowie der Medizinproduktehersteller C. R. Bard GmbH, Eckert & Ziegler BEBIG GmbH und Oncura GmbH
27.08.2012		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
28.01.2013	AG Brachytherapie	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
28.02.2013	UA MB	Mündliche Stellungnahmen (Anhörung) u. Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
13.09.2013	AG Brachytherapie	Auswertung der Anhörung, abschließende Beratung der Update-Recherche, der BKE, der Beschlussentwürfe u. der Tragenden Gründe sowie der ZD
28.11.2013	UA MB	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen, abschließende Beratung der Beschlussentwürfe u. der Tragenden Gründe sowie der ZD
19.12.2013	Plenum	Beschlussfassung
27.02.2014	BMG	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V: Nicht-Beanstandung
19.03.2014	BAnz	Veröffentlichung der Beschlüsse
20.03.2014		Inkrafttreten der Beschlüsse u. der Richtlinienänderung

A-3.2 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Die gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und Abs. 5a und § 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V wurden in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der VerFO durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die eingeleiteten Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen Stellungnahmen.

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der SN
§ 91 Abs. 5	BÄK	06.06.2012	05.07.2012	05.07.2012
§ 91 Abs. 5a	BfDI	06.06.2012	02.08.2012	01.08.2012 (nur QS)
§ 92 Abs. 7d Satz 1 1. Halbsatz	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften			
	AWMF-Fachgesellschaften	18.07.2012	14.08.2012	
	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik e.V. (DGMP)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)			Keine SN (Verzicht am 03.08.2012)
	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung e.V. (DGfS)			Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V. (DGSMTW)			Keine SN
Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.		Keine SN		

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der SN
	(DGU)			
	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)			Keine SN
	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)			Keine SN
	Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	19.07.2012 (AWMF)	14.08.2012	Keine SN
	Non AWMF-Fachgesellschaften	<i>[keine Fachgesellschaften einschlägig]</i>		
§ 92 Abs. 7d Satz 1 2. Halbsatz	maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller			
	Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)			Keine SN (Verzicht am 01.08.2012)
	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)			Keine SN
	Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)			27.08.2012
	Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)			Keine SN
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	27.07.2012	27.08.2012	Keine SN
	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)			Keine SN
	Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)			Keine SN
	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)			Keine SN
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)			Keine SN
§ 92 Abs. 7d Satz 1 2. Halbsatz	betroffene Medizinproduktehersteller			
	Oncura GmbH	27.07.2012	27.08.2012	27.08.2012
	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	27.07.2012	27.08.2012	27.08.2012
	C. R. Bard GmbH	27.07.2012	27.08.2012	27.08.2012
§ 92 Abs. 7d Satz 2	Strahlenschutzkommission	06.06.2012	02.08.2012	01.08.2012

Diejenigen Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden mit Schreiben vom 11.02.2013 zur Anhörung am 28.02.2013 eingeladen. Dabei haben folgende Organisationen/Institutionen die Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme wahrgenommen:

- Bundesverband Medizintechnologie e.V.
- Oncura GmbH
- Eckert & Ziegler BEBIG GmbH
- C. R. Bard GmbH

A-3.3 Beteiligung der Organisationen nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V

In Bezug auf § 137 Abs. 1 SGB V haben der Verband der privaten Krankenversicherung e.V., die Bundesärztekammer sowie die Berufsorganisationen der Pflegeberufe ein Beteiligungsrecht.

Für das Stellungnahmeverfahren im Hinblick auf die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wurden dissente Beschlusssentwürfe vorgelegt. Dabei sieht ein Beschlusssentwurf eine Aussetzung und in diesem Zusammenhang Maßnahmen zur Qualitätssicherung vor.

Den nach § 137 Abs. 1 Satz 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (Verband der privaten Krankenversicherung e.V., Bundesärztekammer, Deutscher Pflegerat) wurde der Beschlusssentwurf über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom am 06.06.2012 mit der Möglichkeit der Stellungnahme und der Teilnahme an der entsprechenden Unterausschusssitzung (Sitzung am 28.02.2013) übermittelt.

Die Stellungnahmen wurden in die weitere Beratung einbezogen. Die Würdigung der Stellungnahmen ist in dem separaten Dokument der Zusammenfassenden Dokumentation zum QS-Beschlusssentwurf wiedergegeben.

A-4 Bürokratiekosten

Laut 1. Kapitel § 5a Abs. 1 VerfO ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO identifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss hierzu die in den Beschlusssentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Beschlusssentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Durch die im Beschlusssentwurf enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

Beschlusssentwurf über QS-Maßnahmen:

Aus dem hier vorliegenden Beschlusssentwurf über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller LDR-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms resultieren neue Informationspflichten für Leistungserbringer. Diese betreffen das in § 5 geregelte Verfahren zum Nachweis der Erfüllung der Qualitätsanforderungen sowie die Dokumentationsanforderungen gemäß § 3 Abs. 2 und gemäß § 4 Abs. 2 und 3. Die mit der Einführung dieser Informationspflichten einhergehenden Bürokratiekosten belaufen sich geschätzt im ersten Jahr nach Inkrafttreten des Beschlusses auf 642.874 Euro sowie in den Folgejahren auf 617.439 Euro. Des Weiteren fallen einmalige Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 401.600 Euro an. Eine detaillierte Darstellung der Ermittlung der Bürokratiekosten findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation zu diesem Beschlusssentwurf.

A-5 Fazit

Die Beschlussfassung zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wird gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 31. Dezember 2030 ausgesetzt.

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der VerfO Anforderungen an die Qualität und Dokumentation festgelegt.

A-6 Beschluss



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 19. März 2014
BAnz AT 19.03.2014 B3

Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Interstitielle LDR-Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Vom 19. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2013 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 18. April 2013 (BAnz AT 07.11.2013 B2) wie folgt zu ändern:

I.

In der Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird nach Nummer 9 folgende Nummer 10 angefügt:

„10 Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2030“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V

GKV-Spitzenverband • Mittelstraße 51 • 10117 Berlin

Herrn Dr. Rainer Hess
Vorsitzender des
Gemeinsamen Bundesausschusses
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

17. Juni 2009

Antrag auf Überprüfung der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c Abs. 1 SGB V

Johann-Magnus von
Stackelberg
Stellv. Vorsitzender des Vorstandes

Tel.: 030 206288-2000
Fax: 030 206288-81001

J-M.Stackelberg@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Mittelstraße 51
10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

Sehr geehrter Herr Dr. Hess,

der GKV-Spitzenverband beantragt, die interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c Abs. 1 SGB V daraufhin zu überprüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Begründung:

Medizinischer Sachverhalt

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährlich treten ca. 48.650 Krebsneuerkrankungen auf, das sind ca. 22 % aller bösartigen Tumore. Das Prostatakarzinom verursacht ca. 10 % aller krebisbedingten Todesfälle. Der seit Ende der 80er Jahre beobachtete steile Anstieg der Neuerkrankungsrate, die zunehmende Inzidenz der T2-Tumore (von ca. 22 % Ende der 80er Jahre auf 50 % Ende der 90er Jahre) und die damit verbundene Verbesserung der relativen Überlebensraten werden im Wesentlichen mit einer früheren Diagnostik durch Einführung der PSA-Testung erklärt. Obwohl der Stellenwert des PSA-Screenings anhand der Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht gesichert ist, wird von ihm – auch außerhalb des GKV-Leistungskataloges – in relevantem Ausmaß Gebrauch gemacht. Es erscheint daher realistisch, dass auch zukünftig

Dresdner Bank - BLZ 120 800 00 - Konto 4102 030 405

SEB Bank - BLZ 100 101 11 - Konto 1702 863 200

Der GKV-Spitzenverband ist der Spitzenverband Bund der Krankenkassen gemäß §217a SGB V
Institutionskennzeichen (IK) 109911114

jährlich ca. 25.000 Männer auf Grund der Neudiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms medizinische Leistungen in Anspruch nehmen. Die klinisch-epidemiologischen Daten des Tumorregisters München zeigen für aktiv therapierte Patienten mit einem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasierung im Vergleich zu altersgleichen Kollektiven innerhalb eines 10-jährigen Beobachtungszeitraums vergleichbare Überlebensraten.

Beratung gem. § 135 Abs. 1 SGB V

Der G-BA hat auf Antrag des Verbandes der Angestelltenkrankenkassen gem. § 135 Abs. 1 SGB V vom 24. Februar 2002 die interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom (im Weiteren Brachytherapie genannt) bereits überprüft. Der Antrag und die Bewertung bezogen sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie, LDR-Brachytherapie), die im Gegensatz zur High-Dose-Rate-Brachytherapie bisher nicht zu Lasten der GKV in der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden kann.

Die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der am 19. März 2007 veröffentlicht wurde. Weiterhin wurden in der Auswertung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas sowie die Stellungnahme der Bundesärztekammer bei den Beratungen berücksichtigt.

Bewertung des Nutzens

Der G-BA hat festgestellt, dass es keine randomisierten, kontrollierten Studien gibt, welche die Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit etablierten Therapieoptionen, insbesondere der Prostatovesikulektomie und der perkutanen Strahlentherapie, vergleichen. Solche Studien wären prinzipiell jedoch ohne Weiteres möglich, da das lokal begrenzte Prostatakarzinom keine seltene Erkrankung ist. Zudem wird die Brachytherapie u. a. von Zentren angeboten, die auch die Operation und die perkutane Strahlentherapie anwenden.

Der G-BA kommt in seinen bisherigen Beratungen zu der Bewertung, dass das gegenwärtige Evidenzniveau der Studien zur Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatovesikulektomie, deren Nutzen als belegt angesehen wird, als schlechter einzuschätzen ist. Die vorhandenen Studien belegen nicht, dass die Brachytherapie und die perkutane Strahlentherapie als statistisch äquivalent zu bewerten sind. Ergebnisse zu krankheitsbedingten Surrogatendpunkten (PSA-Rezidiv) liegen derzeit nur auf der Basis der Evidenzstufe III vor. Zur perkutanen Strahlentherapie existieren ungleich mehr Studien als zur Brachytherapie, die insbesondere mehr Daten zum Langzeitverlauf liefern und mit einer höheren Anzahl von Patienten durchgeführt wurden, aber letztlich ist auch ihr Nutzen im Vergleich zur radikalen Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom – gemessen an den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA – nicht belegt. Auf der Basis der verfügbaren Studien bleibt insgesamt unklar, ob die LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie in der hier vorliegenden Indikation überlegen, unterlegen oder gleichwertig ist.

Das mögliche Schadenspotential der Brachytherapie kann im Hinblick auf Nebenwirkungen und Komplikationen aus den vergleichenden (nicht-randomisierten) Studien, die den Bewertungen im IQWiG-Abschlussbericht zu Grunde liegen, ebenfalls nicht abgeschätzt werden.

Bewertung der Notwendigkeit

Eine Indikation für eine Bestrahlungstherapie besteht insbesondere dann, wenn für Patienten eine Operation aus medizinischen Gründen nicht in Frage kommt. Trotz der Einschränkungen, was den Nutznachweis für diese Methode betrifft, steht mit der perkutanen Strahlentherapie eine bereits im GKV-Leistungskatalog befindliche Behandlungsoption zur Verfügung. Es existiert also auch bei Patienten, die nicht operiert werden können, grundsätzlich kein Defizit in der Versorgung. In der gegenwärtigen Versorgungslandschaft existieren Zentren, die in der Lage sind, den in Frage kommenden Patienten die verschiedenen Therapieoptionen anzubieten (radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Strahlentherapie oder ggf. abwartende Therapiestrategie).

Die in der Beratung zur Brachytherapie beim Prostatakarzinom gem. § 135 Abs. 1 SGB V zu Tage getretenen offenen Fragen hinsichtlich des Nutzens, des Schadenspotenzials und der Notwendigkeit stellt auch die entsprechende Leistungserbringung im stationären Sektor zur Disposition. Mit dem Ziel, den Weg für eine sektorübergreifende Klärung der noch offenen Fragen zu eröffnen, stellen wir daher den benannten Antrag gem. § 137c SGB V.

Mit freundlichen Grüßen

Johann-Magnus von Stackelberg

Ergänzende Unterlagen:

1. IQWiG Bericht Auftrag N04-02 Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vom 19.03.2009
http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf
2. Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
Zusammenfassende Dokumentation Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 10555 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030/ 275838-105

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 27. Februar 2014

AZ 213 - 21432 - 34
213 - 21432 - 61

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 19. Dezember 2013

- hier:
1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
 2. Maßnahmen der Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-
Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 19. Dezember 2013 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie über Maßnahmen der Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Granienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt (s. Anhang).

Das - mit Beschluss vom 22.12.2004 beauftragte² - IQWiG erstellte den Abschlussbericht „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom“ vom 17.01.2007 (s. Anhang). Die formale Abnahme erfolgte am 31.01.2007.³

Aufgrund des Antrags auf Überprüfung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 137c Abs. 1 SGB V vom 17.06.2009 beauftragte der Unterausschuss Methodenbewertung mit Beschluss vom 26.04.2010 das IQWiG mit der Erstellung eines Rapid-Reports. Das IQWiG erstellte den Rapid-Report „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update“ mit Datum vom 13.12.2010.

Der IQWiG-Rapid Report wird formal abgenommen und ebenfalls als eine Grundlage für die weiteren Beratungen herangezogen.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel der IQWiG-Berichte dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil erläutert und ggf. durch einen entsprechenden Verweis auf die entsprechenden Kapitel im IQWiG-Abschlussbericht aufgegriffen.

Vor Abschluss der Beratungen hat die AG Brachytherapie Anfang Dezember 2012 eine (weitere) Update-Recherche durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

² Die Beauftragung des IQWiG zu diesem Zeitpunkt erfolgte vor dem Hintergrund des Antrags zur Überprüfung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (vertragsärztliche Versorgung).

³ Dieser IQWiG-Abschlussbericht bildete die Grundlage für die Nutzenbewertung für die Beratungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V. Der G-BA hat am 17.12.2009 beschlossen, die Beratungen für die vertragsärztliche Versorgung auszusetzen (vgl. G-BA Abschlussbericht „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V“ vom 03.03.2010).

B-2 Medizinische Grundlagen

B-2.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist in Deutschland die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Jährlich treten über 60.000 Krebsneuerkrankungen auf (für 2010 waren 64.370 Neuerkrankungen erwartet worden), das sind ca. 26 % aller bösartigen Neubildungen beim Mann (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2010). Die Inzidenzrate steigt mit dem Alter an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren. Bei unter 50-Jährigen treten nur selten Fälle von Prostatakarzinom auf. Die jährliche Neuerkrankungsrate hat sich seit 1980 etwa verdoppelt.

Ein Zusammenhang mit der Einführung des PSA-Tests Mitte der 1980er Jahre, der zwar nicht systematisch als Suchtest eingesetzt wird, aber zusätzliche (subklinische) Fälle aufdeckt („opportunistisches Screening“), wird diskutiert.

Die Mortalität ist in Deutschland (wie in einigen anderen Ländern der Welt bzw. Europas) seit etwa Mitte der 1990er Jahre gefallen (Bouchardy et al. 2008, Bosetti et al. 2011), was diese Vermutung unterstützen könnte. Die altersstandardisierte Sterberate ist um 20 % gesunken (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2010). Sie liegt über alle Altersgruppen bei ca. 21 pro 100.000; das sind absolut etwa 11.000 Todesfälle pro Jahr. Je nach Altersgruppe wird bei zwei Drittel bis zu 85 % aller verstorbenen Männer, bei denen eine Autopsie durchgeführt wird, ein Prostatakarzinom gefunden, ohne dass vorher eine klinische Symptomatik bestand (Rohde et al. 2007).

Außer dem Alter werden als **Risikofaktoren** die genetische Prädisposition, Übergewicht, fett- und kalorienreiche Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen diskutiert (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2006).

Daten aus dem Tumorzentrum München (klinisch-epidemiologisches Krebsregister) geben näheren Aufschluss über die **Stadienverteilung** bei Diagnosestellung im Zeitverlauf. Demnach stieg der Anteil der mit T2 kategorisierten Karzinome von ca. 22 % in den 1980er Jahren auf über 50 % Ende der 1990er Jahre, während gleichzeitig der Anteil der T3- und T4-Karzinome deutlich abnahm (von zusammen ca. 60 % auf nunmehr ca. 35 %). Der Anteil der T1-Karzinome veränderte sich nur unwesentlich im Beobachtungszeitraum und lag nach 1998 bei etwa 10 %. Die Autoren führen die Stadienverschiebung auf die Einführung des PSA-Tests zurück. Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten betragen 71,4 % (vor 1987) und 82,5 % danach. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten lauten 86,8 % vor 1987, 90,7 % für die zwischen 1988 und 1997 Diagnostizierten und 92,2 % nach 1998. Die Verbesserung der Prognose wird von den Autoren zum Teil auch auf die verbesserte Therapie, vor allem die Prostatektomie zurückgeführt (Tumorregister München 2001, 2006). Nachfolgende Tabelle listet die Überlebensraten der Patienten nach TNM-Stadien auf, die mit Prostatakarzinom im klinischen Tumorregister aus den Diagnosejahrgängen 1978 - 2007 erfasst sind.

Tabelle 1 Überleben für Prostatakarzinom nach TNM-Stadium (Diagnosejahrgänge 1978 – 2007, Tumorzentrum München Datenbankstand 2011).

Jahre	TNM-Kategorie												TNM-Kategorie					
	T1 n=3479		T2 n=10955		T3 n=5850		T4 n=1360		N0 n=14028		N+ n=1541		NX n=4948		M1 n=1615		o.n.A. n=3898	
	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ	beob.	relativ
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	95.2	99.9	98.2	100.9	97.1	100.4	85.7	90.0	98.8	101.4	93.5	96.1	92.3	97.6	78.9	82.9	91.2	96.7
2	90.5	99.8	96.2	101.9	93.1	99.6	70.5	77.7	97.2	102.6	85.0	90.0	84.4	94.3	55.1	60.6	82.7	93.1
3	85.8	99.5	94.0	102.6	88.2	97.8	59.6	68.8	95.4	103.5	76.2	83.2	76.9	90.8	38.2	44.0	73.4	87.8
4	81.1	99.2	91.6	103.2	83.9	96.4	50.3	61.1	93.1	104.2	69.0	77.7	70.1	87.8	26.6	32.1	65.4	83.3
5	76.7	98.9	88.9	103.7	78.8	94.1	44.1	56.2	90.6	104.8	62.7	72.9	63.3	84.2	20.4	25.9	59.0	80.0
6	72.0	98.3	86.0	104.1	74.5	92.6	36.7	49.3	87.7	105.1	57.7	69.5	57.3	81.2	14.5	19.3	53.5	77.4
7	66.9	97.0	82.7	104.1	70.2	90.9	31.5	44.4	84.7	105.4	52.7	65.8	51.5	78.1	10.2	14.3	48.4	74.6
8	60.9	93.7	79.9	104.6	65.4	88.6	27.9	41.2	81.7	105.8	47.8	62.2	45.4	73.5	8.6	12.7	43.2	71.5
9	56.1	91.9	76.6	104.7	61.1	86.7	24.6	38.2	78.4	106.0	43.0	58.0	40.4	70.2	6.9	10.8	39.0	69.0
10	51.0	89.0	72.5	103.7	58.1	86.4	19.0	31.2	75.0	106.0	38.4	54.2	34.9	65.3	5.3	8.7	34.5	65.4

Derzeit werden überwiegend Prostatakarzinome in früheren Tumorstadien (T1-2 66,6 %), mit PSA-Werten < 10 ng/ml (58,2 %) bzw. einer eher günstigeren bis moderaten Differenzierung (Gleason < 7: 81,7 %) diagnostiziert, so aktualisierte Auswertungen des Tumorregisters München (Stand 2010).

In einer Auswertung der US-amerikanischen SEER-Registerdaten zu Patienten mit neu diagnostizierten Prostatakarzinomen (T1c-T2b N0 M0) aus den Jahren 1988 – 2002 ohne definitive Therapie zeigte sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 46 Monaten eine 10-Jahres-Mortalität bei Patienten im Alter < 60 Jahre von 3,7 % bzw. > 60 Jahre von 8,7 % (Tward et al. 2006).

Auswertungen der randomisierten Phase-III-SPCG4-Studie zur „Watchful Waiting“-Strategie bei Patienten mit Prostatakarzinomen (T0/1b-2, PSA < 50 ng/ml; davon 12 % T1c-Karzinome) zeigen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Jahren kumulative Inzidenzen für Gesamtmortalität bzw. Prostatakarzinom-spezifische Mortalität von 52,7 % bzw. 20,7 % im Gesamtkollektiv und 44,6 % bzw. 11,0 % im Niedrigrisiko-Kollektiv (Bill-Axelsson et al. 2011).

B-2.1.1 Krankheitsbild des Prostatakarzinoms

Die Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt anhand nachfolgender, prognostisch relevanter Parameter.

B-2.1.2 Histologie

Ca. 95 % aller Prostatakarzinome sind Adenokarzinome. Die restlichen 5 % verteilen sich auf undifferenzierte Karzinome oder andere Karzinome wie das muzinöse Adenokarzinom, das adenoid-zystische Karzinom, das papillär-duktale Karzinom, die Karzinoide, das Transitionalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom.

B-2.1.3 Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

B-2.1.3.1 Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002

Um die Stadien der Ausbreitung des Prostatakarzinoms zu beschreiben, sind unterschiedliche Klassifikationssysteme entwickelt worden. Die TNM-Klassifikation beschreibt mit T (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors, mit N (Nodus) das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und mit M (Metastase) die Existenz von Fernmetastasen. Durch Hinzufügen von Zahlen wird die Ausdehnung des malignen Prozesses angegeben.

Tabelle 2 TNM-Klassifikation

T-Stadium	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Inzidentelles Prostatakarzinom (transurethrales Resektat, Adenomenukleation), 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 in einem oder beiden Prostatalappen, der weder palpatorisch noch in der Bildgebung auffällig geworden ist.
T2	Organbegrenzttes Prostatakarzinom
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Kapselüberschreitendes Prostatakarzinom
T3a	Extrakapsuläres Wachstum (ein- oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen, die bei T3 nicht genannt sind, z. B. Blasenhal und (oder) externen Sphinkter und (oder) Rektum und (oder) Levatormuskel und (oder) ist an der Beckenwand fixiert.
N-Stadium	
NX	Beurteilung der regionären Lymphknoten nicht möglich
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M-Stadium	
MX	Beurteilung von Fernmetastasen nicht möglich
M0	Fernmetastasen nicht vorhanden
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht-regionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Lokalisation

B-2.1.3.2 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung sind Klassifikationen gemäß Union international contre le cancer (UICC), American Joint Committee on Cancer (AJCC) sowie Whitmore-Jewett konsentiert. Die überarbeitete AJCC-Stadieneinteilung (7. Ausgabe 2009) berücksichtigt zusätzlich den Gleason-Score und initialen PSA-Wert. Es können folgende Prognosegruppen gebildet werden (www.cancerstaging.org; aufgenommen in Heidenreich et al. 2011).

Tabelle 3: Stadien-/Prognoseeinteilung nach AJCC (7. Ausgabe 2009)

Gruppe	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2	N0	M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a	N0	M0	PSA < 20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	jedes PSA	Jeder Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥ 20	Jeder Gleason
	T1-2	N0	M0	Jedes PSA	Gleason ≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
IV	T4	N0	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
	Jedes T	N1	M0	Jedes PSA	Jeder Gleason
	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes PSA	Jeder Gleason

Anmerkung: wenn entweder PSA oder Gleason nicht verfügbar ist, erfolgt Zuordnung nach cT-Kategorie und entweder PSA oder Gleason; wenn weder PSA noch Gleason verfügbar sind, erfolgt Zuordnung nach Stadium.

B-2.1.4 Bewertung des Differenzierungsgrades (Grading)

Unter Grading versteht man die Einteilung des Tumors auf Grund seines Malignitätsgrades, der vom Differenzierungsgrad des Tumors abhängt.

Um diesen zu beurteilen, sind verschiedene Klassifikationssysteme verfügbar, so die Bewertung von Grading nach WHO, zytologischem bzw. histologischem Grading nach pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom (DGU) bzw. die Anwendung des Gleason-Scores. Eine zwischenzeitlich erfolgte Weiterentwicklung des Gleason-Scores von Epstein et al. 2005 und 2010 ist in der nachfolgenden Tabelle noch nicht berücksichtigt, da zum Zeitpunkt der Publikation diese Neufassung noch nicht erfolgt war.

Tabelle 4 Zusammenhang zwischen Gleason-Score und Grading durch pathologisch-urologischen Arbeitskreis mit der WHO-Klassifikation des Differenzierungsgrades und Prognose (Helpap et al. 1985)

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	intermediär/ungünstig
8,9	G 3a		Ungünstig
10	G 3b		Ungünstig

Das am häufigsten zum Grading des Prostatakarzinoms verwendete System, welches ebenso in Deutschland empfohlen wird (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) zum Prostatakarzinom, AWMF-Register 043-022OL, Version V1-03, Stand 2011), ist der so genannte Gleason-Score (Gleason 1992). Dieser wurde 2005 überarbeitet (modifizierter Gleason-Score; vgl. Epstein et al. 2005; Helpap et al. 2007; aktualisierte Übersicht in: Epstein 2010). Dabei wird ein Score zwischen 2 und 10 beschrieben. Der Gleason-Score setzt sich aus der Summe der beiden häufigsten mikroskopisch nachweisbaren Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms zusammen. Die Tumorfoci müssen mindestens 5 % der Fläche des Stanzzylinders einnehmen, um berücksichtigt zu werden (Ausnahme hochgradig entdifferenzierte Veränderungen auch bei < 5 %). Die Bestimmung ist nur an stanzbiotisch gewonnenem Material oder an einem Prostataektomiepräparat möglich, nicht aber zytologisch. Morphologische Kriterien führen zur Punktvergabe.

Tabelle 5 Punktvergabe nach histologischem Muster (Helpap et al. 2007)

1	umschriebener Tumorknoten von dicht gepackten, aber scharf begrenzten, mittelgroßen Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Muster 3)
2	ähnlich wie Muster 1, noch weitgehend umschriebene, z. T. nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr ganz so uniform wie in Muster 1
3	diskrete Drüseneinheiten, kleinere Drüsen als in Muster 1 und 2, Tumordinfiltrate zwischen nicht-neoplastischen Drüsen. Deutliche Variation in Größe und Form, mitunter umschriebene, kleine kribriiforme Tumorknoten
4	fusionierte mikroacinäre Drüsen, wenig differenzierte Drüsen mit schwach ausgebildeten Drüsenlichtungen. Hellzelliges, fast hypernephroides Muster, daneben auch große kribriiforme und papilläre Drüsen mit unscharfen Grenzen
5	keine klaren Drüsenformationen, stattdessen solide Epithelstränge oder Komplexe mit zentralen Nekrosen (entsprechend einem Komedokarzinom), umgeben von papillären, kribriiformen oder soliden Tumormassen (polymorphe Einzelzellen inmitten hyaliniertem Stroma)

Tabelle 6 Berechnung der Gesamtpunktzahl (Gleason Score)

Einheitlich strukturierte Tumoren
Liegt nur ein Wachstumsmuster vor, werden die vergebenen Punkte nach obiger Tabelle verdoppelt.
Unterschiedlich strukturierte Tumoren
Es werden Punkte für den überwiegenden Anteil (sog. primäres Grading) und Punkte für den Anteil, der die zweitgrößte Komponente bildet (sog. sekundäres Grading) vergeben. Wenn bei Stanzbiopsien mehr als 2 unterschiedliche histologische Formationen vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit dem ungünstigsten Punktwert benutzt.

Die Beurteilung erfolgt durch eine Gesamtpunktzahl (sog. Gleason-Score).

In vergleichenden Grading-Studien mit dem originären bzw. modifizierten Gleason-Score zeigt sich eine Verschiebung der häufigsten Scorewerte von $3 + 3 = 6$ nach $3 + 4 = 7$ a (Hel-pap et al. 2007).

Der Differenzierungsgrad des Tumors ist prognostisch relevant; als prognostisch günstig gelten Gleason-Scores <7 , als intermediär bzw. ungünstig gelten Gleason-Score von 7 bzw. > 7 .

B-2.1.4.1 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (im folgenden PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease. PSA wird nahezu ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet. Somit ist das PSA organ-, nicht aber karzinomspezifisch. Die physiologische Bedeutung des PSA liegt in der Verflüssigung des Seminalplasmas und damit einer Motilitätssteigerung der darin befindlichen Spermien.

PSA wird nicht nur von der erkrankten Prostata gebildet. Auch die unveränderte Prostata bildet in geringen Mengen PSA. Gesichert ist, dass Prostatabiopsien und entzündliche Veränderungen wie z. B. Prostatitiden den PSA-Serumwert erhöhen. Auch benigne Prostataveränderungen (benigne Prostatahyperplasie) führen zur Erhöhung des PSA im Serum.

Eine Erstbeschreibung des PSA erfolgte in 1971 (Hara et al. 1971); die erste Isolation gelang Wang et al. 1979. Seit der Einführung der Anwendung von PSA-Screening-Tests im Jahre 1986 hat sich die Serum-PSA-Wert-Bestimmung als wichtige Untersuchungsmethode neben der digital-rektalen Untersuchung (DRU) etabliert. Seit Mitte der 1980er Jahre erhöhte sich die Zahl der neu entdeckten lokalisierten Karzinome und günstigeren Stadien (vgl. unter B-2.1: klinisch-epidemiologische Daten des Tumorzentrums München).

Für die PSA-Bestimmung im Serum sind verschiedene kommerzielle Testkits verfügbar; eine international einheitliche Standardisierung existiert nicht. Für die Annahme eines Normalbereichs sind die jeweils für das Messsystem relevanten Referenzwerte anzuwenden.

Bis heute gibt es keinen allgemein akzeptierten unteren PSA Cut-off Wert, der gesichert das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms ausschließt. Das Risiko des Vorliegens eines Karzinoms steigt mit der Höhe des PSA-Werts im Serum. Thompson et al. (2004) fanden im Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), an der fast 19.000 Männer ab dem Alter von 55 Jahren teilnahmen, in einem Subkollektiv von 2.950 Männern im Placeboarm mit PSA-Werten < 4,0 ng/ml und unauffälliger digital-rektalen Untersuchung eine Karzinominzidenz von 15,2 % (entsprechend 9,4 % bei PSA \leq 2 ng/ml bzw. 13,4 % bei PSA \leq 3 ng/ml).

Die Indikation zur Prostatabiopsie wird heute anhand verifizierter Ergebnisse des PSA-Tests, des PSA-Verlaufes und der DRU gestellt.

B-2.2 Prognosefaktoren

Im Hinblick auf die Prognose hat das histologische Grading des Prostatakarzinoms und der hierfür herangezogene Gleason-Score maßgebliche Bedeutung. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass nach Validierungsstudien anhand von Gewebeproben nach Prostatektomie der über eine herkömmliche Sextantenbiopsie gewonnene Gleason-Score den Malignitätsgrad der tatsächlichen Tumorausbreitung unterschätzt. Um eine höhere Verlässlichkeit in Bezug auf das tatsächlich vorliegende Tumorstadium und den ermittelten Gleason-Score zu erreichen, ist in der Regel eine Stanzbiopsie mit 10 - 12 Stanzzyllindern angezeigt.

Auf der Basis gepoolter Daten von 828 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aus 6 nicht-randomisierten Studien, die einer Strategie des abwartenden Beobachtens (verzögert einsetzende Hormontherapie, ohne Strahlentherapie oder Prostatektomie) in den Jahren 1988 – 1992 zugeführt worden waren, lassen sich Zusammenhänge zwischen dem Grading des Karzinoms und dem krankheitsfreien- bzw. metastasenfrien Überleben der Patienten ableiten, s. Tabelle 4 (Chodak et al. 1994).

Tabelle 7 Krankheitsspezifisches und metastasenfries Überleben nach abwartender Beobachtung bei lokal begrenztem Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Grading

Grad	Prozent von Patienten (95 % Konfidenzintervall)	
	5 Jahre	10 Jahre
Krankheitsspezifisches Überleben		
Grad 1	98 (96 - 99)	87 (81 - 91)
Grad 2	97 (93 - 98)	87 (80 - 92)
Grad 3	67 (51 - 79)	34 (19 - 50)
Metastasenfries Überleben		
Grad 1	93 (90 - 95)	81 (75 - 86)
Grad 2	84 (79 - 89)	58 (49 - 66)
Grad 3	51 (36 - 64)	26 (13 - 41)

Deutlich wurde, dass mittel- bis langfristig günstige Krankheitsverläufe nur bei Patienten mit hohem (G1) oder intermediären (G2), allerdings nicht bei schlechtem (G3) Differenzierungsgrad des Karzinoms zu erwarten sind. Als relevante prognostische Faktoren im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben der Patienten konnten neben dem Vorhandensein der G3-Histologie (Risikofaktor 10,04) u. a. ein Alter unter 60 Jahre (Risikofaktor 0,32) ermittelt werden.

Aus den Untersuchungen von Albertsen et al. 1998 mit Reevaluation von Prostatabiopsien und klinischen Verläufen bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Alter von 55 – 74 Jahren und konservativer Therapie ließen sich die Risiken der 15-Jahres-Mortalität in Korrelation zum Gleason-Score näher abschätzen, s. Tabelle 5.

Tabelle 8 Mortalitätsrisiko nach 15 Jahren bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Alter von 55 - 74 Jahren in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Gleason-Score	Risiko des Krebstodes	Krebsspezifische Mortalität
2 - 4	4 - 7 %	8 %
5	6 - 11 %	14 %
6	18 - 30 %	44 %
7	42 - 70 %	76 %
8 - 10	60 - 87 %	93 %

Retrospektive Auswertungen zu US-amerikanischen Medicare-Patienten aus dem SEER-Register mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Stadium T1/T2 und Alter ≥ 65 Jahre, die von 1992 bis 2002 konservativ (ohne Chirurgie oder Strahlentherapie innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose) behandelt worden waren, zeigen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,3 Jahren bei gut differenzierten, intermediär bzw. schlecht differenzierten Tumoren eine 10-Jahres-Prostatakarzinom-spezifische Mortalität von 8,3 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 4,2 % - 12,8 %), 9,1 % (95 % KI: 8,3 % - 10,1 %) und 25,6 % (95 % KI: 23,7 % - 28,3 %) (Lu-Yao et al. 2009). Das 10-Jahres-Sterberisiko wegen anderer Ursachen liegt für diese Gruppen zum Vergleich bei 59,8 %, 57,2 % bzw. 56,5 %. Im Vergleich zu früheren Kohorten vor 1992 ergaben sich hier deutliche Verbesserungen der Prostatakarzinom-spezifischen Überlebensraten, möglicherweise bedingt durch die Vorverlagerung der Diagnose, PSA-Testung, Verschiebung zu günstigeren Histologien bzw. durch Therapieverbesserungen (Lu-Yao et al. 2009).

Neben Tumorstadium, Grading bzw. Gleason-Score ist der PSA-Wert der wichtigste Prognosefaktor. Mit steigendem Gleason-Score und PSA-Wert erhöht sich das Risiko für extrakapsuläres Wachstum, Samenblasenbefall oder Befall pelviner Lymphknoten. Bildgebende Verfahren (transrektaler Ultraschall, Computer- bzw. Magnetresonanztomographie) sind für die Prognoseabschätzung unterlegen. Ein extrakapsuläres Wachstum oder Lymphknotenbefall kann mit diesen Verfahren nicht sicher ausgeschlossen werden. Daher kann das klinische Tumorstadium zu einer Stadienunterschätzung führen.

Um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer organbegrenzten Erkrankung, des Kapsel-durchbruchs, des Samenblasen- oder Lymphknotenbefalls vorherzusagen, werden als Nomogramme die sog. Partin-Tabellen benutzt (Partin et al. 1997): Sie setzen die Parameter PSA-Wert, Gleason-Summe und T-Stadium in Beziehung. So liegt z. B. die Wahrscheinlichkeit für eine organbegrenzte Prostatakarzinomerkrankung bei PSA-Werten < 2,5 ng/ml bzw. 6,1 – 10 ng/ml: bei T1c: Gleason 2 – 4 bei 95 % bzw. 87 %, Gleason 5 – 6 bei 90 % bzw. 75 %, bei T2c: Gleason 2 – 4 bei 86 % bzw. 67 % und Gleason 5 – 6 bei 73 % bzw. 46 %.

Die Tumore können auf der Grundlage der Prognosefaktoren in Prognosegruppen eingeteilt werden, nach D'Amico et al. 1998, in:

- Günstige Prognose: PSA < 10 ng/ml; Gleason-Summe ≤ 6; klinisches Stadium ≤ T2a
- Intermediäre Prognose: PSA ≥ 10 ng/ml < 20 ng/ml; Gleason-Summe = 7; T2b
- Ungünstige Prognose: PSA > 20 ng/ml; Gleason-Summe ≥ 8; > T2b

Diese Einteilung in Prognosegruppen soll die Vergleichbarkeit der behandelten Patienten verbessern und die Entscheidungsfindung für die optimale Therapie erleichtern.

B-2.3 Früherkennung, Symptomatik und Diagnostik

B-2.3.1 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Der Stellenwert des PSA-Screenings als Früherkennungsmaßnahme wird in vielen Fachgruppen diskutiert. Basis hierfür bilden die mittlerweile publizierten Studien (vgl. Auswertungen der European Randomized Study of Screening für Prostate Cancer (ERSPC) in Schröder et al. 2009 bzw. der Göteborg-Studie in Hugosson et al. 2010), die die prostatakarzinomspezifische Mortalität nach PSA-Screening gegenüber einem Kollektiv ohne systematisches PSA-Screening untersuchten.

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie empfiehlt eine sorgfältige Aufklärung über Nutzen und Risiken vor Durchführung einer PSA-Früherkennungsuntersuchung (Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms, AWMF-Register Nr. 043-022OL, Version 1.03 - März 2011). Empfohlen werden PSA-Bestimmung und digital-rektale Untersuchung für Patienten, die eine Früherkennungsuntersuchung wünschen.

B-2.3.2 Symptomatik des Prostatakarzinoms

Die Symptomatik des Prostatakarzinoms variiert in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Tumors. Im Frühstadium verursacht das Prostatakarzinom in der Regel keine Beschwerden. Bei lokal fortgeschrittenem Wachstum können Blasenentleerungsstörungen auftreten. Im weiteren Verlauf zeigen sich häufig Impotenz, (Mikro- und/oder Makro-)Hämaturie oder Hämospemie. Bei Metastasierung treten außerdem häufig Knochen- oder Beckenschmerzen auf.

B-2.3.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Zur Feststellung des lokalen Tumorstadiums T (Primärtumor) sind eine DRU und eine systematische Biopsie notwendig. Der transrektale Ultraschall (TRUS), die abdominelle Sonographie und evtl. ein Ausscheidungsurogramm können fallweise das lokale Tumorstaging unterstützen. Zum Ausschluss einer Metastasierung (M) eignen sich eine Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Knochenszintigraphie und ein CT oder MRT des Abdomens und des kleinen Beckens. Dabei liefern letztgenannte Untersuchungen Informationen über den Lymphknotenstatus (N). Bei Patienten mit einem histologisch gesichertem Prostatakarzinom ist bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml ein Knochenszintigramm bzw. bei PSA-Werten > 20 ng/ml ein CT oder MRT des kleinen Beckens angezeigt (Miller et al. 1999).

B-2.4 Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Die Behandlung des Prostatakarzinoms erfolgt in Abhängigkeit vom klinischen Stadium unter Berücksichtigung von Tumorkriterien (TNM), Hormonsensitivität des Karzinoms, Alter, Komorbidität und Patientenkonstitution

Hinsichtlich der Therapieverfahren können kurative und nicht-kurative unterschieden werden. Unterschieden wird, ob ein lokal begrenztes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom vorliegt. Ein kurativer Therapieansatz erscheint nur für das Prostatakarzinom ohne Fernmetastasierung Erfolg versprechend.

Das Prostatakarzinom gilt bis zum Tumorstadium T2cN0M0 als lokal begrenzt. Als lokale Behandlungsverfahren sind die radikale Prostatovesikulektomie, die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie zu nennen. In besonderen Konstellationen kann eine „Active Surveillance“-Strategie oder - wenn ein potentiell kuratives Vorgehen nicht mehr angestrebt wird - eine „Watchful Waiting“-Strategie vertretbar sein.

B-2.4.1 Abwartende Therapie

Dank moderner diagnostischer Verfahren ist es heute möglich, Prostatakarzinome lange vor ihrer klinischen Manifestation sicher zu diagnostizieren. Beim Prostatakarzinom handelt es sich in der Regel um einen langsam wachsenden Tumor des meist älteren Mannes, wobei sich die fortgeschrittene, metastasierte Erkrankung oft erst Jahre nach der Diagnosestellung und nur bei einem Teil der Patienten manifestiert.

Diese Feststellung und die Tatsache, dass bei autoptischen Untersuchungen eine große Zahl latenter Karzinome nachgewiesen wurde, die zu Lebzeiten der Untersuchten inapparent waren, begründet die mögliche Empfehlung zu einer abwartenden Strategie im Sinne von „Active Surveillance“ mit regelmäßiger Kontrolle der PSA-Werte bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (in Einzelfällen begründet gemäß Empfehlungen der DGU bei T1c-T2, Tumor in ≤ 2 Stenzen, ≤ 50 % Tumor in einer Stanze, Gleason ≤ 6 und PSA ≤ 10 ng/ml (Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms, AWMF-Register Nr. 043-022OL, Version 1.03-März 2011). Bei Unterschreiten der PSA-Verdopplungszeit von 3 Jahren oder Überschreiten einer Entdifferenzierung mit Gleason-Score < 6 wird eine aktive Therapie empfohlen.

Eine abwartende Strategie im Sinne von „Watchful Waiting“ mit Einsatz einer palliativen Therapie (zumeist Hormontherapie) ab symptomatischer Progression der Erkrankung kann angezeigt sein bei Patienten mit einer Lebenserwartung von < 10 – 15 Jahren (aktualisierte Empfehlungen in: Heidenreich et al. 2011). Fast alle Patienten mit geringer Lebenserwartung und nur langsam fortschreitendem Prostatakarzinom versterben dabei nicht an dem Tumor, sondern an anderen Erkrankungen.

Auswertungen der Phase-III SPOG-4-Studie zum Prostatakarzinom zeigten zwar eine signifikante Reduktion der Mortalität zugunsten der Prostatektomie statt „Watchful Waiting“ (Bill-Axelson et al. 2011; vgl. B-2.4.2); allerdings wurden hier nur 12 % T1c-Karzinome untersucht. Aufgrund des Risikos einer potentiellen Übertherapie bei Patienten mit frühen, lokal begrenzten und hochdifferenzierten Tumoren werden künftige Auswertungen der Phase-III-PIVOT-Studie zum Vergleich der radikalen Prostatektomie vs. „Watchful Waiting“ beim Prostatakarzinom (hier zu ¾ T1c-Karzinome) weiter von Interesse sein (Hinweise in Heidenreich et al. 2011).

B-2.4.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie verfolgt einen kurativen Therapieansatz. Sie ist das einzige lokale Therapieverfahren bei Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom, die einen Nutzen im Vergleich zum Watchful-Waiting anhand einer Senkung der Gesamtsterblichkeit und der Prostatakarzinom-bedingten Sterblichkeit durch eine klinische Studie mit Evidenzlevel I zeigen konnte (vgl. erstmalige Publikation zur SPCG4-Studie in Bill-Axelson et al. 2005; zuletzt in Bill-Axelson et al. 2011).

Die erste partielle Prostatektomie wurde 1867 von dem Chirurgen Billroth durchgeführt. 1889 nahm Czerny die erste totale Prostatektomie vor. Seitdem hat das Operationsverfahren viele Modifikationen erfahren. Die radikale Prostatektomie beinhaltet die vollständige Entfernung der Prostata und der anhängenden Samenblasen (Prostatovesikulektomie) sowie eine Durchtrennung der Samenleiter. Bei dem in Deutschland in ca. 60 % der Fälle vorgenommenen retropubischen Zugang (entwickelt in 1947 von Millin) wird häufig gleichzeitig eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Unter Verwendung des perinealen Zuganges kann, ggf. zweizeitig, ein laparoskopischer Zusatzeingriff zur pelvinalen Lymphadenektomie durchgeführt werden. Als innovative, weiter zu evaluierende Techniken gelten die laparoskopische bzw. Roboter-gestützte, radikale Prostatektomie.

Die Inzidenzen von Komplikationen des radikal chirurgischen Vorgehens liegen nach Heidenreich et al. (2011) bei:

- perioperativer Tod: 0,0 - 2,1 %,
- schwerwiegende Blutung: 1,0 - 11,5 %,
- rektale Verletzung: 0,0 - 5,4 %,
- tiefe Venenthrombose: 0,0 - 8,3 %,
- Lungenembolie: 0,8 - 7,7 %,
- Lymphozele: 1,0 - 3,0 %,
- Urinleck, Fisteln: 0,3 - 15,4 %,
- leichte Belastungsinkontinenz: 4,0 - 50,0 %,

- schwere Belastungsinkontinenz: 0,0 - 15,4 %,
- Impotenz: 29,0 - 100 %,
- Blasenhalsostruktion: 0,5 - 14,6 %,
- Harnleiterobstruktion: 0,0 - 0,7 %,
- Harnröhrenstriktur: 2,0 - 9,0 %.

Aktualisierte Auswertungen der Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) zum Vergleich der radikalen Prostatektomie (RP) mit einer palliativen „Watchfull Waiting“ (WW)-Strategie bei Patienten (Alter < 75 Jahre; n = 695) mit Prostatakarzinomen (T0/1b-2, PSA < 50 ng/ml; davon 12 % T1c-Karzinome) zeigen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Jahren folgende Ergebnisse (Bill-Axelson et al. 2011):

Tabelle 9: Ergebnisse der SPCG-4 zum Vergleich der RP mit einer palliativen WW-Strategie bei Patienten mit Prostatakarzinomen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Jahren

Endpunkt	Kumulative Inzidenz RP <i>Prozent (95-% KI)</i>	Kumulative Inzidenz WW <i>Prozent (95-% KI)</i>	Absolute Risiko-reduktion durch RP <i>Prozentpunkte (95-% KI)</i>	Relatives Risiko durch RP <i>(95-% KI)</i>	P-Wert
Tod jeglicher Ursache					
Alle	46,1 (40,8 – 52,0)	52,7 (47,4 – 58,6)	6,6 (-1,3 – 14,5)	0,75 (0,61 – 0,92)	0,007
Niedrig-Risiko	31,4 (23,9 – 41,3)	44,6 (36,6 – 54,4)	13,2 (0,9 – 25,5)	0,62 (0,42 – 0,92)	0,02
Tod durch Prostatakarzinom					
Alle	14,6 (11,2 – 19,1)	20,7 (16,7 – 25,6)	6,1 (0,2 – 12,0)	0,62 (0,44 – 0,87)	0,01
Niedrig-Risiko	6,8 (3,5 – 13,5)	11,0 (6,8 – 17,8)	4,2 (-2,9 – 11,2)	0,53 (0,24 – 1,14)	0,14
Fernmetastasen					
Alle	21,7 (17,6 – 26,7)	33,4 (28,6 – 39,0)	11,7 (4,8 – 18,6)	0,59 (0,45 – 0,79)	< 0,001
Niedrig-Risiko	9,9 (5,8 – 17,1)	21,4 (15,4 – 29,6)	11,4 (2,6 – 20,2)	0,43 (0,23 – 0,79)	0,008

Subgruppenauswertungen zu Alterskohorten der unter 65-Jährigen bestätigen günstigere Ergebnisse zugunsten der RP gegenüber WW signifikant im Gesamtkollektiv bezüglich der Gesamtmortalität, der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität und der Fernmetastasenrate, sowie im Subkollektiv der Niedrigrisikopatienten < 65 Jahre bezüglich der Gesamtmortalität und der Fernmetastasenraten (hier nicht-signifikante Ergebnisse bezüglich der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität). In den Subkollektiven der Patienten > 65 Jahre waren die Ergebnisunterschiede nicht signifikant (Bill-Axelson et al. 2011).

B-2.4.3 Perkutane Strahlentherapie (EBRT, 3D-CRT, IMRT)

Die konventionelle perkutane Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) zeigte in 26 retrospektiven Untersuchungen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom langfristige biochemische Krankheitskontrollen im Sinne einer wirksamen Behandlungsmethode (Nilsson et al. 2004).

Die ProtecT-Studie ist bis dato die einzige Phase-III-Studie, die zur vergleichenden Prüfung der Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie, der perkutanen Strahlentherapie und einer kontrollierten „Active Surveillance“-Strategie im Hinblick auf das Langzeitüberleben beim lokal begrenzten Prostatakarzinom initiiert wurde (www.controlled-trials.com; IS-RCTN20141297, NCT00632983; Studienbeginn 2001; Studienende 2015).

Bei der konventionellen EBRT werden den Patienten im Regelfall Gesamtdosen von 70 bis 72 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2,0 Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche appliziert. Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann eine Dosissteigerung über 70 Gy die biochemischen Kontrollraten verbessern (Kuban et al. 2008, Zietman et al. 2008; Viani et al. 2009); der Nachweis der Überlebensverbesserung ist diesbezüglich noch ausstehend. Die dosisbedingten Nebenwirkungen sind zu berücksichtigen.

Konformale externe Strahlentherapie (dreidimensional konformal, 3D-CRT): Bei der konformalen Technik erfolgt die Bestrahlung über mehrere isozentrische Stehfelder. In zwei randomisierten Studien wurde untersucht, ob die 3D-CRT gegenüber der EBRT bei gleicher Strahlendosis Vorteile bei der Verträglichkeit aufweist. Dearnaley et al. (1999) verglichen bei jeweils etwa 100 Patienten der Tumorstadien T1 – T4 (ca. 45 % mit T1 oder T2) eine 3D-CRT mit einer EBRT (Strahlendosis jeweils 64 Gy). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,6 Jahren zeigten sich bei vergleichbaren Wirksamkeitsparametern Vorteile zugunsten der 3D-CRT bei rektalen, nicht aber bei Blasen Nebenwirkungen.

Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) ist eine Weiterentwicklung der konformalen Radiotherapie, wobei von ihr eine bessere Erfassung des Zielvolumens und eine Schonung des Normalgewebes erwartet werden. Retrospektive Studien und Fallserien, in denen die IMRT meist der 3D-CRT gegenübergestellt wurde, legen eine teils bessere Verträglichkeit mit insbesondere weniger rektalen Spät-Nebenwirkungen nahe. Genauere Aussagen – auch zur Langzeitprognose/-verträglichkeit – sind mangels fehlender Daten noch nicht möglich.

Zusammenfassend machen die Studien zur EBRT und 3D-CRT jedoch deutlich, dass die 3D-CRT gegenüber der EBRT signifikante Vorteile in der Verträglichkeit, beispielsweise bei späten rektalen Nebenwirkungen, aufweist. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise, dass höhere 3D-CRT-Strahlendosen eine etwas bessere Wirksamkeit entfalten, insbesondere bei Vorliegen ungünstigerer Risikofaktoren, wie z. B. PSA > 10 ng/ml. Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist laut der aktuellen S3-Leitlinie der DGU eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

In der Leitlinie der European Association of Urology 2011 wird für die Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1a-T2a N0 M0, Gleason ≤ 6 und PSA < 10 (niedriges Risiko) eine perkutane Strahlendosis von ≥ 74 Gy empfohlen (Heidenreich et al. 2011).

B-2.4.4 Interstitielle Strahlentherapie (LDR-Brachytherapie)

B-2.4.4.1 Geschichte

Die erste medizinische Dokumentation über den Einsatz der Brachytherapie an der Prostata stammt aus dem Jahr 1911 von Pasteau, erste Vorstellungen des Verfahrens vor der wissenschaftlichen Fachwelt erfolgten 1913. Die erste interstitielle Applikation von Radium wurde durch Barringer im Memorial Hospital in New York im Jahr 1915 vorgenommen: Die anfänglichen Entwicklungen erlebten eine Renaissance in den 50er Jahren durch die Einführung kolloidalen Golds (^{198}Au) durch Flocks et al. (1952). Aber auch unter Verwendung von kolloidalem Gold erwies sich die Ungenauigkeit der Implantation der Seeds als limitierender Faktor für die Weiterverbreitung der Methode. Die offene Implantationstechnik mit Jod-125 Seeds unter gleichzeitiger Durchführung einer bilateralen pelvinen Lymphadenektomie wurde zu Beginn der 70-er Jahre durch Whitmore und seine Kollegen am Memorial Sloan-Kettering Center verfeinert. Durch die Einführung des transrektalen Ultraschalls der Prostata durch Watanabe im Jahr 1974 und nach Durchführung der ersten transperinealen ultraschallgesteuerten Prostatastanzbiopsien an der Universität in Kopenhagen durch Holm und Gamelgaard gelang es dieser dänischen Medizinergruppe in den frühen 80-er Jahren die ersten sonographisch kontrollierten Jod-125 Seedimplantationen durchzuführen. Der technische Grundstein für die moderne ultraschallgesteuerte, interstitielle Brachytherapie war gelegt.

B-2.4.4.2 Technische Durchführung der interstitiellen Brachytherapie mit Seedimplantation

Die Ausstattung für eine technisch suffizient durchgeführte interstitielle permanente Brachytherapie umfasst (Ash et al., 2000):

1. einen transrektalen Ultraschall (TRUS) mit einem Template und einer Steppereinheit
2. eine Seedplanungssoftware
3. eine Einrichtung, welche für den Umgang mit radioaktivem Material gemäß den Strahlenschutzbestimmungen zugelassen ist
4. eine ausreichende Anzahl von radioaktiven Teilchen (Seeds) entweder aus Jod-125 oder Paladium-103

Das klinische interdisziplinäre Team, welches die Implantation durchführt, setzt sich aus folgenden Disziplinen zusammen:

1. Urologie
2. Radioonkologie
3. Strahlenphysik
4. Anästhesie

Die technische Durchführung der interstitiellen Brachytherapie hat folgenden Ablauf:

1. Präoperativ wird ambulant mittels transrektalen Ultraschalls mit biplanarer Rektalsonde das Prostatavolumen ermittelt. Anhand dieser erhobenen Daten wird die Anzahl der zu applizierenden Seeds anhand von Nomogrammen berechnet. Bei den Seeds handelt es sich um titanummantelte, etwa reiskorngroße radioaktive Strahlungskörper. In einigen Zentren wird die Planung der Implantation an Computertomographien durchgeführt, die präoperativ angefertigt werden (pre-planing).
2. Der Patient wird am Vorabend des Eingriffs mit einer oralen Einzelgabe eines Antibiotikums und der Applikation eines Miniklistiers vorbereitet. Der Patient erhält am Eingriffstag eine Regional- oder Allgemeinanästhesie. Die Lagerung erfolgt in überstreckter Steinschnittlage auf Fußstützen.
3. Die Einlage eines Harnblasenkatheters erfolgt zur Darstellung der Urethra.
4. Eine biplanare Ultraschallsonde wird rektal platziert und justiert. In transversaler Schnittführung werden Ultraschallbilder der Prostata in 5 mm Schritten von basal nach apikal aufgenommen und die Prostata, das Rektum und die Urethra konturiert und gespeichert. Die erhobenen Parameter werden in das Planungsmodul am Computer eingegeben und die Anzahl der Nadeln und Seeds kalkuliert.
5. Die Implantation der Seeds erfolgt unter Ultraschall- oder Röntgenkontrolle. Moderne Planungsverfahren lassen eine dynamische Anpassung der Dosis auch noch im Rahmen der Implantation zu.
6. Zwei bis drei Stunden nach dem Eingriff kann der intraoperativ platzierte Katheter entfernt werden. Nach erfolgter Spontanmiktion kann der Patient entlassen werden. Es erfolgt eine Aufklärung zum Verhalten nach interstitieller Brachytherapie.
7. Vier bis sechs Wochen nach der Implantation erfolgt eine Bestimmung der Postimplantationsdosimetrie meist mittels einer CT-Untersuchung. Dabei wird die gesamte Strahlenaktivität, die Verschreibungsdosis, die D90 (applizierte Dosis auf 90 % der Prostata), das V100 (Volumen der Prostata, das 100 % der Verschreibungsdosis erhält) und die V150 (Volumen der Prostata, das 150 % der Verschreibungsdosis erhält) kalkuliert.

B-2.4.4.3 In Leitlinien empfohlene Indikationen zur LDR-Brachytherapie

Die permanente Implantation von Radioisotopen als interstitielle Monotherapie (LDR-Brachytherapie) kann auf Grund der physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Strahler nur bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen potenziell kurativ eingesetzt werden.

In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (2011) wird in Bezug auf die Indikationsstellung folgende Empfehlung gegeben:

- Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil (Empfehlungsgrad: Statement).

In der Leitlinie der European Organisation for Therapeutic Radiology and Treatment of Cancer (ESTRO), der European Association of Urology (EAU) - Urological Brachytherapy Group - und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wird die interstitielle Brachytherapie als Monotherapie empfohlen für Patienten, die alle nachfolgenden Kriterien erfüllen (Ash et al. 2000):

- Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines lokal organbegrenzten Prostatakarzinoms: T1c – T2a und Gleason-Summe ≤ 6 und PSA-Ausgangswert < 10 ng/ml.
- Geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten signifikanter Nebenwirkungen: IPSS < 8 und Prostata-Volumen < 40 ml und maximaler Harnfluss > 15 ml/s.

Die Empfehlungen der ESTRO/EAU/EORTC zur standardisierten Definition von Ziel- und Volumendosis, den Risikoorganen und den Dosimetrie-Parametern zur Anwendung der LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom sind konsentiert (Salembier et al. 2007; s. u.).

Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) (Heidenreich et al. 2011) fordert für die Durchführung der interstitiellen Brachytherapie mit transperinealer permanenten Seedimplantation als Behandlungsoption folgende Patientenkriterien:

- Klinisches Stadium cT1b-T2a, N0, M0
- Gleason-Score ≤ 6 (in ausreichenden Stichprobenstanzen),
- Initialer PSA-Wert ≤ 10 ng/ml,
- Karzinombefall in ≤ 50 % der Stanzen
- Prostatavolumen ≤ 50 ml,
- IPSS-Wert ≤ 12 .

Kontraindikationen für die LDR-Brachytherapie:

In den Empfehlungen der europäischen Gesellschaften für Strahlentherapie (ESTRO), Urologie (EAU) zusammen mit der EORTC (Ash et al. 2000) werden folgende Kontraindikationen für die permanente Seed-Implantation gesehen:

- Eine Lebenserwartung des Patienten < 5 Jahren.
- Der Nachweis von Metastasen.
- Eine kürzlich durchgeführte transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) mit persistierendem, großem zentralem Defekt.
- Patienten mit Störungen der Gerinnung.
- Eine Größe der Prostata > 50 ccm wegen möglicher Interferenz mit dem Schambeinwinkel.

Bestrahlungsplanung/Verschreibungsdosis

Bei der interstitiellen Brachytherapie werden folgende Empfehlungen zur Bestrahlungsplanung gegeben (Salembier et al., 2007):

- Einer Verschreibungsdosis von 145 Gy für die I-125 und 115-125 Gy für die Pd-103 Monotherapie.
- Einer Verschreibungsdosis von 95-100 Gy für I-125 und 90-100 Gy für Pd-103 in der Kombination mit 50 Gy EBRT*.
- Die V100 (Zielvolumen, das die Verschreibungsdosis erhält) sollte > 95 % sein.
- Die D90 (Dosis, die 90 % des Zielvolumens abdeckt) sollte deshalb > 100 % der Verschreibungsdosis sein.
- Die Fläche des Rektums, die mit 145 Gy bestrahlt wird sollte unter 2 ccm sein. Mehr als 200 Gy sollten nur auf eine Fläche von < 0,1 ccm des Rektums appliziert werden.
- Die prostatistische Urethra sollte in nicht mehr als 10 % der Fläche mit 150 % der Verschreibungsdosis bestrahlt werden. Nicht mehr als 30 % der urethralen Fläche sollten mit 130 % der Verschreibungsdosis bestrahlt werden.

(* Der Bewertungsauftrag des G-BA zur Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom beschränkt sich auf die Anwendung der Methode als Monotherapie und bezieht die Kombination mit externer Radiatio nicht mit ein).

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Für die sektorenübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens wird im Folgenden auf die bereits zuvor durch eine AG des Gemeinsamen Bundesausschusses und das IQWiG erstellten Dokumente zurückgegriffen (vgl. Zusammenfassende Dokumentation des G-BA zum Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V vom 17.12.2009⁴ und Abschlussbericht des IQWiG vom 17.01.2007⁵), da das Beratungsverfahren zur gleichen Fragestellung für den vertragsärztlichen Bereich zu einem Beschluss des G-BA vom 17.12.2009 führte. Für das sich anschließende Beratungsverfahren für den stationären Sektor wurde die zuvor bereits festgestellte Sachlage aufgrund der seit dem Beschluss vergangenen Zeit durch eine Update-Recherche des IQWiG in Form eines Rapid Reports (vgl. Rapid Report des IQWiG vom 13.12.2010⁶) um die in der Zwischenzeit veröffentlichten Publikationen ergänzt („Update-Recherche 2010 (IQWiG)“).

Vor Abschluss der Beratungen hat die AG Brachytherapie Anfang Dezember 2012 eine (weitere) Update-Recherche durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt („Update-Recherche 2012 (G-BA)“).

Die Update-Recherche 2010 (IQWiG) und die Update-Recherche 2012 (G-BA) stellen eine weitere Grundlage für die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens dar.

B-3.1 Relevante Studien (aus den IQWiG-Berichten)

Studien im Bericht des IQWiG vom 17.01.2007

In der Recherche für den ursprünglichen Bericht des IQWiG wurden publizierte Studien berücksichtigt, wenn sie Ergebnisse zu den folgenden patientenrelevanten Endpunkten erwarten ließen:

- (1) Gesamtüberleben (einschließlich krankheitsspezifisches Überleben)
- (2) krankheitsfreies Überleben
- (3) (Surrogat: PSA-basiertes rezidivfreies Überleben)
- (4) krankheitsbedingte Beschwerden
- (5) unerwünschte Therapienebenwirkungen und -komplikationen wie beispielsweise Impotenz und Harninkontinenz
- (6) gesundheitsbezogene Lebensqualität
- (7) Krankenhausaufenthalte beziehungsweise Dauer von Krankenhausaufenthalten
- (8) Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

⁴ vgl. www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf, Zugriff am 08.03.2011

⁵ vgl. www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf, Zugriff am 08.03.2011

⁶ www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf, Zugriff am 27.04.2010

(9) Häufigkeit erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion, Enddarmfunktion

Anhand dieser Endpunkte konnten insgesamt 11 publizierte Studien für die Auswertung des IQWiG herangezogen werden, die einen Vergleich der interstitiellen Brachytherapie mit weiteren Behandlungsalternativen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom ermöglichen.⁷ Vier der 11 Studien wurden durch das IQWiG als prospektiv beschrieben, randomisierte klinische Studien lagen nicht vor. Es fand sich keine Studie, die einen Vergleich zwischen der Brachytherapie und einem kontrollierten Zuwarten untersuchte. Als Kontrolltherapien wurden die radikale Prostatektomie und die externe Strahlenbehandlung untersucht.

Die Qualität der einbezogenen Studien war laut IQWiG insgesamt mit Mängeln behaftet, in sechs Fällen sei sie so stark eingeschränkt, dass die Aussagen ohne diese Mängel auch anders hätten lauten können.

Studien im Rapid Report des IQWiG vom 13.12.2010

Das IQWiG hat im Auftrag des G-BA im Jahr 2010 eine Updaterecherche der veröffentlichten Literatur durchgeführt und Ergebnisse in einem Rapid-Report zusammengefasst. Dabei wurden die gleichen patientenrelevanten Endpunkte analysiert wie schon zuvor für den ersten Bericht des Instituts. Über die Suche nach randomisierten kontrollierten Studien hinaus wurden durch das IQWiG dabei zusätzlich auch nicht randomisierte Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Auswertung einbezogen.

Insgesamt konnten durch das IQWiG auf diese Weise 20 weitere Studien identifiziert werden, die in die Auswertung zusätzlich zu den bereits im ersten Bericht beschriebenen 11 Studien einbezogen wurden. Es handelte sich dabei um die erste publizierte randomisierte kontrollierte Studie und 19 nicht-randomisierte Studien.⁸

Im Ergebnis konnten aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials weder durch die randomisierte klinische Studie (Giberti et al. 2009) noch durch die übrigen nicht-randomisierten Studien Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit durch das IQWiG als gegeben angesehen werden. Weiterhin wurden allerdings Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie im Bereich der krankheitsbezogenen Lebensqualität und der Einschränkung von Organfunktionen durch das IQWiG festgestellt. Neu waren dagegen die aus drei nicht-randomisierten Studien erhaltenen Hinweise auf einen Nachteil der Brachytherapie im Hinblick auf eine mögliche strahlenbedingte urogenitale Toxizität und die aus einer Studie berichtete Erhöhung für das Risiko einer Harnröhrenstriktur.

⁷ Eine Übersicht über die 11 Studien findet sich im Anhang unter B-7.2.5.1.

⁸ Eine Übersicht über die 20 Studien findet sich im Anhang unter B-7.2.5.2.

B-3.2 Zusammenfassende Bewertung der IQWiG-Berichte

IQWiG-Abschlussbericht, Seite 96 (Fazit):

„Für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gibt es im Vergleich zur Prostatektomie aus (nicht randomisierten) Beobachtungsstudien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie finden sich in diesen Studien Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie bezüglich der Enddarmfunktion.

Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden liegen keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor.

Damit reichen die möglichen Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Organfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Nutzenbeleg allein für einen Einsatz dieses Therapieverfahrens nicht aus, da ein möglicher Schaden bezogen auf das Überleben und krankheitsbedingte Beschwerden nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Wir empfehlen dringend die Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen zu definieren.“

IQWiG- Rapid Report, Seite 99 (Fazit):

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

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

B-3.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

Vorbemerkung:

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Juni 2006 und im Rapid Report bis 14. Juni 2010. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherchen wurde vor Abschluss der Beratungen eine weitere Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung auf Grundlage des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherche in Anlehnung an die vom IQWiG verwendete Suchstrategie für einen Zeitraum von Mai 2010 bis 3. Dezember 2012 durch. Die Ergebnisse der Auswertung der „Update-Recherche 2012 (G-BA)“ sind in Kapitel B-3.5 dokumentiert.

Zu den folgenden Abschnitten konnte in den Gremien des G-BA teilweise kein Konsens zwischen den verschiedenen Beteiligten erreicht werden. Die unterschiedlichen Positionen werden daher jeweils getrennt dargestellt.

Position 1 (GKV-SV und KBV):

Eine Bewertung und Kommentierung der vom IQWiG im ersten Bericht vom 17.01.2007 dargestellten Ergebnisse zu den einzelnen untersuchten Endpunkten findet sich detailliert in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA zum Beratungsverfahren im vertragsärztlichen Bereich und kann dort im Kapitel 5, Seite B-21 ff. nachgelesen werden⁹.

Die Aussagen umfassen sämtliche vom IQWiG betrachteten Endpunkte (z.B. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, krankheitsbedingte Beschwerden, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktion und Symptome und andere).

Im Ergebnis konnte im G-BA bereits zum ersten Bericht des IQWiG hinsichtlich der Bewertung der Folgerungen des IQWiG keine Einigkeit erreicht werden, sodass es zu zwei verschiedenen Positionen in Bezug auf diesen Bericht kam. Während die eine Position sich dem Fazit des IQWiG anschloss, nach der die in den Studien beobachteten Hinweise auf geringere Nebenwirkungsraten allein nicht ausreichten, einen Einsatz der LDR-Brachytherapie zu begründen und die fehlenden Erkenntnisse aus möglichst hochwertigen Studien zu gewinnen seien, kam die andere im Ergebnis aufgrund der Hinweise auf geringere Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie insgesamt zu einem positiven Votum und verwies gleichzeitig auf den ebenfalls nicht ausreichend belegten Nutzen weiterer Verfahren zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

Der im Jahr 2010 erstellte Rapid Report des IQWiG folgt in der Methodik dem ersten Bericht und stellt damit ein Update der veröffentlichten Literatur dar, welches den Zeitraum von Juni 2006 bis Juni 2010 umfasst. Für die Bewertung der Studien wurde von der Methodik des ersten Berichtes nur insofern abgewichen, als dass die Bewertung, in welchem Ausmaß eine Adjustierung in einer Studie durchgeführt wurde, neu klassifiziert wurde. So wurde nun eine Adjustierung als *umfassend* qualifiziert, wenn sie für mindestens drei Einflussgrößen vorgenommen worden war.

⁹ vgl. www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf, Zugriff am 08.03.2011

Trotz einer nicht geringen Anzahl von Studien, die durch die Update-Recherche 2010 (IQWiG) zusätzlich in die Bewertung des IQWiG aufgenommen werden konnte - unter diesen fand sich auch die erste randomisierte kontrollierte Studie (Giberti et al. 2009) – konnten anhand der im IQWiG-Abschlussbericht N04-02 und der in der Update-Recherche 2010 (IQWiG) identifizierten und bewerteten Studien weiterhin für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben, die für einen Nutznachweis der LDR-Brachytherapie wesentlich sind, keine sicheren Aussagen abgeleitet werden.

In der Bewertung der unerwünschten Therapiewirkungen unter Einschluss von 2 Studien aus dem IQWiG-Abschlussbericht N04-02 und 7 Studien aus der Update-Recherche 2010 (IQWiG) wurden allerdings in einigen Vergleichen Hinweise auf einen Nachteil der LDR-Brachytherapie gefunden:

Hinweise auf einen Nachteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der externen Bestrahlung wurden aufgrund des sehr ausgeprägten Effektes für eine späte urogenitale Toxizität Grad 2-3 in drei der nicht-randomisierten Studien gesehen. In einer weiteren Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der externen Bestrahlung in Hinblick auf das Auftreten einer Harnröhrenstriktur.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der durchgeführten Update-Recherche 2010 (IQWiG) die Darstellung der Evidenzlage aus dem IQWiG-Abschlussbericht des Jahres 2007. Ein verlässlicher Nutzenbeleg für die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie oder der perkutanen Strahlentherapie steht weiterhin aus. Es zeigten sich Hinweise auf einen möglichen Nachteil der Behandlung, die gegenüber den bereits zuvor festgestellten Hinweisen auf Vorteile in Bezug auf die Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Therapieverfahren abgewogen werden müssen.

Die im Jahr 2012 durch den G-BA durchgeführte neuerliche Update-Recherche, die an die vom IQWiG verwendete Suchstrategie anlehnte und für den Zeitraum von Mai 2010 bis 3. Dezember 2012 durchgeführt wurde, ergab keine substanzielle Änderung der Erkenntnislage. Insbesondere wurden keine randomisierten kontrollierten Studien gefunden, die das bisher vorliegende Evidenzniveau verbesserten. Beim überwiegenden Teil der in der Update-Recherche 2012 (G-BA) identifizierten Arbeiten handelte es sich um Kohortenstudien mit oder ohne Vergleichsgruppen, die den bisherigen Hinweisen auf Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie keine grundlegend neuen Aspekte der Bewertung hinzufügen.

Diese Aussage wird durch drei systematische Übersichtsarbeiten bzw. HTA-Berichte gestützt, die im Rahmen der Beratungen des G-BA einer eingehenderen Auswertung unterzogen wurden.

Das US-amerikanische HTA aus dem Jahr 2010 (Ip et al.) untersuchte die Evidenzlage aus klinischen Studien zu verschiedenen Bestrahlungsverfahren (stereotaktische oder externe perkutane Strahlentherapie, HDR- bzw. LDR-Brachytherapie) untereinander sowie im Vergleich zu Strategien ohne sofortige Lokalthherapie (watchful waiting, active surveillance bzw. Beobachtung) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Im Hinblick auf die LDR-Brachytherapie halten die Autoren eine unzureichende Evidenzlage in der vergleichenden Bewertung fest und kommen zu keinen grundlegend neuen Aussagen, die nicht schon bereits im IQWiG-Update von 2010 berücksichtigt wurden. Dies mag

daran liegen, dass die bezüglich der LDR-Brachytherapie als Monotherapie identifizierten Studien im Rapid Report des IQWiG ebenso erfasst waren.

Eine im Auftrag des HTA-Programms des Schottischen NHS durchgeführte Bewertung (Kelly 2011) fasst die Evidenzlage zur Brachytherapie (LDR und HDR) bei diversen Malignomarten zusammen. Obwohl der Bericht als „Systematischer Review“ und mit „HTA-Programm“ betitelt ist, handelt es sich um eine ausschließlich narrative Zusammenfassung von Informationssynthesen und Primärstudien aus dem Zeitraum 2005 bis 2009. Für die Beantwortung der Fragestellung der Arbeitsgruppe ergeben sich daraus keine neuen Gesichtspunkte.

Der Australische HTA-Bericht (Tamblyn 2011) umfasste ebenfalls den Suchzeitraum bis 2010 wie die Update-Recherche 2010 des IQWiG. Demzufolge war das Spektrum der bewerteten Arbeiten in beiden Berichten annähernd deckungsgleich, mit Ausnahme der Tatsache, dass das Australische HTA auch größere Fallserien (>250 Patienten) berücksichtigte. Abgesehen von dem RCT, der bereits im IQWiG-Rapid-Report 2010 analysiert worden war, wurden nur nicht-randomisierte Studien ausgewertet, so dass auch hier Unsicherheiten der Erkenntnislage verblieben. Das Fazit der Autoren geht konform mit den Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie.

Die vollständigen Auswertungsbögen der drei beschriebenen Arbeiten finden sich im Abschnitt B-3.5 und D-2.2.1.

Position 2 (DKG):

Eine Bewertung und Kommentierung der vom IQWiG im ersten Bericht vom 17.01.2007 dargestellten Ergebnisse zu den einzelnen untersuchten Endpunkten findet sich detailliert in der Zusammenfassenden Dokumentation des G-BA zum Beratungsverfahren im vertragsärztlichen Bereich in Kapitel 5, Seite B-21 ff (Position 1).¹⁰

Die Aussagen umfassen sämtliche vom IQWiG betrachteten Endpunkte (z.B. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, krankheitsbedingte Beschwerden, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktion und Symptome etc.).

Der im Jahr 2010 erstellte Rapid Report des IQWiG folgt in der Methodik dem ersten Bericht und stellt damit ein Update dar, welches sich auf die veröffentlichte Literatur des Zeitraums zwischen Juni 2006 bis Juni 2010 bezieht. Für die Bewertung der Studien wurde von der Methodik des ersten Berichtes nur insofern abgewichen, als dass die Bewertung, in welchem Ausmaß eine Adjustierung in einer Studie durchgeführt wurde, neu klassifiziert wurde. So wurde nun eine Adjustierung als *umfassend* qualifiziert, wenn sie für mindestens drei Einflussgrößen vorgenommen worden war.

Trotz einer nicht geringen Anzahl von Studien, die durch die Update-Recherche 2010 (IQWiG) zusätzlich in die Bewertung des IQWiG aufgenommen werden konnte - unter diesen fand sich auch die erste randomisierte kontrollierte Studie (Giberti et al. 2009) - konnten im Rapid Report für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben weiterhin keine sicheren Aussagen abgeleitet werden.

¹⁰ vgl. www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf, Zugriff am 08.03.2011

Die bereits im IQWiG-Abschlussbericht dargestellten Hinweise auf einen Vorteil der Brachytherapie hinsichtlich der Beeinträchtigung der Sexualität und der Harnkontinenz sowie der Enddarmfunktion (im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie) konnten bestätigt werden.

Für die unerwünschten Therapiewirkungen wurden allerdings in einigen Vergleichen Hinweise auf einen Nachteil der Brachytherapie gefunden: Hinweise auf einen Nachteil der Brachytherapie gegenüber der externen Bestrahlung wurden aufgrund des sehr ausgeprägten Effektes für eine späte urogenitale Toxizität Grad 2-3 in drei der nicht-randomisierten Studien gesehen. In einer weiteren Studie zeigte sich ein signifikanter Nachteil der Brachytherapie gegenüber der externen Bestrahlung in Hinblick auf das Auftreten einer Harnröhrenstriktur. Hierbei ist zu bemerken, dass das IQWiG darauf hinweist, dass auch diese Studien relevante Mängel aufwiesen und Hinweise auf vermehrte irritative Miktionsbeschwerden nach Brachytherapie bereits vorher bekannt waren.

Laut Aussage des IQWiGs bestätigten die Ergebnisse der durchgeführten Update-Recherche 2010 (Rapid Report) die Darstellung der Evidenzlage aus dem Abschlussbericht. Mit Ausnahme des Vergleiches einer Strategie mit kontrolliertem Zuwarten (Watchful Waiting) gegenüber der radikalen Prostatektomie bei Patienten ≤ 65 Jahre liegen aus randomisierten klinischen Studien keine Hinweise auf eine Überlegenheit der verschiedenen Therapiealternativen vor.

Die Brachytherapie wurde auch bereits in anderen HTA-Berichten untersucht. Diese kommen auf Grundlage einer z.T. weniger aktuellen Literaturrecherche mehrheitlich zu der Einschätzung, dass die vorliegenden Studien auf eine Vergleichbarkeit der Behandlungsergebnisse von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie schließen lassen. Einschränkend wird jedoch darauf hingewiesen, dass diese Einschätzung vornehmlich auf nicht-randomisierten Studien basieren musste (siehe auch Seite B-39 bis B-44 der Zusammenfassenden Dokumentation zum Bewertungsverfahren nach § 135 Abs. 1 SGB V).¹¹

Die zusammenfassenden Ergebnisse der genannten HTA-Berichte werden nachfolgend dargestellt (teilweise aktualisiert im Vergleich zur vorgenannten Zusammenfassenden Dokumentation):

- Patterson et. al stellten 2001 fest: *„We found insufficient evidence to compare effects of brachytherapy versus other management strategies in men with localised non-metastatic prostate cancer. We found many heterogeneous case series, but no randomised controlled trials and two poor quality cohort studies examining effects of brachytherapy. Long-term randomised controlled trials are needed to compare effects of brachytherapy versus other treatment strategies among men with differing prognostic profiles. Until such studies are available, effects of brachytherapy on mortality, urinary and sexual functioning, radiation damage to adjacent structures, and progression-free survival remain uncertain.“*¹²
- Das US-amerikanische AHRQ kam 2010 zu folgender Einschätzung: *„Definitive benefits of radiation treatments compared to no treatment or no initial treatment for*

¹¹ www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf

¹² Patterson J. Brachytherapy for localised prostate cancer. STEER 2001; Vol. 1: No 1

*localized prostate cancer could not be determined because available data were insufficient. Data on comparative effectiveness between different forms of radiation treatments (BT, EBRT, SBRT) are also inconclusive whether one form of radiation therapy is superior to another form in terms of overall or disease-specific survival. Studies suggest that higher EBRT dose results in increased rates of long-term biochemical control than lower EBRT dose. EBRT administered as a standard fractionation or moderate hypofractionation does not appear to differ with respect to biochemical control and late genitourinary and gastrointestinal toxicities. Available Data suggests that BT might be associated with an increase in genitourinary toxicity compared with EBRT. BT appears to be largely comparable to EBRT in the rates of gastrointestinal toxicity. However more and better quality studies are needed to either confirm or refute these suggested findings.*¹³

- Das australische MSAC kam 2005 aufgrund der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Evidenz zu folgender leistungsrechtlichen Bewertung: *„Following a reassessment of further evidence pertaining to the safety, effectiveness and cost-effectiveness of brachytherapy for the treatment of prostate cancer, interim public funding should continue for patients with prostate cancer meeting the following criteria: 1) at clinical stages T1 and T2 with Gleason scores of less than or equal to 6, prostate specific antigen (PSA) of less than or equal to 10 ng/ml, gland volume less than 40 cc and with life expectancy of more than 10 years; and 2) where the treatment is conducted at approved sites.*¹⁴
- Nilsson et al. stellten 2004 in einem HTA-Bericht für die schwedische HTA-Organisation SBU fest: *„There are no randomized studies that compare the outcome (disease-free survival and overall survival) of surgery (radical prostatectomy) with either external beam radiotherapy or brachytherapy for patients with clinically localized low-risk (PSAB/10, GS5/6, 5/T2b) prostate cancer. However, with the advent of widely accepted prognostic markers for prostate cancer (pretreatment PSA, Gleason score, and T-stage), such comparisons have been made possible. There is substantial documentation from large single-institutional and multi-institutional series on patients with this disease category showing that the outcome of external beam radiotherapy and brachytherapy are similar to those of surgery.*¹⁵
- Das englische NICE kam 2008 in Bezug auf die Wahl der Therapieverfahren zu folgender Einschätzung: *„Recommendations: Healthcare professionals should offer radical prostatectomy or radical radiotherapy (conformal) to men with intermediate-risk localised prostate cancer. Healthcare professionals should offer radical prostatectomy or radical radiotherapy (conformal) to men with high-risk localised prostate cancer where there is a realistic prospect of long-term disease control [..]. Brachytherapy is not recommended for men with high-risk localised prostate can-*

¹³ Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an update (August 13, 2010). <http://www.cms.gov/coveragegeninfo/downloads/id69ta.pdf>

¹⁴ Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. MSAC Application 1089 Assessment report. First printed April 2006. ISBN 0 642 82804 0

¹⁵ Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of the radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004; 43 (4): 316-381.

*cer. Qualifying statement: There is no strong evidence for the benefit of one treatment over another. Relatively little health gain is required for these interventions to become demonstrably cost-effective. Clinical oncologists should use conformal radiotherapy for men with localised prostate cancer, receiving radical external beam radiotherapy. Qualifying statement: There is evidence from randomised controlled trials that conformal radiotherapy reduces toxicity compared with conventional radiotherapy at similar dose. Men undergoing radical external beam radiotherapy for localised prostate cancer should receive a minimum dose of 74 Gy to the prostate at no more than 2 Gy per fraction. Qualifying statement: There is evidence from randomised controlled trials to support making this recommendation.*¹⁶

- Im Jahr 2005 führten KBV und Bundesärztekammer ein HTA zur Brachytherapie durch und kamen zu folgender Einschätzung: „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 Miktionserschwernis 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).“¹⁷

¹⁶ NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. February 2008. ISBN 978-0-9558265-0-4. <http://guidance.nice.org.uk/CG58/Guidance/pdf/English>

¹⁷ Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Frank R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzel H, Zorn U, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Berlin: KBV, 2005 .

Hinweise auf eine relevante Unterlegenheit der Brachytherapie in Bezug auf die klinische Effektivität insbesondere im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie ergeben sich aus den vorliegenden Studien nicht.

Die o. g. kurz vor Abschluss der Beratungen durchgeführte Update-Recherche 2012 des (G-BA) lieferte in der zusammenfassenden Betrachtung keine substantiellen, die bisherige Bewertung verändernden, neuen Erkenntnisse. In Summe stellen die neueren Publikationen im Wesentlichen eine Verbreiterung der bereits bestehenden Erkenntnisgrundlage dar. Details zur Auswertung der Publikationen sind Kapitel B-3.5 und D-2.2.2 zu entnehmen.

B-3.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Am 8. April 2010 beschloss der G-BA das Thema „Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ zur Überprüfung gemäß §137c Abs. 1 SGB V zu beraten. In der Folge wurde u. a. maßgeblichen Dachverbänden der Fachgesellschaften der jeweiligen Therapierichtungen, den Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Insgesamt gingen anlässlich der Veröffentlichung des o. g. Beratungsthemas beim G-BA 23 Stellungnahmen ein.

Der Fragenkatalog (siehe Kap. B-7.1.2) des G-BA wurde durch die Stellungnehmenden detailliert beantwortet (Synopsis in Kapitel B-7.1.3) und mit Literaturangaben hinterlegt. Die in den Stellungnahmen aufgeführte Literatur wurde vom IQWiG in die Erstellung des Rapid Report einbezogen.

Einige Stellungnehmende verweisen auf bereits vorliegende Bewertungen aus früheren Berichten des G-BA und des IQWiG sowie von KBV und BÄK. Zusätzlich wird ganz überwiegend die im Jahr 2009 fertig gestellte S3-Leitlinie zum Thema Prostatakarzinom¹⁸ angeführt, in der die Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit niedrigem Risiko als Therapieoption empfohlen wird. Die deutsche Leitlinie wiederum befinde sich im Einklang mit europäischen und amerikanischen Leitlinien zum gleichen Thema, die teilweise allerdings bereits höhere Risikogruppen in ihre Empfehlungen einbezögen.

Die Stellungnehmenden zitieren in Bezug auf den Nutzen überwiegend die Aussagen in der S3-Leitlinie, nach der es bisher keine prospektiven randomisierten Vergleichsstudien gibt, die einen Nutzen der Brachytherapie im Vergleich zu den Therapiealternativen zweifelsfrei belegen könnten. Von den meisten Stellungnehmenden wird aber eine Gleichwertigkeit in den Behandlungsergebnissen (z. B. für den Endpunkt PSA-freies Überleben) angenommen. Aufgrund der geringer ausgeprägten Nebenwirkungen bedinge dies einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie.

Die in der S3-Leitlinie ausgeführten Behandlungsindikationen und Nebenwirkungsprofile werden anhand der unterschiedlichen Stadien der Erkrankung dargestellt.

Als maßgebliche Gründe für eine stationäre Durchführung der Brachytherapie werden vor allem Komorbiditäten, erhöhtes Anästhesierisiko, intra- oder perioperative Komplikationen angegeben.

Zusammenfassend befürworten die Stellungnehmenden die LDR-Brachytherapie als Therapiealternative zur radikalen Prostatektomie bzw. perkutanen Strahlentherapie.

Ergänzend wird von einem Teil der Arbeitsgruppe festgehalten, dass bei der Durchsicht der Stellungnahmen auffällt, dass diese zu einem großen Teil inhalts- und wortgleich sind.

¹⁸ Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Version 1.01 - 10/2009) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

B-3.5 Anhang zu Kapitel B-3 – Ergebnisse der Update-Recherche

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Juni 2006 und im Rapid Report bis 14. Juni 2010 („Hauptrecherche“ und Update-Recherche 2010 (IQWiG)).

Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherchen wurde vor Abschluss der Beratungen eine weitere Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung auf Grundlage des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherche in Anlehnung an die vom IQWiG verwendete Suchstrategie für einen Zeitraum von Mai 2010 bis 3. Dezember 2012 durch (Update-Recherche 2012 (G-BA)). Die Literaturrecherche ergab insgesamt 1030 Dokumente.

Bei der Überprüfung der 1030 Dokumente auf der Grundlage der Abstracts konnten 160 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

Die folgende Übersicht (Tabelle 10) zeigt das Ergebnis der Bewertung (2. Screening):

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
<p>Center for nHTA. Iodine-125 permanent implant for prostate cancer. Seoul: New Health Technology Assessment (nHTA), 2011. http://nhta.or.kr/common/include/download.jsp?idx=802&attachURL=%2Fupload%2Fattach%2F1&fileName=6959120110727160755.pdf&fileRename=HTA-2011-004+%C0%FC%B8%B3%BC%B1%BE%CF%BF%A1%BC%AD%C0%C7+Iodine-125+%BF%B5%B1%B8%BB%F0%C0%D4%BC%FA.pdf, http://nhta.or.kr/common/include/download.jsp?idx=838&attachURL=%2Fupload%2Fattach%2F1&fileName=5010220120917091408.pdf&fileRename=HTA-2011-004+%C0%FC%B8%B3%BC%B1%BE%CF%BF%A1%BC%AD%C0%C7+Iodine-125+Permanent+Implant+for+localized+prostate+cancer_.pdf, Zugriff am 30.11.2012.</p>	<p>Koreanisches HTA, nur Abstract auf Englisch verfügbar, systematisches Review mit Einschluss von Studien aus 2005 bis August 2010, gesucht wurde nach Studien zum Vergleich von LDR-BT (I¹²⁵) mit radikaler Prostatektomie oder externer Bestrahlung. Insgesamt 8 vergleichende Studien und 33 Fallserien einbezogen. Primärer Endpunkt der Auswertung: biochemische Progression. Keine Angaben dazu, ob es sich um für die Fragestellung relevante RCTs handelt.</p>	
<p>Ip S, Dvorak T, Yu WW, Patel K, Obadan N, Chung M, Bannuru R, Lau J. Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: an Update. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010. http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/CoverageGenInfo/downloads/id69ta.pdf</p>	<p>HTA aus USA, siehe <u>Auswertungsbogen</u></p>	

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenz- stufe
, Zugriff am 30.11.2012.		
Kelly J, Thompson L, McIntosh H, Wilson S, Harbour J. Brachytherapy to treat different types of cancer: an overview of the evidence. Edinburgh: NHS, 2011. http://www.healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=1e577fed-e6be-4daa-8e24-f42d97388ba4&version=-1 , Zugriff am 30.11.2012	Systematisches Review des NHS aus Schottland, siehe <u>Auswertungsbogen</u>	
Peinemann F, Grouven U, Hemkens LG, Bartel C, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Sauerland S. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (7): CD008871.	Cochrane Review, einzig gefundenes RCT ist Giberti 2009, bereits in IQWiG-Update 2010 beschrieben. Publikation ist Zweitverwertung der IQWiG-Berichte zur Brachytherapie aus 2004 und 2010 (bereits im Beratungsverfahren berücksichtigt), und inhaltlich identisch mit Peinemann 2011/Studie 847.	
Rodrigues G, Yao X, Loblaw A, Brundage M, Chin J, Genitourinary Cancer Disease Site Group. Low-Dose Rate Brachytherapy for Patients with Low- or Intermediate-Risk Prostate Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2012. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=251527 , Zugriff am 03.12.2012.	Kurzversion (?) einer evidenzbasierten Leitlinie aus Kanada. Die Qualität der gefundenen Studien wird als niedrig bis mittelmäßig bewertet. Einzig gefundenes RCT zur Fragestellung des Beratungsverfahrens ist Giberti 2009, (auch im IQWiG-Update 2010 beschrieben). Die Autoren ziehen das Fazit, dass die LDR-BT in Kanada als Behandlungsoption für Männer mit Niedrigrisiko-PCa erhalten bleiben soll, da es keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit der Behandlungsoptionen Operation oder externe Bestrahlung gibt. Alle Verfahren haben vergleichbare Lebensqualitäts-Ergebnisse, wenngleich auf verschiedenen Domänen.	-
Tamblyn D, Ellery B, Merlin T. Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2011. http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/42F6B0B674E6FAC9CA25768700833346/\$File/1089.1_FinalReport_15022011.pdf , Zugriff am 03.12.2012.	Australischer HTA-Bericht aus 2010, siehe <u>Auswertungsbogen</u>	
Aaltomaa SH, Kataja VV, Rätty A, Palmgren JE, Lahtinen T . Does the outcome of prostate cancer patients with large prostates differ from small prostate size in permanent seed, low dose-rate brachytherapy? Scand J Urol Nephrol 2011; 45 (5): 339-45.	Kohortenstudie mit 535 Patienten mit LDR-BT, Auswertung des Gesamtüberlebens stratifiziert nach Prostatavolumen, Patienten teilweise mit adjuvanten anderen Behandlungen.	III/IV
Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ. Focal therapy of prostate cancer: Evidence-based analysis for modern selection criteria. Current urology reports 2012; 13 (2): 160-9.	Nichtsystematische, narrative Arbeit zu anderer Fragestellung (Selektionskriterien) anderer Intervention (fokale Therapie)	V

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Agoston P, Major T, Fröhlich G, Baricza K, Szabó Z, Lövey J, Varjas G, Kásler M, Fodor J, Polgár C. Permanens implantációs prosztatabrachytherápia korai, szervre lokalizált prosztatarák kezelésére. [Permanent implant brachytherapy for early, organ-confined prostate cancer]. Magyar onkologia 2011; 55 (3): 170-7.	Fallserie mit 39 Patienten aus Ungarn, Artikel ungarisch	IV
Alberti C. Organ-confined prostate carcinoma radiation brachytherapy compared with external either photon- or hadron-beam radiation therapy. Just a short up-to-date. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15 (7): 769-74.	Narrative, nicht-systematische Übersichtsarbeit zu verschiedenen Brachytherapieverfahren, LDR-BT und Protonentherapie.	V
Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, Hembroff L, Sadetsky N, Saigal CS, Litwin MS, Klein E, Kibel AS, Hamstra DA, Pisters LL, Kuban DA, Kaplan ID, Wood DP, Ciezki J, Dunn RL, Carroll PR, Sanda MG. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. JAMA : the journal of the American Medical Association 2011; 306 (11): 1205-14.	Auswertung zur Model-basierten Abschätzung der ED nach Therapie des Prostatakarzinoms (RP, EBRT, BT) in einer prospektive angelegten Kohorte von 1201 Patienten mit PRO bezogen auf Ausgangsparameter	V
Anandadas CN, Clarke NW, Davidson SE, O'Reilly PH, Logue JP, Gilmore L, Swindell R, Brough RJ, Wemyss-Holden GD, Lau MW, Javle PM, Ramani VA, Wylie JP, Collins GN, Brown S, Cowan RA. Early prostate cancer - which treatment do men prefer and why? BJU Int 2011; 107 (11): 1762-8.	Prospektive Kohortenstudie mit 768 Patienten mit Erhebung des Präferenzverhaltens vor und nach bestimmten Aufklärungsmodalitäten, Endpunkt Patientenzufriedenheit nach jeweiligem Eingriff, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	(IIb)
Anonymous. Management of localised prostate cancer: Watchful waiting, surgery or radiation therapy, depending on the natural course, which is often relatively slow. Prescrire Int 2012; 21 (131): 242-8.	Nichtsystematische, narrative Übersichtsarbeit, Zahl der eingeschlossenen Studien nicht zu ermitteln.	V
Aoki M, Miki K, Sasaki H, Kido M, Shirahama J, Takagi S, Kobayashi M, Honda C, Kanehira C. Evaluation of rectal bleeding factors associated with prostate brachytherapy. Japanese journal of radiology 2009; 27 (10): 444-9.	Nichtvergleichende Kohortenstudie mit 296 Patienten zur Ermittlung von Prognosefaktoren für rektale Blutungen nach LDR-BT, teilweise in Kombination mit externer Bestrahlung	IV
Arvold ND, Chen MH, Moul JW, Moran BJ, Dosoretz DE, Bañez LL, Katin MJ, Braccioforte MH, D'Amico AV. Risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy or brachytherapy in men with low or intermediate risk disease. The Journal of urology 2011; 186 (1): 91-6.	Prospektive, nicht-randomisierte Vergleichsstudie mit 8839 Patienten mit PCa niedrigem oder mittleren Risikos zum Vergleich RP und LDR-BT bezogen auf tumorspezifischer Tod nach median 4,2 Jahren. Der primäre Vergleich fand zwischen Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko statt (nicht zwischen den beiden Therapiearten).	IIb
Bannowsky A, Bäurle L, Ataniyasov R, Ahlen H, Loch T. Die chronologische Entwicklung der erektilen Funktion nach LDR-Brachytherapie beim lokal be-	Longitudinale Auswertung einer kleinen prospektiv angelegten Fallserie von 32 Patienten zur ED nach LDR-BT ohne Vergleichsgruppe.	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
grenzten Prostatakarzinom. Aktuelle Urologie 2011; 42 (4): 252-5.		
Bannuru RR, Dvorak T, Obadan N, Yu WW, Patel K, Chung M, Ip S. Comparative evaluation of radiation treatments for clinically localized prostate cancer: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011; 155 (3): 171-8.	Systematische Übersichtsarbeit (Update) zu Studien zu verschiedenen Verfahren der externen Bestrahlung bzw. zur LDR-BT, Auch Analysen innerhalb der Verfahren (z. B. Dosis); Suchzeitraum 2007 bis März 2011, 10 RCTs und 65 nicht-randomisierte Studien eingeschlossen, Vergleich LDR-BT vs. EBRT anhand von sechs prospektiven und 9 retrospektiven Studien; Überschneidungen mit Ref ID 1737 nicht ausschließbar	nicht eindeutig zuordenbar
Baumert H. Traitements de rattrapage après radiothérapie prostatique. [Salvage treatments for prostatic radiation failure]. Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique 2010; 14 (6-7): 442-5.	Nichtsystematische Übersichtsarbeit zu Behandlung des Rezidivs nach lokaler Strahlentherapie, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	V
Becerra B, V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguiló F, Suárez JF, Gallo P, Murgui L, Pont A, Cunillera O, Pardo Y, Ferrer M. Comparación de costes de tres tratamientos del cáncer de próstata localizado en España: prostatectomía radical, braquiterapia prostática y radioterapia conformacional externa 3D. [Cost comparison of three treatments for localized prostate cancer in Spain: radical prostatectomy, prostate brachytherapy and external 3D conformal radiotherapy]. Gaceta sanitaria / S E S P A S 2011; 25 (1): 35-43.	Gesundheitsökonomische Studie aus Spanien, Kostenvergleich diverser Therapiestrategien anhand prospektiver Kohorten von insgesamt 398 Patienten Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	IIb
Berry DL, Halpenny B, Hong F, Wolpin S, Lober WB, Russell KJ, Ellis WJ, Govindarajulu U, Bosco J, Davison BJ, Bennett G, Terris MK, Barsevick A, Lin DW, Yang CC, Swanson G. The Personal Patient Profile-Prostate decision support for men localized prostate cancer: A multi-center randomized trial. Urologic oncology 2011.	Multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich verschiedener Entscheidungsfindungsstrategien bei 494 Patienten, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	(Ib)
Biagioli MC, Hoffe SE. Emerging technologies in prostate cancer radiation therapy: improving the therapeutic window. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center 2010; 17 (4): 223-32.	Narrative, Nicht-systematische Übersichtsarbeit, keine Angaben zur Methodik der Literatursuche und zur Art und Zahl der eingeschlossenen Arbeiten.	V
Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Lief JH, Allen ZA, Wallner KE. Erectile dysfunction is predictive of all-cause mortality in patients with prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. BJU Int 2012; 109 (2): 220-5.	Nichtkontrollierte Kohortenstudie, retrospektive vergleichende Auswertung verschiedener Strata anhand Scores für erektile Funktion vor LDR-BT als möglicher Prädiktor für die Gesamt mortalität, insgesamt 1279 Niedrig-, Intermediär-, Hochrisikopatienten.	III
Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Adamovich E, Wallner KE. Gleason score 7 prostate cancer treated with interstitial brachytherapy with or without supplemental external	Retrospektive vergleichende Studie (Auswertung Krankenakten) zum Vergleich der Behandlungsergebnisse der LDR-BT in Abhängigkeit vom Gleason-Score (7a vs. 7b), insgesamt 932 Nied-	III

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
beam radiation and androgen deprivation therapy: Is the primary pattern on needle biopsy prognostic? Brachytherapy 2012.	rig-, Intermediär-, Hochrisikopatienten <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	
Boettcher M, Haselhuhn A, Jakse G, Brehmer B, Kirschner-Hermanns R. Overactive bladder syndrome: an underestimated long-term problem after treatment of patients with localized prostate cancer? BJU Int 2012; 109 (12): 1824-30.	Fallserie von Pat. nach RP bzw. BT zu PRO Endpunkt „Überaktive Blase“ in Abhängigkeit von Behandlungsart Laut Eigeneinstufung des Journals Fallserie mit Evidenzlevel 4 Deutliche methodische Einschränkungen, Kohorten unterschiedlich bezüglich Alter und Tumorstadium, nur ein Bruchteil der Teilnehmer mit Daten (99/389), davon 33 mit BT (HDR und LDR), 25 mit LDR-BT, keine getrennte Auswertung der BT-Patienten.	IV
Bosco JL, Halpenny B, Berry DL. Personal preferences and discordant prostate cancer treatment choice in an intervention trial of men newly diagnosed with localized prostate cancer. Health and quality of life outcomes 2012; 10: 123.	Gleiche Studie wie Ref. 758 (Berry), anderes Outcome berichtet, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	(Ib)
Bowes D, Crook J. A critical analysis of the long-term impact of brachytherapy for prostate cancer: a review of the recent literature. Current opinion in urology 2011; 21 (3): 219-24.	Narrative, nicht-systematische Übersichtsarbeit zu verschiedenen Formen der Brachytherapie mit und ohne zusätzliche externe Bestrahlung. Keine Angaben zur Methodik der Literatursuche und zur Art und Zahl der eingeschlossenen Arbeiten.	V
Buckstein M, Kerns S, Forysthe K, Stone NN, Stock RG. Temporal patterns of selected late toxicities in patients treated with brachytherapy or brachytherapy plus external beam radiation for prostate adenocarcinoma. BJU Int 2012.	Retrospektive vergleichende Datenbankanalyse zum Vergleich LDR-BT vs. LDR-BT+externe Bestrahlung bezogen auf Spättoxizitätsparameter, insgesamt 2046 Niedrig-, Intermediär-, Hochrisikopatienten.	III
Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012; 61 (1): 112-27.	Strukturierter Review zu Folgeerkrankungen nach diversen Bestrahlungsverfahren, Studien verschiedenster Evidenzgrade eingeschlossen. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	nicht eindeutig zuordenbar
Budäus L, Graefen M, Salomon G, Isbarn H, Lughezzani G, Sun M, Chun FK, Schlomm T, Steuber T, Haese A, Koellermann J, Sauter G, Fisch M, Heinzer H, Huland H, Karakiewicz PI. The novel nomogram of Gleason sum upgrade: possible application for the eligible criteria of low dose rate brachytherapy. International journal of urology :	Kohortenstudie mit 414 Patienten ohne Vergleichsgruppe zum Gleason-Score-Upgrade nach radikaler Prostatektomie, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
official journal of the Japanese Urological Association 2010; 17 (10): 862-8.		
Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-Term Outcome and Toxicity of Salvage Brachytherapy for Local Failure After Initial Radiotherapy for Prostate Cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 77 (5): 1338-44.	Kohortenstudie mit 37 Patienten ohne Vergleichsgruppe zur Zweitlinien-Brachytherapie nach externer Bestrahlung, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	IV
Burri RJ, Ho AY, Forsythe K, Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Young men have equivalent biochemical outcomes compared with older men after treatment with brachytherapy for prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 77 (5): 1315-21.	Monozentrische Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe zu Outcomeparametern nach BT +/- EBRT +/- antihormoneller Therapie, insgesamt 1665 Niedrig-, Intermediär-, Hochrisikopatienten.	IV
Butler WM, Stewart RR, Merrick GS. Evaluation of radiobiologic biochemical control in a large permanent prostate brachytherapy population from a single institution using AAPM TG-137 parameters. <i>Brachytherapy</i> 2011; 10 (1): 16-28.	Retrospektive Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe zur biologischen Equivalenzdosis und Outcome biochemisches Rezidiv unter LDR-BT, insgesamt 1473 Niedrig-, Intermediär-, Hochrisikopatienten.	IV
Caloglu M, Ciezki JP, Reddy CA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, Altman A, Magi-Galuzzi C, Klein EA. PSA bounce and biochemical failure after brachytherapy for prostate cancer: a study of 820 patients with a minimum of 3 years of follow-up. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 80 (3): 735-41.	Monozentrische, retrospektive Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe zu PSA-Outcome nach LDR-BT, insgesamt 820 Niedrig-, Intermediär-, Hochrisikopatienten.	IV
Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. <i>J Clin Oncol</i> 2009; 27 (24): 3916-22.	Prospektive Kohortenstudie zum Vergleich der spezifischen krankheitsbezogenen Lebensqualität nach EBRT, RP bzw. BT <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	IIb
Chiumento C, Montagna A, Clemente S, Cozzolino M, Fusco V. A retrospective analysis after low-dose-rate prostate brachytherapy with permanent (125I) seed implant: clinical and dosimetric results in 70 patients. <i>Tumori</i> 2011; 97 (3): 335-40.	Monozentrische retrospektive, nicht vergleichende Studie (Fallserie) mit 70 Patienten mit Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko; Überschneidung des Kollektivs mit dem in Referenz 1691 nicht ausgeschlossen, Endpunkt biochemisches Rezidiv.	IV
Chiumento C, Fiorentino A, Caivano R, Clemente S, Fusco V. Low-dose rate brachytherapy of the prostate in elderly patients Brachiterapia prostatica low-dose rate nel paziente anziano. <i>Radiol Med</i> 2012.	Monozentrische retrospektive, nicht vergleichende Studie, 80 ältere Patienten (median 75 Jahre) mit Niedrig-, Intermediärrisiko, Endpunkt biochemisches Rezidiv.	IV
Ciezki JP, Hsu IC, Abdel-Wahab M, Arterbery VE, Frank SJ, Mohler JL, Moran BJ, Rosenthal SA, Rossi CJ, Yamada Y, Merrick G. American College of Radiology Appropriateness Criteria®--locally advanced (high-risk) prostate cancer. <i>Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))</i>	Nichtsystematische Übersichtsarbeit, Update einer Guideline aus den USA, zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom.	V

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
2012; 24 (1): 43-51.		
Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, Grocela JA, Efstathiou JA, Yan Y, Shipley WU. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2012; 82 (1): e25-e31.	Retrospektive, matched pair-Analyse von 177 ursprünglich für eine andere Studie randomisierter Studienpatienten mit EBRT und Protonentherapie als Boost (in 2 verschiedenen Dosierungen; aus 2 Zentren) mit 203 Fällen einer Kohorte nach LDR-BT (1 Zentrum), primärer Endpunkt biochemisches Rezidiv.	III
Coombs CC, Hertzfeld K, Barrett W. Outcomes in transplant patients undergoing brachytherapy for prostate cancer. <i>Am J Clin Oncol</i> 2012; 35 (1): 40-4.	Kleine retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich der Ergebnisse der LDR-BT bei 7 Patienten nach Organtransplantation und 10 Patienten mit Immunsuppression aus anderen Gründen. Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	IV
Crook J, Borg J, Evans A, Toi A, Saibishkumar EP, Fung S, Ma C. 10-year experience with I-125 prostate brachytherapy at the Princess Margaret Hospital: results for 1,100 patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 80 (5): 1323-9.	Kohortenstudie ohne Vergleichsgruppe, Follow-up von 1100 konsekutiv behandelten Patienten einer kanadischen Klinik, Patienten mit Niedrig- und Intermediärrisiko; wenige mit zusätzlich EBRT bzw. antihormoneller Therapie, mediane Nachbeobachtungsdauer 42 Monate.	IV
Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, Jewett M, Fleshner N. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2011; 29 (4): 362-8.	Bericht der Lebensqualitätsergebnisse der (teil)randomisierten und vorzeitig beendeten SPIRIT-Studie (Vergleich LDR-BT und Prostatektomie, kein neues RCT). Einordnung als Evidenzstudie IIb bei 190/263 ausgewerteten Patienten, von denen nur n=34 einer Randomisation zugeführt worden waren. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	IIb
Dall'Era MA, Cowan JE, Simko J, Shinohara K, Davies B, Konety BR, Meng MV, Perez N, Greene K, Carroll PR. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment. <i>BJU Int</i> 2011; 107 (8): 1232-7.	Retrospektive Kohortenstudie mit Datenbankauswertungen zum Vergleich sekundär RP-behandelter Fälle einer AS-Kohorte zu primär RP-behandelten Patienten, insgesamt 1408 Patienten ausgewertet, Vergleich von Kollektiven mit unterschiedlichen Kriterien.	III
Dallas NL, Malone PR, Jones A, Doggart AJ, McConway KJ, Rogers PB. The results of real-time brachytherapy for the management of low- and intermediate-risk prostate cancer in patients with prostate volumes up to 100 mL. <i>BJU Int</i> 2012; 110 (3): 383-90.	Kohortenstudie mit 216 Männern ohne Vergleichsgruppe, Niedrig- und Intermediärrisiko und Prostatavolumen bis 100 ml, primärer Endpunkt biochemisches rezidiv, maximale Nachbeobachtung 6 Jahre.	IV
Danielson B, Brundage M, Pearcey R, Bass B, Pickles T, Bahary JP, Foley K, Mackillop W. Development of indicators of the quality of radiotherapy for localized prostate cancer. <i>Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> 2011; 99 (1): 29-36.	Studie zur Entwicklung von Qualitätsindikatoren für diverse Bestrahlungsverfahren, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	V

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, Butler WM, Grimm PD, Stone NN, Potters L, Zietman AL, Zelefsky MJ. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. <i>Brachytherapy</i> 2012; 11 (1): 6-19.	US-amerikanische Konsensus-Leitlinie zur TRUS-gesteuerten LDR-BT <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	V
Delaunay B, Delannes M, Bachaud JM, Bouaziz M, Salloum A, Thoulouzan M, Soulié M, Plante P, Huyghe E. Fertilité après curiethérapie par implants permanents d'Iode 125 pour cancer localisé de la prostate. [Fertility after prostate brachytherapy with Iode 125 permanent implants for localized prostate cancer]. <i>Progrès en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie</i> 2012; 22 (1): 53-7.	Darstellung von 4 Fällen einer monozentrischen Fallserie ohne Vergleichsgruppe, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung. (Fertilität nach LDR-BT).	IV
Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, Gustafson G. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 81 (5): 1286-92.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung einer Kohorte von 298 Patienten mit zur HDR-BT (Monotherapie), Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	IV
Ding W, Lee J, Chamberlain D, Cunningham J, Yang L, Tay J. Twelve-month prostate-specific antigen values and perineural invasion as strong independent prognostic variables of long-term biochemical outcome after prostate seed brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2012; 84 (4): 962-7.	Nicht-vergleichende, retrospektive, monozentrische Auswertung einer Kohorte nach LDR-BT bezogen auf biochemisches Outcome, LDR-BT-mono bzw. in Kombination mit EBRT; 204 Patienten mit Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko.	IV
Doyen J, Chamorey E, Mohammed AA, Ginot A, Ferre M, Castelli J, Quintens H, Amiel J, Hannoun-Lévi J-M. Curiothérapie de prostate par iode 125 : facteurs pronostiques de longue durée de toxicité urinaire, digestive et sexuelle [Iodine 125 prostate brachytherapy: Prognostic factors for long-term urinary, digestive and sexual toxicities]. <i>Cancer/Radiothérapie</i> 2009; 13 (8): 721-30.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung zu krankheitsspezifischer QoL (Harn, Darm, Sexualfunktion) von 176 LDR-BT-Patienten mit Niedrig- und Intermediärrisiko; tw. mit ADT.	IV
Dragicevic S, Naumovic T, Soldatovic I. Evaluation of health-related quality of life in patients with prostate cancer after treatment with radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy. <i>Urol Int</i> 2010; 85 (2): 173-9.	Retrospektiv vergleichende Auswertung zur krankheitsspezifischen QoL von 2 Kohorten nach RP (n=96) bzw. LDR-BT (n=88), sign. Unterschiede von Alter und Krankheitskriterien zwischen den Behandlungsgruppen.	III
Emara AM, Chadwick E, Nobes JP, Abdelbaky AM, Laing RW, Langley SE. Long-term toxicity and quality of life up to 10 years after low-dose rate brachytherapy for prostate cancer. <i>BJU</i>	Vergleichende Auswertung von prä- und post-Therapie-Behandlungsparametern im QoL einer Kohorte von 174 Patienten, die mit BT, BT+ADT oder BT+EBRT+ADT behandelt worden waren. Wegen deutlicher methodischer Mängel der Stu-	V

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Int 2012; 109 (7): 994-1000.	die bzw. der Publikation nur als deskriptive Darstellung gewertet.	
Fisher CM, Troncoso P, Swanson DA, Munsell MF, Kuban DA, Lee AK, Yeh SF, Frank SJ. Knife or needles? A cohort analysis of outcomes after radical prostatectomy or brachytherapy for men with low- or intermediate-risk adenocarcinoma of the prostate. Brachytherapy 2012; 11 (6): 429-34.	Vergleichende retrospektive, monozentrische Auswertung des Outcome nach RP bzw. BT in zwei Kohorten, insgesamt 371 Patienten mit Niedrig- und Intermediärrisiko; sign. Unterschiede der Kohorten in Alter und Gleason.	III
Forsythe K, Burri R, Stone N, Stock RG. Predictors of metastatic disease after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83 (2): 645-52.	Nicht-vergleichende, retrospektive, monozentrische Auswertung einer Kohorte mit LDR-BT (mono oder in Kombination mit EBRT) zum metastasenfrem Überleben, LDR-BT-mono bzw. in Kombination mit EBRT; insgesamt 1887 Patienten Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko.	IV
Frank SJ, Arterbery VE, Hsu IC, Abdel-Wahab M, Ciezki JP, Hahn NM, Mohler JL, Moran BJ, Rosenthal SA, Rossi CJ, Yamada Y, Merrick G. American College of Radiology Appropriateness Criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 2011; 10 (5): 357-62.	Expertenkonsensus zur Indikationsstellung zur LDR-BT.	V
Frank SJ, Levy LB, van VM, Crook J, Sylvester J, Grimm P, Pugh TJ, Swanson DA. Outcomes after prostate brachytherapy are even better than predicted. Cancer 2012; 118 (3): 839-47.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung von Outcomeparametern von selektierten Patienten nach LDR-BT aus drei verschiedenen Zentren in Bezug auf Nomogramm-Abschätzungen, insgesamt 1816 Patienten mit Niedrig-, Intermediär- und (wenige) Hochrisiko.	V
Frohlich G, Agoston P, Lovey J, Polgar C, Major T. The effect of needle number on the quality of high-dose-rate prostate brachytherapy implants. Pathology and Oncology Research 2010; 16 (4): 593-9.	Nicht-vergleichende Auswertung einer Kohorte zum Einfluss der Nadelanzahl bei Anwendung der HDR-BT zusätzlich zur EBRT (Andere Behandlungsart).	IV
Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Giberti C. Brachiterapia prostatica: valutazione critica dei risultati oncologici e funzionali a medio termine dopo 250 casi.^ [Prostate I-125 brachytherapy: critical evaluation of mid-term oncologic and functional results in 250 cases]. Urologia 2011; 78 (2): 86-91.	Nicht-vergleichende Auswertung einer monozentrischen Kohorte von 150 Patienten nach LDR-BT zu diversen Outcomeparametern, primär biochemisches Rezidiv.	IV
Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Ninotta G, Chiaroni R, Ghiso G, Giberti C. Dosimetry doesn't seem to predict the control of organ-confined prostate cancer after I-125 brachytherapy. Evaluation in 150 patients. Archivio Italiano di Urologia e Andrologia 2009; 81 (4): 215-7.	Nicht-vergleichende Auswertung einer Kohorte (150 Patienten, vermutlich identisch mit Gastaldi 2011) nach LDR-BT zu Dosimetrie- und anderen Outcomeparametern.	IV
Georgakopoulos J, Zygianni A, Papadopoulos G, Papandreou N, Kouvaris J, Armonis V, Kelekis N,	Narrative Arbeit, nicht-systematische Auswertung einer einer Medline-Recherche zur LDR-BT.	V

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Kouloulis V. Permanent implantation as brachytherapy technique for prostate carcinoma-review of clinical trials and guidelines. Reviews on recent clinical trials 2012; 7 (3): 173-80.		
Gez E, Genesis J, Shahar D, Semeny V, Mashiac T, Deroma RB, Kakiashvili D, Kuten A, Meretyck S. Long-term experience with 181 patients who received transperineal I-125 implants for prostate cancer: Efficacy and urinary toxicity. Journal of Radiotherapy in Practice 2012; 11 (1): 16-22.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung einer Kohorte von 181 Patienten mit Niedrigrisiko nach LDR-BT zu Outcomeparameter „antihormonelle Therapie bei Prostata Volumen > 50 ml“.	IV
Gokhale AS, Beriwal S, Smith RP, Li X, Benoit R. Clinical and dosimetric factors associated with acute rectal toxicity in patients treated with (131)Cs brachytherapy for prostate cancer. Brachytherapy 2010; 9 (4): 328-34.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung einer Kohorte nach 131Cs-BT als Monotherapie, BT+EBRT, BT+EBRT+ADT oder PB+ADT zur akuten rektalen Toxizität. LDR-BT-mono bzw. in Kombination mit EBRT und/oder ADT; 106 Patienten mit Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko.	IV
Goldner G, Pötter R, Battermann JJ, Schmid MP, Kirisits C, Sljivic S, van Vulpen M. Comparison of seed brachytherapy or external beam radiotherapy (70 Gy or 74 Gy) in 919 low-risk prostate cancer patients. Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al] 2012; 188 (4): 305-10.	Retrospektiv vergleichende Auswertung zum biochemischen Outcome zweier prospektiv angelegter Registerkohorten aus 2 Zentren (ein Zentrum BT und ein Zentrum EBRT), insgesamt 919 Patienten mit Niedrigrisiko; teilweise mit antihormoneller Therapie.	III
Gomez-Veiga F, Mariño A, Alvarez L, Rodriguez I, Fernandez C, Pertega S, Candal A. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. BJU Int 2012; 109 (Suppl 1): 17-21.	Narrative Arbeit zur LDR-BT bei Rezidiv nach radikaler Prostatektomie bzw. EBRT.	V
Gore JL, Gollapudi K, Bergman J, Kwan L, Krupski TL, Litwin MS. Correlates of bother following treatment for clinically localized prostate cancer. The Journal of urology 2010; 184 (4): 1309-15.	Am ehesten retrospektive Auswertung prospektiv angelegter Datensammlungen einer Kohorte von 475 Patienten mit verschiedenen Lokalthérapien (RP, EBRT, BT) zur krankheitsbezogenen QoL bezogen auf demographische und klinische Variablen, signifikante Unterschiede der Therapiegruppen, u. a. hinsichtlich Alter und Krankheitskriterien.	III
Gómez-Iturriaga PA, Crook J, Borg J, Ma C. Biochemical disease-free rate and toxicity for men treated with iodine-125 prostate brachytherapy with d(90) >=180 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78 (2): 422-7.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung einer Kohorte nach LDR-BT zu biochemischem Rezidiv und Toxizitätsparametern, insgesamt 139 Männer mit Niedrig- (98 %), Intermediärrisiko (2 %). Überschneidungen mit Kollektiv aus Studie 1118 wahrscheinlich.	IV
Gómez-Iturriaga PA, Crook J, Borg J, Lockwood G, Fleshner N. Median 5 year follow-up of 125iodine brachytherapy as monotherapy in men aged <or=55 years with favorable pros-	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung einer Kohorte nach LDR-BT zu biochemischem Rezidiv und Toxizitätsparametern, insgesamt 96 Patienten mit Niedrig- (94,6 %), Intermediärrisiko	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
tate cancer. Urology 2010; 75 (6): 1412-6.	(5,4 %). Überschneidungen mit Kollektiv aus Studie 1039 wahrscheinlich.	
Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, Keyes M, Kupelian P, Lee WR, Machtens S, Mayadev J, Moran BJ, Merrick G, Millar J, Roach M, Stock R, Shinohara K, Scholz M, Weber E, Zietman A, Zelfsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langlely S. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int 2012; 109 (Suppl 1): 22-9.	Vergleichende Analyse von Ergebnissen aus einer systematischen Literaturrecherche zum PSA-freien Überleben bei Patienten nach radikaler Therapie des Prostatakarzinoms mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko der Prostate Cancer Results Study Group (PCRSRG) <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	nicht eindeutig zuordnbar
Guarneri A, Botticella A, Ragona R, Filippi AR, Munoz F, Casetta G, Gontero P, Tizzani A, Ricardi U. Prostate-specific antigen kinetics after I125-brachytherapy for prostate adenocarcinoma. World J Urol 2012.	Nicht-vergleichende, retrospektive Auswertung einer Kohorte zum bDFS nach LDR-BT (Monotherapie), insgesamt 105 Patienten mit Niedrig- (65,7 %), Intermediärrisiko (26,7%).	IV
Guinot JL, Ricós JV, Gimeno J, Tortajada MI, Carrascosa M, Santos M, Casanova J, Soler P, Crispín V, Arribas L. Resultados de implante de semillas de yodo-125 con sistema de preplanificación en 250 pacientes con carcinoma de próstata. [Results of 125-iodine seed implant with preplanning system in 250 patients with prostate cancer]. Actas urológicas españolas 2011; 35 (6): 339-44.	Nicht-vergleichende, monozentrische retrospektive Auswertung einer Kohorte von 250 Patienten, Endpunkt biochemisches Rezidiv nach LDR-BT.	IV
Harada K, Ishikawa H, Saito Y, Nakamoto S, Kawamura H, Wakatsuki M, Etsunaga T, Takezawa Y, Kobayashi M, Nakano T. Risk factors for rectal bleeding associated with I-125 brachytherapy for prostate cancer. J Radiat Res (Tokyo) 2012; 53 (6): 923-9.	Nicht-vergleichende, monozentrische retrospektive Kohortenauswertung zum Auftreten rektaler Blutung nach LDR-BT, insgesamt 89 Patienten mit Niedrig-, Intermediär- und (wenige) Hochrisiko; tw. mit antihormoneller Therapie.	IV
Hashine K, Yuasa A, Shinomori K, Ninomiya I, Kataoka M, Yamashita N. Health-related quality of life after radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy: a 3-year follow-up study. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association 2011; 18 (12): 813-9.	Fallserie zur QOL nach RP bzw. LDR-BT. Niedrig-, Intermediär- und (wenige) Hochrisiko; signifikante Unterschiede in den Kohorten bezogen auf Alter und Krankheitskriterien. 3-Jahres-Follow-up einer Studie, deren 1-Jahres Follow-up bereits im IQWiG Rapid-Report 2010 aus methodischen Gründen ausgeschlossen worden war.	IV
Hathout L, Donath D, Moumdjian C, Tétréault-Laflamme A, Larouche R,	Nicht-vergleichende, monozentrische Auswertung des Seeds-Verlust in einer prospektiv angelegten	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Béliveau-Nadeau D, Hervieux Y, Taussky D. Analysis of seed loss and pulmonary seed migration in patients treated with virtual needle guidance and robotic seed delivery. Am J Clin Oncol 2011; 34 (5): 449-53.	Kohorte zur LDR-BT mit „loose implants“. Insgesamt 279 Patienten mit Niedrig-, Intermediärrisiko; wenige mit antihormoneller Therapie; Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	
Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Stewart ST, Bhatnagar V, Sweeney CJ, Stahl JE, McMahon PM. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. JAMA: the journal of the American Medical Association 2010; 304 (21): 2373-80.	Studie zur Entscheidungsanalyse zur Frage Active Surveillance versus aktive Therapie anhand von auf Literaturdaten beruhendem Simulationsmodell hypothetischer Kohorten, Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	V
Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid H-P, Vanr Kwast TD, Wiegel T, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011; 59 (1): 61-71.	Zusammenfassung der Konsensus (?) -Leitlinie der EAU zum Prostatakarzinom.	V
Herbert C, Morris WJ, Keyes M, Hamm J, Lapointe V, McKenzie M, Pickles T, Spadinger I. Outcomes following iodine-125 brachytherapy in patients with Gleason 7, intermediate risk prostate cancer: a population-based cohort study. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2012; 103 (2): 228-32.	Populationsbasierte, retrospektive, nicht-vergleichende Auswertung einer Kohorte zum biochemischen Rezidiv nach LDR-BT plus Hormontherapie bei Gleason 7, intermediäres Risiko, insgesamt 439 Patienten, davon 362 Gleason 7a und 77 Gleason 7b, Behandlung mit LDR-BT. Zudem Vergleich zwischen Gleason-7b (4+3) mit Gleason-7a (3+4)-Patienten <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	IV (+IIb)
Herbert C, Morris WJ, Hamm J, Lapointe V, McKenzie M, Pickles T, Spadinger I, Keyes M. The effect of loose versus stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy. Brachytherapy 2011; 10 (6): 442-8.	Retrospektiv vergleichende Auswertung zum biochemischen Rezidiv nach LDR-BT einer prospektiv angelegten Kohorte von 1500 Patienten unter Verwendung von einzelnen vs. Verbundenen Seeds. Fragestellung nicht relevant für die Nutzenbewertung.	III
Hinnen KA, Schaapveld M, van VM, Battermann JJ, van der Poel H, van Oort IM, van Roermund JG, Monninkhof EM. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2011; 29 (34): 4510-5.	Vergleichende Auswertung zu Daten einer prospektiv angelegten Kohorte zur kumulativen Inzidenz sekundärer Neoplasien nach LDR-BT oder nach RP (jeweils Monotherapie), insgesamt 1887 Patienten, signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich Alter und Krankheitskriterien, selbes Zentrum wie in Studie 950, möglicherweise Überschneidungen der Patientenkollektive.	III
Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Frank SJ, van VM. Prostate specific antigen	Nicht-vergleichende Auswertung zu Daten einer prospektiv angelegten Kohorte zum Prädiktionspotenzial des Bounce-Phänomens für das bio-	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82 (2): 883-8.	chemischen Versagen nach LDR-BT, Insgesamt 975 Patienten mit Niedrig-, Intermediärrisiko; andere Fragestellung, selbes Zentrum wie in Studie 786, möglicherweise Überschneidungen der Patientenkollektive.	
Hinnen KA, Roeloffzen EM, Battermann JJ, Van Moorselaar RJ, van Roermund JG, van VM. Survival after prostate brachytherapy in patients aged 60 years and younger. BJU Int 2011; 107 (12): 1906-11.	Prospektive vergleichende Studie an 419 Patienten, bei denen das Überleben nach Brachytherapie in zwei altersbezogenen (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre) Gruppen verglichen wird.	IIb
Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (SUPPL. 5): v129-v133.	Update einer früheren Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und dem Follow-up bei Prostata-Ca. Hinsichtlich der Methodik der Erstellung wird auf eine frühere Publikation verwiesen, sodass eine eindeutige Klassifizierung der Leitlinie anhand dieser Publikation nicht möglich ist. Bezüglich des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wird keine Präferenz in Bezug auf eine der gängigen Therapieverfahren geäußert. Vielmehr wird auf die Ergebnisse zur Morbidität der bisherigen prospektiven nicht-randomisierten Studien verwiesen, die eine Hilfe bei der Therapieentscheidung darstellen können.	-
Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2011; 98 (1): 81-6.	Retrospektive vergleichende Studie die das Auftreten von Zweitumoren nach Prostatektomie, „conventional or two-dimensional RT“, „three-dimensional conformal RT and/or intensity modulated RT“, Brachytherapie (BT) und „combination of 2DRT and BT“ untersucht.	III
Hunter GK, Reddy CA, Klein EA, Kupelian P, Angermeier K, Uichaker J, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Long-term (10-year) gastrointestinal and genitourinary toxicity after treatment with external beam radiotherapy, radical prostatectomy, or brachytherapy for prostate cancer. Prostate cancer 2012; 2012: 853487.	Retrospektive vergleichende Studie mit 525 Patienten zu den Langzeit-Toxizitäten im Gastrointestinal- und Harntraktbereich nach Brachytherapie, externer Strahlentherapie oder Prostatektomie bei Prostatakarzinom. Die Therapiegruppen unterschieden sich in mehreren Merkmalen (z. B. Alter, Androgen deprivation, Risk category)	III
Jacobs BL, Gibbons EP, Smith RP, Beriwal S, Benoit RM. Acute bowel morbidity after prostate brachytherapy with cesium-131. Brachytherapy 2011; 10 (1): 51-6.	Prospektive nichtvergleichende Studie mit 142 Patienten („low, intermediate, and high-risk prostate Cancers“) bei denen das Auftreten von Darmsymptomen nach Cäsium-131-Brachytherapie untersucht wird.	IV
Jacobs BL, Smith RP, Beriwal S, Benoit RM. Acute lower urinary tract symptoms after prostate brachytherapy with cesium-131. Urology 2010; 76 (5): 1143-7.	Prospektive nichtvergleichende Studie mit 152 Patienten (Low-, Intermediate- und High-risk Prostatakarzinom) bei denen das Auftreten von Symptomen im unteren Harntrakt nach Cäsium-131-Brachytherapie untersucht wird.	IV
Jarusevicius L, Inciura A, Juozaityte E, Vaiciunas K, Vaitkus A, Sniureviciute M. Comparison of implant	Nichtvergleichende Studie mit 230 Patienten mit Low- und Intermediate risk Prostatakarzinom, bei der technische Aspekte (Dosimetrie, Seeds) so-	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
quality between loose and intra-operatively linked iodine-125 seeds in prostate cancer brachytherapy. J Radiat Res 2012; 53 (3): 439-46.	wie Lernkurven-Effekte untersucht werden.	
Kanai K, Nakashima J, Sugawara A, Shigematsu N, Nagata H, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Kubo A, Oya M. Prediction of PSA bounce after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. International Journal of Clinical Oncology 2009; 14 (6): 502-6.	Fallserie mit 86 Patienten, die sich mit dem Auftreten eines „PSA bounce“ nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom beschäftigt.	IV
Keyes M, Spadinger I, Liu M, Pickles T, Pai H, Hayden A, Moravan V, Halperin R, McKenzie M, Kwan W, Agranovic A, Lapointe V, Morris WJ. Rectal toxicity and rectal dosimetry in low-dose-rate (125I) permanent prostate implants: a long-term study in 1006 patients. Brachytherapy 2012; 11 (3): 199-208.	Nichtvergleichende Studie mit 1006 Patienten nach Brachytherapie bei Low- und Intermediate-risk Prostatakarzinom, bei denen die rektale Akut- und Spättoxizität und deren mögliche Einflussfaktoren untersucht werden.	IV
Kibel AS, Ciezki JP, Klein EA, Reddy CA, Lubahn JD, Haslag-Minoff J, Deasy JO, Michalski JM, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Rabah DM, Yu C, Kattan MW, Stephenson AJ. Survival among men with clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy or radiation therapy in the prostate specific antigen era. The Journal of urology 2012; 187 (4): 1259-65.	Beobachtungsstudie im retrospektiven Design, in der an 10429 Patienten das Überleben nach Prostatektomie, Brachytherapie (BT) und externer Strahlentherapie (EBRT) bei lokalisiertem Prostatakarzinom verglichen wird. Dabei zeigte sich ein geringfügiger aber statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben (gegenüber EBRT und BT) und Krankheitsspezifischen Überleben (gegenüber EBRT) nach Prostatektomie. Diese Unterschiede erklären sich die Autoren mit möglichen Imbalancen bei den Confoundern, Unterschieden in der behandlungsbezogenen Mortalität und/oder verbesserter Tumorkontrolle, wenn eine Prostatektomie als initiale Therapie durchgeführt wurde.	III
Knaup C, Mavroidis P, Stathakis S, Smith M, Swanson G, Papanikolaou N. Evaluation of the effect of prostate volume change on tumor control probability in LDR brachytherapy. Journal of Contemporary Brachytherapy 2011; 3 (3): 125-30.	Fallserie mit 39 Patienten in der Brachytherapie-Pläne evaluiert werden um den biologischen Effekt von „dose-degradation“ in Zusammenhang mit Prostata-Volumen-Änderungen zu erfassen.	IV
Ko EC, Stone NN, Stock RG. PSA nadir of <0.5 ng/mL following brachytherapy for early-stage prostate adenocarcinoma is associated with freedom from prostate-specific antigen failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83 (2): 600-7.	Retrospektive nichtvergleichende Studie, in die Daten von 921 Patienten einbezogen wurden, um die Frage zu untersuchen, ob das Erreichen eines PSA-Nadir von < 0,5 ng/ml nach einer Brachytherapie mit weniger „PSA failure“ und/oder Fernmetastasen verbunden ist.	IV
Kollmeier MA, Pei X, Algur E, Yamada Y, Cox BW, Cohen GN, Zaider M, Zelefsky MJ. A comparison of the impact of isotope ((125)I vs. (103)Pd) on toxicity and biochemical outcome after interstitial brachytherapy and external beam radiation therapy for clinically	Vergleichsstudie, bei der das biochemische Outcome und die Morbidität nach Brachytherapie (jeweils ergänzt durch einen Boost mit externer Strahlentherapie) bei lokalisiertem Prostatakarzinom in Abhängigkeit des verwendeten Isotops (Jod versus Palladium) untersucht wird.	IIb/III

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
localized prostate cancer. Brachytherapy 2012; 11 (4): 271-6.		
Komiya A, Fujiuchi Y, Ito T, Morii A, Yasuda K, Watanabe A, Nozaki T, Iida H, Nomura K, Fuse H. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2012.	Thematisch nicht relevant (HDR-Brachytherapie)	
Kono Y, Kubota K, Aruga T, Ishibashi A, Morooka M, Ito K, Itami J, Kanemura M, Minowada S, Tanaka T. Swelling of the prostate gland by permanent brachytherapy may affect seed migration. Jpn J Clin Oncol 2010; 40 (12): 1159-65.	Prospektive nichtvergleichende Studie mit 62 konsekutiven Patienten, mit der Faktoren erfasst werden sollen, die im Zusammenhang mit einer Seed-Migration nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom („clinical T1c-T2b“) stehen.	IV
Kubicek GJ, Naguib M, Redfield S, Grayback N, Brown SI. Combined transperineal implant and external beam radiation for the treatment of prostate cancer: a large patient cohort in the community setting. Brachytherapy 2011; 10 (6): 449-53.	Nichtvergleichende Studie mit 824 Patienten mit Prostatakarzinom in den verschiedenen Stadien (low- intermediate- und high-risk) in der die kombinierte Anwendung von externer Strahlentherapie und Brachytherapie untersucht wird.	IV
Kubicek GJ, Naguib M, Redfield S, Grayback N, Olszanski A, Dawson G, Brown SI. PSA decrease during combined-modality radiotherapy predicts for treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78 (3): 759-62.	Nichtvergleichende Studie mit 717 Patienten mit Prostatakarzinom in den verschiedenen Stadien (low- intermediate- und high-risk) in der die Bedeutung des PSA-Wertes im Verlauf der kombinierten Anwendung von externer Strahlentherapie und Brachytherapie untersucht wird.	IV
Lamb MN, Trabinino L, Hackford A. Patients' perspectives on fecal incontinence after brachytherapy for localized prostate cancer. Dis Colon Rectum 2011; 54 (5): 615-21.	Retrospektive Beobachtungsstudie, in der Patienten (143 von 564 haben geantwortet) nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom mittels Fragebogen zu Aspekten der Inkontinenz befragt wurden.	IV
Langley S, Ahmed HU, Al-Qaisieh B, Bostwick D, Dickinson L, Veiga FG, Grimm P, Machtens S, Guedea F, Emberton M. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. BJU Int 2012; 109 (Suppl 1): 7-16.	Bericht über ein Konsensus-Meeting zur fokalen LDR-Brachytherapie	V
Lawton CA, Hunt D, Lee WR, Gomella L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky TM, Sandler H. Long-term results of a phase II trial of ultrasound-guided radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (1): 1-7.	Nichtvergleichende Studie bei der die Langzeitergebnisse von 94 Patienten aus 27 Institutionen erhoben wurden, die eine Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom erhielten.	IV
Le Fur E, Malhaire JP, Baverez D, Delage F, Perrouin-Verbe MA, Schlurmann F, Guerif S, Fournier G, Pradier O, Valeri A. Impact of learning	Nichtvergleichende Studie mit 150 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom in der die Bedeutung der Lernkurve und technischer Veränderungen für die Dosimetrie bei der Low-Dose-	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
curve and technical changes on dosimetry in low-dose brachytherapy for prostate cancer [Bedeutung der Lernkurve und technischer Veränderungen für die Dosimetrie bei der Low-Dose-Brachytherapie des Prostatakarzinoms.]. Strahlenther Onkol 2012; 188 (12): 1091-5.	Brachytherapie untersucht wird.	
Lin YH, Lin VC, Yu TJ, Wang HP, Lu K. Comparison of health-related quality of life between subjects treated with radical prostatectomy and brachytherapy. J Clin Nurs 2012; 21 (13-14): 1906-12.	Fragebogenuntersuchung zu Symptomen und Lebensqualitätsaspekten bei 64 (von ursprünglich 81) Patienten, die entweder eine Prostatektomie (n=43) oder eine Brachytherapie (n=21) bei Prostatakarzinom (keine Stadienangabe) erhielten.	III/IV
Lubbe W, Cohen R, Sharma N, Ruth K, Peters R, Li J, Buyyounouski M, Kutikov A, Chen D, Uzzo R, Horwitz E. Biochemical and clinical experience with real-time intraoperatively planned permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 2012; 11 (3): 209-13.	Nichtvergleichende Studie mit 341 Patienten mit weit überwiegend Gleason 6 Prostatakarzinom in der mögliche Patientencharakteristika und dosimetrische Parameter untersucht werden, die ein Prediktor für „biochemical failure“ nach Brachytherapie sind.	IV
Marcu LG, Lawson JM, Rutten T, Gowda R. Quality indicators and technique for analyzing permanent I-125 prostate seed implants: seven years postimplant dosimetry evaluation. Med Phys 2012; 39 (7): 4123-31.	Nichtvergleichende Studie mit 265 Patienten, mit dem Ziel den Fortschritt der Implantationsqualität anhand der Postimplantations-Dosimetrie über einen Zeitraum von 7 Jahren darzustellen	IV
Martinez AA, Demanes J, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. Am J Clin Oncol 2010; 33 (5): 481-8.	Vergleichende Studie, in der HDR-Brachytherapie (in 2 Dosierungen; n=171, n=77) mit LDR-Brachytherapie (n=206) verglichen wird. Die Behandlungen fanden zwischen 1993 und 2004 statt. Es bleibt ein Stück weit unklar, inwieweit es sich um eine prospektive oder eine retrospektive Studie handelt. Auffällig in Bezug auf den Rekrutierungszeitraum ist beispielsweise, dass eine Tumorklassifikation aus 2003 verwendet wird.	IIb/III
Masucci GL, Donath D, Tetreault-Lafamme A, Carrier JF, Hervieux Y, Larouche RX, Bahary JP, Taussky D. Comparison Between High and Low Source Activity Seeds for I-125 Permanent Seed Prostate Brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78 (3): 781-6.	Vergleichende Studie, in der zwei Seed-Varianten miteinander verglichen werden.	III
Matsushima M, Kikuchi E, Maeda T, Nakashima J, Sugawara A, Ando T, Mizuno R, Nagata H, Miyajima A, Shigematsu N, Oya M. A Prospective Longitudinal Survey of Erectile Dysfunction in Patients with Localized Prostate Cancer Treated with Permanent Prostate Brachytherapy. The Journal of urology 2012.	Abstract einer nichtvergleichenden Studie mit 119 Patienten, bei denen der Aspekt der erektilen Dysfunktion im Anschluss an eine Brachytherapie bei Prostatakarzinom	IV
Mazon R, Bajard A, Montbarbon X, Gassa F, Malet C, Rocher F, Clippe S, Bringeon G, Desmettre O, Pommier P.	Nichtvergleichende Studie mit 198 Patienten, in der mögliche prädiktive Faktoren für einen „PSA bounce“ im Anschluss an eine Brachytherapie bei	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Permanent 125 I-seed prostate brachytherapy: Early prostate specific antigen value as a predictor of PSA bounce occurrence. RADIATION ONCOLOGY 2012; 7 (1).	low- und intermediate risk Prostatakarzinom untersucht werden.	
Miles EF, Nelson JW, Alkaiissi AK, Das S, Clough RW, Broadwater G, Anscher MS, Chino JP, Oleson JR. Biologically effective dose (BED) correlation with biochemical control after low-dose rate prostate brachytherapy for clinically low-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77 (1): 139-46.	Nichtvergleichende Studie mit 140 Patienten zu dosimetrischen Aspekten der Brachytherapie bei low risk Prostatakarzinom.	
Miyazawa K, Matoba M, Minato H, Morita N, Chikazawa I, Ota K, Tokunaga K, Tonami H, Nojima T, Suzuki K. Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds: analysis of its incidence and risk factors. Jpn J Radiol 2012; 30 (8): 635-41.	Nichtvergleichende Studie mit 121 Patienten zur Frage der Seed Migration im Rahmen einer Brachytherapie bei Prostatkarzinom (T1—T2).	
Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, Gustafson G, Ye H, Martinez A. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82 (1): 204-12.	Retrospektive Vergleichsstudie mit 1903 Patienten, bei denen Akut- und Spättoxizitäten an Harn- und Gastrointestinaltrakt nach (LDR-) Brachytherapie, externer Strahlentherapie und der Kombination aus externer Strahlentherapie mit HDR-Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht werden. Es werden unterschiedliche Toxizitätsprofile für die einzelnen Therapieformen berichtet. Teilweise deutliche Unterschiede in den Patientencharakteristika stehen einer vergleichenden Betrachtung der untersuchten Therapieformen entgegen.	III
Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D, Henry AM. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2010; 96 (1): 34-7.	Nichtvergleichende Studie, in der das Outcome von 187 Patienten nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom (Gleason 7; intermediate risk) untersucht wird.	IV
Nakamura R, Kikuchi K, Tanji S, Yabuuchi T, Uwano I, Yamaguchi S, Ariga H, Fujioka T. Narrow safety range of intraoperative rectal irradiation exposure volume for avoiding bleeding after seed implant brachytherapy. Radiation oncology (London, England) 2012; 7: 15.	Retrospektive nichtvergleichende Studie mit 197 Patienten, die verbesserte Dosierungsmöglichkeiten zur Vermeidung rektaler Nebenwirkungen nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom untersucht.	IV
Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, Ross R, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality in elderly men with intermediate-risk prostate cancer treated with brachy-	Nichtvergleichende Studie mit 1978 Patienten, bei der mögliche klinische Faktoren untersucht werden, die mit einer Prostatakarzinomspezifischen Mortalität assoziiert sind. Die Patienten erhielten entweder eine Brachytherapie allein oder in Kom-	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
therapy with or without external beam radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77 (1): 147-52.	bination mit externer Strahlentherapie.	
Nguyen PL, Chen MH, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, Martin NE, Beard CJ, Dosoretz DE, Moran BJ, Katin MJ, Braccioforte MH, Ross R, Salenius SA, Kantoff PW, D'Amico AV. Risk of all-cause and prostate cancer-specific mortality after brachytherapy in men with small prostate size. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79 (5): 1318-22.	Nichtvergleichende Studie zum Einfluss der Prostatagröße auf das Überleben nach Brachytherapie	IV
Nguyen PL, Chen MH, Zhang Y, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, Hurwitz MD, Suh WW, D'Amico AV. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: implications for focal therapy. The Journal of urology 2012; 188 (4): 1151-6.	Update der Ergebnisse einer Therapiestudie/Fallserie mit 318 Patienten, die eine MR gesteuerte partielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom erhielten	IV
Nicole LM, Trabinino L, Hackford A. Patients' perspectives on fecal incontinence after brachytherapy for localized prostate cancer. Dis Colon Rectum 2011; 54 (5): 615-21.	<i>Dublette zu Lamb et al. 2011</i>	
Okaneya T, Nishizawa S, Iijima K, Yamagishi T, Kamigaito T, Hashida I, Hosaka N. [Clinical evaluation of lower urinary tract symptoms following seed implant for prostate cancer]. Hinyokika Kyo 2012; 58 (4): 185-91.	Nichtvergleichende Studie in japanischer Sprache mit englischen Abstract. An 320 Patienten werden Symptome des unteren Harntraktes nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht.	IV
Orio PF, III, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Lief J, Wallner KE. Patient-reported long-term rectal function after permanent interstitial brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Brachytherapy 2012; 11 (5): 341-7.	Nichtvergleichende Studie mit 134 eingeschlossenen Patienten, bei denen mittels eines „patient-administered quality-of-life instrument“ der Effekt einer Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom auf die rektale Funktion in der Langzeitbeurteilung untersucht wird.	IV
Pai HH, Keyes M, Morris WJ, Christie J. Toxicity after (125)I prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. Brachytherapy 2012.	Retrospektive Fallserie an 13 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, bei denen die gastrointestinale Toxizität nach einer Brachytherapie bei low- und intermediate risk Prostatakarzinom untersucht wird.	IV
Pal RP, Bhatt JR, Khan MA, Duggleby S, Camilleri P, Bell CR, Elwell C, Kunkler RB. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125 prostate brachytherapy. Brachytherapy 2011; 10 (2): 107-16.	Nichtvergleichende Studie mit 216 Patienten, bei denen die Prostatalänge als möglicher Prediktor für „urinary toxicity“ nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht wird.	IV
Pardo Y, Guedea F, Aguiló F, Fernández P, Macías V, Mariño A, Hervás A, Herruzo I, Ortiz MJ, Ponce de LJ, Craven-Bratle J, Suárez JF, Boladeras A, Pont À, Ayala A, Sancho G, Martínez E, Alonso J, Ferrer M. Quality-of-life impact of primary treatments for	Prospektive Kohortenstudie, welche die Brachytherapie bei Prostatakrebspatienten mit Prostatektomie und externer Radiotherapie vergleicht. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-</i>	IIb

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
localized prostate cancer in patients without hormonal treatment. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28 (31): 4687-96.	2.2.1 und D-2.2.2).	
Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Lange S. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. Eur Urol 2011; 60 (5): 881-93.	Systematischer Review der Autorengruppe, die vermutlich auch maßgeblich in die Erstellung des Rapid reports und/oder des vorangegangenen Abschlussberichtes des IQWiG zu dieser Thematik eingebunden waren. Der Recherchezeitraum endet wie beim Rapid Report im Juni 2010, schließt aber auch Studien vor 2006 ein. Der vom IQWiG erstellte Rapid Report sowie der vorausgegangene Abschlussbericht wurden bei der Bewertung bereits berücksichtigt.	IIa
Pereira da Ponte AL, Fernandes Silva JL, Abdallah HS, Kalil Haddad CM, Joao NA, Andrade CH. Biochemical control of prostate cancer with iodine-125 brachytherapy alone: Experience from a single institution. Clinical and Translational Oncology 2012; 14 (5): 369-75.	Retrospektive nichtvergleichende Studie mit 220 Patienten, bei denen das „biochemical failure free survival“ nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht wurde.	IV
Pickles T, Morris WJ, Kattan MW, Yu C, Keyes M. Comparative 5-year outcomes of brachytherapy and surgery for prostate cancer. Brachytherapy 2011; 10 (1): 9-14.	Vergleichende Kohortenstudie mit 1254 Patienten mit Prostatakrebs von niedrigem bis mittlerem Risiko, die mit Brachytherapie (PB) behandelt und nomogrammbasiert mit den Outcomes von Prostatektomiepatienten (RRP) verglichen werden. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	IIb
Pinkawa M, Holy R, Piroth MD, Klotz J, Pfister D, Heidenreich A, Eble MJ. Urinary morbidity after permanent prostate brachytherapy - impact of dose to the urethra vs. sources placed in close vicinity to the urethra. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2012; 103 (2): 247-51.	Prospektive Fallserie mit 59 Patienten die sich mit dem Einfluss bestimmter Brachytherapiebezogener Faktoren auf die Morbidität des unteren Harntraktes beschäftigt.	IV
Piña AG, Crook JM, Kwan P, Borg J, Ma C. The impact of perineural invasion on biochemical outcome after permanent prostate iodine-125 brachytherapy. Brachytherapy 2010; 9 (3): 213-8.	Nichtvergleichende Studie mit 339 Patienten, bei denen der Einfluss der perineuralen invasion auf das „biochemical no evidence of disease (bNED) survival“ nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht wird.	IV
Prada PJ, Jimenez I, González-Suárez H, Fernández J, Cuervo-Arango C, Mendez L. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate	Thematisch nicht relevant (HDR-Brachytherapie)	

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
cancer: treatment description and preliminary results. Brachytherapy 2012; 11 (2): 105-10.		
Roeloffzen EM, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, van VM. Acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy in relation to dose in different regions of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80 (1): 76-84.	Fall-Kontroll-Studie zum Einfluss der Dosis in verschiedenen Prostata-Regionen und anatomische Variationen auf das Risiko für einen akuten Harnverhalt nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom	III
Roeloffzen EM, Battermann JJ, van Deursen MJ, Monninkhof EM, Vischer MI, Moerland MA, van VM. Influence of dose on risk of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 80 (4): 1072-9.	Nichtvergleichende Studie mit 714 Patienten zum Einfluss der Dosis auf das Risiko für einen akuten Harnverhalt nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom	IV
Roeloffzen EM, Hinnen KA, Battermann JJ, Monninkhof EM, van Roermund JG, van Gellekom MP, Frank SJ, van VM. The impact of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy on health-related quality of life. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77 (5): 1322-8.	Nichtvergleichende Studie mit 127 Patienten, bei denen der Einfluss eines akuten Harnverhaltes auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht wird.	IV
Rosenthal SA, Bittner NH, Beyer DC, Demanes DJ, Goldsmith BJ, Horwitz EM, Ibbott GS, Lee WR, Nag S, Suh WW, Potters L. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79 (2): 335-41.	Sogenannte „Practice Guideline“, die als Ausbildungswerkzeug gedacht ist und einen Schwerpunkt auf der Beschreibung der Anwendung setzt, daneben aber auch Ausführungen zur Patientenselektion und zum Follow-up enthält.	-
Samuelian JM, Swanson DA, Kudchadker RJ, Pugh TJ, Kuban DA, Lee AK, Choi S, Nguyen Q-N, Bruno TL, Frank SJ. Long-term tumor control after brachytherapy for base-of-prostate cancer. Journal of Contemporary Brachytherapy 2011; 3 (4): 183-7.	Retrospektive Fallsrie mit 52 Patienten, bei denen das Outcome nach Brachytherapie bei „base-of-prostate cancer“ untersucht wird.	IV
Shah C, Lanni TB, Jr., Ghilezan MI, Gustafson GS, Marvin KS, Ye H, Vicini FA, Martinez AA. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. Brachytherapy 2012; 11 (6): 441-5.	Vergleichende Studie, in der die Outcomes (Biochemische Kontrolle/Versagen, Krankheitspezifisches Überleben, Gesamtüberleben) der Therapieoptionen LDR-Brachytherapie, HDR-Brachytherapie und IMRT-Strahlentherapie bei Patienten mit low/intermediate Risk Prostatakarzinom untersucht und die costeffectiveness ermittelt werden. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	III
Shiraishi Y, Yorozu A, Ohashi T, Toya K, Seki S, Yoshida K, Kaneda T, Saito S, Nishiyama T, Hanada T, Shi-	Nichtvergleichende Studie mit 458 Patienten bei denen Dosisaspekte in Bezug rektale Blutungen (Grad 2) nach Brachytherapie in Kombination mit	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
gematsu N. Dose constraint for minimizing grade 2 rectal bleeding following brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: rectal dose-volume histogram analysis of 457 patients. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 81 (3): e127-e133.	externer Strahlentherapie bei Prostatakarzinom (T1-T3) untersucht wird.	
Singh DK, Hersey K, Perlis N, Crook J, Jarvi K, Fleshner N . The effect of radiation on semen quality and fertility in men treated with brachytherapy for early stage prostate cancer. <i>The Journal of urology</i> 2012; 187 (3): 987-9.	Als Pilotstudie angelegte Fallserie mit 5 Patienten, bei denen der Einfluss der Strahlung auf Samenqualität und Fertilität nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom (Gleason 6 oder 7)	IV
Smith RP, Jones HA, Beriwal S, Gokhale A, Benoit R. Predictors of urinary morbidity in Cs-131 prostate brachytherapy implants. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 81 (3): 745-50.	Nichtvergleichende Studie mit 159 Patienten, bei denen die Morbidität im Bereich des Harntraktes nach Cäsium-131-Brachytherapie bei Prostatakarzinom (Gleason 6-9) untersucht wird.	IV
Snyder KM, Stock RG, Buckstein M, Stone NN. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2012; 110 (2): 221-5.	Nichtvergleichende Studie mit 1063 Patienten, bei denen die Frage des Langzeit-Potenzverlustes nach Brachytherapie allein oder in Kombination mit externer Strahlentherapie bzw. Androgen deprivierender Therapie bei Prostatakarzinom (T1-T3) untersucht wird.	IV
Stock RG, Berkowitz J, Blackburg SR, Stone NN. Gleason 7 prostate cancer treated with low-dose-rate brachytherapy: lack of impact of primary Gleason pattern on biochemical failure. <i>BJU Int</i> 2012; 110 (9): 1257-61.	Nichtvergleichende Studie mit 560 Patienten, bei denen das Outcome nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom (Gleason 7) unter Berücksichtigung des Gleason Musters untersucht wird.	IV
Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, Unger P, Stock RG. Influence of pre-treatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. <i>The Journal of urology</i> 2011; 185 (2): 495-500.	Nichtvergleichende Studie mit 2111 Patienten in der der Einfluss verschiedener Faktoren auf unterschiedliche Outcome –Parameter nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom (Gleason 2-10; T1c-T3)	IV
Sugawara A, Nakashima J, Kunieda E, Nagata H, Mizuno R, Seki S, Shirai-shi Y, Kouta R, Oya M, Shigematsu N. Incidence of seed migration to the chest, abdomen, and pelvis after transperineal interstitial prostate brachytherapy with loose (125)I seeds. <i>Radiation oncology (London, England)</i> 2011; 6: 130.	Nichtvergleichende Studie mit 267 Patienten zur Inzidenz der Seed-Migration nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom (T1/2)	IV
Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 81 (2): 376-81.	Nichtvergleichende Studie mit 173 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit einer Brachytherapie behandelt wurden. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	IV
Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Lief J, Adamovich E, Wallner KE. Distant metastases follow-	Nichtvergleichende Studie mit 1840 Patienten zum Auftreten von Fernmetastasen nach Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakar-	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
ing permanent interstitial brachytherapy for patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82 (2): e225-e232.	zinom	
Taira AV, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, Wallner KE. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79 (5): 1336-42.	Nichtvergleichende Studie mit 1656 Patienten, in der das Langzeit-Outcome nach Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom untersucht wird.	IV
Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E, Wallner KE. Prognostic importance of small prostate size in men receiving definitive prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84 (2): 396-401.	Nichtvergleichende Studie mit 2024 Patienten mit Prostatakarzinom, mit der die prognostische Bedeutung einer kleinen Prostata ($\leq 20 \text{ cm}^3$) für Patienten mit Prostatakarzinom untersucht wird, die sich einer Brachytherapie unterziehen. <i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i>	IV
Takeda K, Jingu K, Koto M, Fujimoto K, Narazaki K, Kubozono M, Saito H, Yamada S, Mitsuduka K, Ishidoya S, Ariga H, Arai Y, Yamada S. Predicting the severity of acute urinary toxicity after brachytherapy with iodine-125 for localized prostate cancer. The Tohoku journal of experimental medicine 2011; 223 (1): 55-60.	Nichtvergleichende Studie mit 104 Patienten zur Frage der akuten Toxizität für den Harntrakt nach Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom	IV
Tanaka N, Asakawa I, Fujimoto K, Anai S, Hirayama A, Hasegawa M, Konishi N, Hirao Y. Minimal percentage of dose received by 90% of the urethra (%UD90) is the most significant predictor of PSA bounce in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy (LDR-brachytherapy) for prostate cancer. BMC Urology 2012; 12: 28.	Nichtvergleichende Studie mit 200 Patienten zur Frage des „PSA-bounce“ nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom	IV
Taussky D, Delouya G, Lefebvre F, Liu A, Abrahamowicz M, Bahary JP, Donath D. Association between erectile function and lower urinary tract symptoms in patients treated with permanent seed prostate brachytherapy. The Canadian journal of urology 2010; 17 (4): 5259-64.	Nichtvergleichende Studie mit 124 Patienten zur Frage der Assoziation von erektiler Dysfunktion und Symptomen am unteren Harntrakt im Zusammenhang mit Brachytherapie bei low- und intermediate-risk Prostatakarzinom	IV
Taussky D, Moudjian C, Larouche R, Beliveau-Nadeau D, Boudreau C, Hervieux Y, Donath D. Seed migration in prostate brachytherapy depends on experience and technique. Brachytherapy 2012; 11 (6): 452-6.	Nichtvergleichende Studie mit 495 Patienten, in der der Einfluss von Erfahrung und moderner Ultraschalltechnik auf das Auftreten von Seed-Migration nach Brachytherapie bei Prostatakarzinom untersucht wird.	IV
Teishima J, Kenjo M, Kobatake K, Iwamoto H, Goriki A, Oki M, Shoji K, Miyamoto K, Masumoto H, Inoue S, Kobayashi K, Ohara S, Kajiwara M, Kimura T, Murakami Y, Kaneyasu Y,	Nichtvergleichende Studie mit 172 Patienten in der das Outcome nach Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom untersucht wird.	IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
Nishibuchi I, Nagata Y, Matsubara A. Six-year experience of permanent prostate brachytherapy for clinically localized prostate cancer. <i>Hiroshima J Med Sci</i> 2011; 60 (3): 51-6.		
Tomaszewski JJ, Smaldone MC, Makaroun S, Smith RP, Beriwal S, Benoit RM. Cesium 131 versus iodine 125 implants for prostate cancer: evaluation of early PSA response. <i>The Canadian journal of urology</i> 2010; 17 (5): 5360-4.	Retrospektive Vergleichstudie mit 200 Patienten, bei denen zwei unterschiedliche Seeds in Hinblick auf das initiale PSA-Outcome untersucht werden.	III
Uesugi T, Saika T, Edamura K, Nose H, Kobuke M, Ebara S, Abarzua F, Katayama N, Yanai H, Nasu Y, Kumon H. Primary Gleason grade 4 impact on biochemical recurrence after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2012; 82 (2): e219-e223.	Nichtvergleichende Studie mit 414 Patienten zur Frage eine prädiktiven Faktors für das Auftreten einer „biochemical recurrence“ nach Brachytherapie bei low- und intermediate-risk Prostatakarzinom.	IV
Usmani N, Chng N, Spadinger I, Morris WJ. Lack of significant intraprostatic migration of stranded iodine-125 sources in prostate brachytherapy implants. <i>Brachytherapy</i> 2011; 10 (4): 275-85.	Fallserie mit 10 Patienten, in denen das Migrationsverhalten von RAPIDStrands untersucht wird	IV
Vargas C, Swartz D, Vashi A, Blasser M, Kasareian A, Cesaretti J, Kiley K, Turk M. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy. <i>Brachytherapy</i> 2012.	Nichtvergleichende Studie mit 304 Patienten, in der das Outcome nach Brachytherapie oder Brachytherapie in Kombination mit externer Strahlentherapie bei Prostatakarzinom (T1-T3) untersucht wird.	IV
Vassiliev ON, Kudchadker RJ, Swanson DA, Bruno TL, van VM, Frank SJ. Displacement of periurethral stranded seeds and its dosimetric consequences in prostate brachytherapy. <i>Brachytherapy</i> 2011; 10 (5): 401-8.	Fallserie mit 10 Patienten zum Aspekt des Displacements von „Stranded Seeds“	IV
Williams SB, Lei Y, Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, Yu HY, Kowalczyk KJ, Hu JC. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2012; 110 (2 Pt 2): E92-E98.	Vergleichende Beobachtungsstudie, in der die Daten von 10928 Patienten in Bezug auf Outcome und Kosten nach Cryotherapie und Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht werden. Als Grundlage dienten Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-Daten. Wenngleich die Autoren von einer prospektiven Kohorte sprechen und der Studie den Level of Evidence 2a zuordnen, handelt es sich um eine Analyse bereits bestehender Daten und somit eher um einen retrospektiven Ansatz. Mit der Cryotherapie wird hier eine Therapiemodalität mit der Brachytherapie verglichen, die gemäß S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms bislang nicht als primäre Therapieoption empfohlen wird. Die Autoren berichten über mehr Komplikationen im Harntrakt und hinsichtlich erektiler Funktion bei der Cryotherapie.	IIb-III

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
	Dagegen war die Brachytherapie mit mehr Komplikationen im Darmbereich verbunden. Die Besonderheiten des Datenkörpers (Medicare-Daten, nur SEER-Regionen) limitieren die Aussagekraft.	
Wirth MP, Frohner M. S3-leitlinie zur diagnostik und therapie des prostatakarzinoms^ S3 guidelines for diagnostics and therapy of prostate cancer. Update. Onkologie 2012; 18 (4): 355-64.	Publikation zur Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Die S3-Leitlinie wird im Rahmen der Bewertung bereits berücksichtigt.	-
Yagi Y, Namitome R, Kono Y, Nishiyama T, Toya K, Yorozu A, Saito S. [Sexual function after permanent seed implant prostate brachytherapy]. Nihon Hinyokika Gakkai zasshi The japanese journal of urology 2012; 103 (4): 599-603.	Studie in japanischer Sprache mit englischem Abstract in der ausweislich des „Purpose“ der Untersuchung der Sexualfunktion nach Brachytherapie dient. Neben den Ergebnissen zu 353 Patienten nach Brachytherapie werden auch die Ergebnisse von 56 Patienten nach Prostatektomie berichtet, ohne dass diese Studie auf einen Vergleich angelegt gewesen zu sein scheint. 305 Patienten der Brachytherapiegruppe erhielten neoadjuvante Hormontherapie	tendenziell IV, jedoch aufgrund Publikationssprache nicht eindeutig festlegbar
Zelevsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, Zaider M. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer. Urology 2011; 77 (4): 986-90.	Retrospektive vergleichende Studie mit 729 konsekutiven Patienten bei denen Tumorkontrolle und Toxizitäts-Outcomes nach High-Dose Intensity Modulated Strahlentherapie (IMRT) und Brachytherapie bei low-risk Prostatakarzinom untersucht wird. Es wird über eine im Vergleich bessere 7-Jahres-Tumorkontrolle (biochemisch) bei der Brachytherapie berichtet. Obgleich die Toxizitäten in beiden Gruppen gering waren, traten moderat aber signifikant mehr Grad 2 Harntrakt- und Darm-Symptome in der Brachytherapie-Gruppe auf. Unterschiede in den Patienten-charakteristika limitieren die Aussagekraft der Studie	III
Zelevsky MJ, Chou JF, Pei X, Yamada Y, Kollmeier M, Cox B, Zhang Z, Schechter M, Cohen GN, Zaider M. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Brachytherapy 2012; 11 (4): 245-9.	Nichtvergleichende Studie mit 1466 Patienten zur Identifikation von prädiktiven Faktoren für biochemische Tumorkontrolle nach Brachytherapie (bei „higher risk features“ mit supplementierender externer Strahlentherapie) bei Prostatakarzinom	IV
Zelevsky MJ, Pei X, Teslova T, Kuk D, Magsanoc JM, Kollmeier M, Cox B, Zhang Z. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. BJU Int 2012.	Retrospektive Studie mit 2658 Patienten, in der das Auftreten von Zweitkarzinomen und das auf die die Initiale Behandlung bezogene Überleben nach Prostatektomie, Intensity-Modulated Strahlentherapie (IMRT) und Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom untersucht wird. Es wird berichtet, dass Inzidenz der Zweitkarzinome keine signifikanten Unterschiede zeigt, sofern die Daten in Bezug auf Alter und Raucherstatus adjustiert sind. Auch hinsichtlich der Mortalität in Bezug auf die Zweitkarzinome werden keine signifikanten Unterschiede berichtet. Die in Bezug auf den Untersuchungsfokus Zweitkarzinom klei-	III-IV

Zitat	Kommentar (2. Screening)	Evidenzstufe
	ne Fallzahl und relativ kurze Nachbeobachtungszeit stellen Limitationen der Studie dar. Wenn gleich die Autoren diese Studie als Fallserie der Evidenzstufe 4 einordnen, lässt sich diese aufgrund des vergleichenden Charakters auch der Evidenzstufe III (nach VerFO) zurordnen.	
<p>Zhang L-L, Ma L, Tian J-H, Ren Y-Y, Yang K-H. ¹²⁵I versus ¹⁰³Pd brachytherapy for low risk prostate cancer: A systematic review. Chinese Journal of Cancer 2009; 28 (8).</p>	Systematischer Review zum Vergleich zweier Seedarten	Ia
<p>Zilli T, Taussky D, Donath D, Le HP, Larouche RX, Béliveau-Nadeau D, Hervieux Y, Delouya G. Urethra-sparing, intraoperative, real-time planned, permanent-seed prostate brachytherapy: toxicity analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81 (4): e377-e383.</p>	<p>Fallserie, in der im Wesentlichen über Toxizitäts-Outcomes (Urogenital, Gastrointestinal) bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit einer Urethra-ausparenden, intraoperativen, „real-time“ geplanten konformalen Technik der ¹²⁵I Brachytherapie behandelt wurde n, berichtet wird.</p> <p><i>Auswertung ist bereits im Rahmen der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen erfolgt (siehe D-2.2.1 und D-2.2.2).</i></p>	IV

Insgesamt 3 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet:

1	Quelle	Ip S, Dvorak T, Yu WW, Patel K, Obadan N, Chung M, Bannuru R, Lau J. Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: an Update. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2010. Peer review Ja
2	Dokumententyp	HTA-Bericht
3	Bezugrahmen	Angefertigt von Tufts Evidence-based Practice Center für Agency/Department of Health and Human Services, USA Es handelt sich um eine als Update zu einem früheren Report angelegte Arbeit. Die Darstellungen und Schlussfolgerungen sind den Autoren zuzuordnen und stellen nicht notwendigerweise die Sichtweise der AHRQ dar. Einer der 8 Autoren ist Mitglied der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Radioonkologie, jedoch keine relevanten Interessenkonflikte erkennbar
4	Erkrankung / Indikation	Lokal begrenztes Prostatakarzinom (PCa)
5	Fragestellung / Technologie	3 Forschungsfragen: 1. „Benefits“ und „Harms“ verschiedener Bestrahlungsverfahren bei lokal begrenztem PCa im Vergleich zu keiner (initialen) Behandlung in Bezug auf klinische Zielgrößen? 2. „Benefits“ und „Harms“ verschiedener Bestrahlungsverfahren (Cyberknife, externe Bestrahlungsverfahren, LDR- und HDR-BT) im Vergleich miteinander bei lokal begrenztem PCa in Bezug auf klinische Zielgrößen? 3. Inwiefern beeinflussen Patienteneigenschaften (z. B. Alter, Ethnie, Komorbidität, Präferenzen) die Zielgrößenergebnisse der verschiedenen Bestrahlungsverfahren?
6	Methodik	Suche in MedLine und Cochrane-Datenbank nach Studien, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2009 publiziert worden waren. Gesucht wurde nach direkten Vergleichsstudien (mit und ohne Randomisierung) mit mindestens 80% Patienten mit Tumorstadium T1-2 zur Beantwortung der in 5. genannten Forschungsfragen. Als Zielgrößen wurden Überleben (gesamtes und krankheitsspezifisches), biochemische und klinische Progressionsfreiheit, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (ab Grad 3) einbezogen. Die Extraktion der Daten wurden von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten überprüft. Die Qualität der Studien, definiert als das Risiko für Bias, wurde in 3 Grade (A, B, C) eingeteilt. Die sich aus der Studienlage ergebende Evidenz teilte man in die Kategorien „hoch, moderat, insuffizient“ ein. Die Evidenzsynthese erfolgte mittels tabellarischer Zusammenstellungen. Gab es mehrere Studien zu einer Fragestellung, wurden Forest-Plots angefertigt, um die Größe des Behandlungseffektes auszudrücken. Die Abfrage ergab initial 1283 Treffer, von denen 165 im Volltext geprüft wurden. Danach Einschluss 53 Studien und zusätzlich 9 RCTs aus dem „Minnesota Report“. Ausgeschlossene Studien werden nur für die Cyberknife-Behandlung gelistet.

7	Ergebnisse	<p><u>Ad Frage 1:</u> Die Evidenzlage zu Vergleichen von Bestrahlungsverfahren gegenüber keiner (initialen) Behandlung beim lokalisierten Prostatakarzinom wird als insuffizient bewertet (ausschließlich retrospektive Auswertungen, keine RCT verfügbar). Daten aus drei retrospektiven Kohorten zeigten mehrheitlich eine nicht-signifikante Verbesserung im krankheitsfreien Überleben bei Patienten, die Strahlentherapie erhalten haben verglichen mit denjenigen, die keine oder keine initiale Therapie erhielten.</p> <p><u>Ad Frage 2:</u> Die Datenlage hinsichtlich der Vergleiche verschiedener Bestrahlungsverfahren (z. B. perkutane Bestrahlung, Brachytherapie) untereinander wurden als uneindeutig bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die LDR-BT als Monotherapie verglichen mit EBRT fand sich nur eine retrospektive Studie: diese zeigte keine Unterschiede zum Endpunkt krankheitsspezifischen Überleben. Zum Endpunkt PSA-Rezidiv lagen vier retrospektive Studien mittlerer Qualität vor, die jedoch inkonsistente Ergebnisse lieferten. • Die Evidenz für den Endpunkt gastrointestinale bzw. urogenitale Toxizität der LDR-BT wird ebenfalls als insuffizient gewertet, da die Studien von moderater Qualität waren und inkonsistente Ergebnisse berichteten. • Eine Studie zeigte signifikant bessere Ergebnisse zur sexuellen Funktion für die LDR-BT vs. EBRT, eine weitere Studie ein gleichlautendes Ergebnis, jedoch ohne Signifikanzangabe. • Weitere Vergleiche (LDR-BT vs. HDRBT, Kombinationen mit LDR-BT, Intra-SBRT, Intra-EBRT) wurden dargestellt, sind für die Bewertung des G-BA zum Erkenntnisstand zur LDR-BT als Monotherapie aber nicht relevant • Zu Intra-LDR-BT-Vergleichen zeigte sich eine insuffiziente Evidenzlage. <p><u>Ad Frage 3:</u> Die Frage, inwieweit bestimmte Patienteneigenschaften die Behandlungsergebnisse beeinflussen, konnte mangels ausreichender Daten nicht beantwortet werden.</p> <p><u>Anmerkungen:</u> Die einbezogenen Studien waren größtenteils auch im IQWiG-Bericht/Rapid Report 2010 berücksichtigt worden. Eine Reihe von Studien hatten auch fortgeschrittenere Stadien (bis zu 20 %) oder Patienten mit antiandrogener Therapie inkludiert.</p>
8	Ökonomische Evaluation	Nein
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	entfällt
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	entfällt

<p>9</p>	<p>Fazit der Autoren</p>	<p>Ein definitiver Nachweis von Vorteilen der untersuchten Bestrahlungsverfahren gegenüber keiner (initialen) Behandlung konnte nicht ermittelt werden, weil die gefundenen Daten nicht aussagekräftig sind. Dies gilt ebenso für Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit der verschiedenen Bestrahlungsverfahren untereinander im Hinblick auf überlebensbezogene Endpunkte. Die Datenlage gibt Hinweise darauf, dass Brachytherapie (nicht spezifiziert) gegenüber perkutaner Bestrahlung mit erhöhter urogenitaler und vergleichbarer gastrointestinaler Toxizität einhergeht, dennoch werden mehr und qualitativ hochwertigere Studien benötigt, um diese Aussagen zu untermauern oder zu widerlegen.</p>
<p>10</p>	<p>Abschließende Bewertung</p>	<p>Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein Update eines früheren Reports. Sie fokussiert auf strahlentherapeutische Verfahren zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die radikale Prostatektomie war nicht in die Untersuchung einbezogen.</p> <p>Die Arbeit weist eine gute methodische Qualität auf.</p> <p>Im Hinblick auf die LDR-Brachytherapie, die eines der untersuchten Behandlungsverfahren in diesem HTA ist, kommen die Autoren zu keinen anderen oder neueren Aussagen als denen, die bereits im IQWiG-Update von 2010 getroffen wurden. Dies mag an der vergleichbaren Methodik als auch an der Tatsache liegen, dass der Suchzeitraum ähnlich war und entsprechend identische Studien gefunden, beschrieben bzw. bewertet wurden.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung der Arbeitsgruppe liefert die vorliegende Arbeit keine neuen Aspekte.</p>

1	Quelle	Kelly J, Thompson L, McIntosh H, Wilson S, Harbour J. Brachytherapy to treat different types of cancer: an overview of the evidence. Edinburgh: NHS, 2011. Peer review Nicht erkennbar
2	Dokumententyp	Nicht eindeutig zuordenbar
3	Bezugrahmen	Angefertigt von NHS Quality Improvement Scotland (NHS QIS) für das HTA-Programm des Nationalen schottischen Gesundheitssystems (NHS Scotland) Keine Angaben zu Interessenkonflikten
4	Erkrankung / Indikation	Diverse Tumorentitäten, eine davon lokal begrenztes Prostatakarzinom (PCa)
5	Fragestellung / Technologie	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsökonomischer Aspekte von Brachytherapieverfahren (LDR und H
6	Methodik	Der HTA-Bericht fasst die Ergebnisse systematischer Reviews (publiziert seit 2005) und evidenzbasierter Leitlinien zusammen und wurde durch eine Suche nach Primärstudien und gesundheitsökonomischer Evidenz ergänzt. Eine Suchstrategie ist nicht beschrieben, ebenso wenig wurden statistische Analysen oder Berechnungen durchgeführt. Die Darstellung sämtlicher Ergebnisse erfolgt ausschließlich narrativ.
7	Ergebnisse	Es werden 5 Informationssynthesen/Leitlinien (aus den Jahren 2005 bis 2008) mit ihren wesentlichen Aussagen zur LDR-Brachytherapie oder HDR-Brachytherapie kurz dargestellt und diskutiert. Es handelt sich dabei um eine NICE-Guideline, einen Report des Medical Service Committee of Australia, zwei interventional procedure guidances des NICE und eine Neuseeländische Leitlinie. Zudem wird über eine ergänzende Recherche nach Primärstudien berichtet. Die gefundenen RCTs (davon eines zur LDR-BT als Monotherapie; Giberti) zum Vergleich mit anderen Therapiearten weisen diverse methodische Einschränkungen auf, so dass keine validen Schlussfolgerungen daraus abgeleitet werden können. Ergänzt werden diese Darstellungen um Ausführungen zur Sicherheit und „Patient issues“. Demnach entstammen die Daten zur Sicherheit, die in die einbezogenen Informationssynthesen/Leitlinien eingegangen waren, älteren Studien (2000-2004) niedrigen Evidenzniveaus und lassen keine konsistenten Schlussfolgerungen der Sicherheit im Vergleich zu anderen Behandlungsarten zu. Dies gilt ebenso für die jüngste gefundene Primärstudie aus 2011 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Bericht fasst seine Ergebnisse in so genannten „Key Messages“ zusammen, die weiter unten unter „Fazit der Autoren“ aufgeführt sind. Anmerkung: Die einzige zur Fragestellung der AG (LDR-BT Monotherapie vs. Andere Therapieoptionen) beschriebene Primärstudie (RCT von Giberti) war auch im IQWiG-Bericht/Rapid Report 2010 berücksichtigt worden.
8	Ökonomische Evaluation	Nein

8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	<p>Nicht zuzuordnen</p> <p>Zur (geplanten) Methodik der ökonomischen Evaluation finden sich im Bericht keine Informationen. Es werden lediglich die in der NICE-Guideline veröffentlichten Analysen berichtet, deren Ergebnisse inkonsistent sind. Offensichtlich fanden sich bei der zusätzlichen Suche nach Primärstudien keine, die sich auf gesundheitsökonomische Fragestellungen bezieht.</p>
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	<p>Zur Kosten-Effektivität können keine Aussagen gemacht werden, s. 8.1.</p>
9	Fazit der Autoren	<p>Abschließend werden drei „Key messages“ aufgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Laut Leitlinie des NICE (2008) wird die LDR-Brachytherapie (als alleinige Therapie) nicht für die Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms mit hohem Risiko empfohlen. Gleichwohl stelle sie eine Behandlungsoption beim PCa mit niedrigem und intermediärem Risiko dar. 2) Die Evidenz aus Beobachtungsstudien niedrigen Evidenzniveaus lässt annehmen, dass zumindest bei Patienten mit niedrigem Risiko das biochemisch-rezidivfreie Überleben gleich gut ist wie nach perkutaner Bestrahlung oder radikaler Prostatektomie. 3) Zur Kosten-Effektivität können keine Aussagen gemacht werden.
10	Abschließende Bewertung	<p>Die Arbeit fasst die Evidenzlage zur Brachytherapie (LDR und HDR) bei diversen Malignomarten zusammen. Die LDR-BT beim Prostatakarzinom ist also nur ein Aspekt aus mehreren.</p> <p>Obwohl der Bericht als „Systematischer Review“ und mit „HTA-Programm“ betitelt ist, handelt es sich um eine ausschließlich narrative Zusammenfassung der einbezogenen Informationssynthesen und Primärstudien aus dem Zeitraum 2005 bis 2009).</p> <p>Darunter befand sich der RCT von Giberti. Dieser wurde auch im Rapid Report des IQWiG analysiert und wird hier hinsichtlich seiner Aussagekraft ähnlich kritisch bewertet.</p> <p>Eine Suchstrategie wird nicht beschrieben, ebenso wenig wurden statistische Analysen durchgeführt.</p> <p>In der NICE-Leitlinie (2008) ist die LDR-Brachytherapie beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (s. oben) als eine Behandlungsoption empfohlen: dies entspricht dem aktuellen Stand der deutschen S3-Leitlinie.</p> <p>Für die Beantwortung der Fragestellung der Arbeitsgruppe ergeben sich aus der vorliegenden Arbeit keine neuen Aspekte.</p>

1	Quelle	<p>Tamblyn D, Ellery B, Merlin T. Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2011.</p> <p>Peer review Ja</p> <p>Anm.: es wird kein Peer review als solches beschrieben; der Report wurde mit Unterstützung eines Advisory Boards (vgl. Liste der Mitglieder im Anhang) erstellt.</p>
2	Dokumententyp	HTA-Bericht
3	Bezugrahmen	<p>Angefertigt im Auftrag / unter Mitwirkung eines unabhängigen staatlichen Instituts zur Beratung des Australischen Gesundheitsministeriums zu Fragestellungen der Ressourcenallokation im Gesundheitswesen. Auftragnehmer / Autoren sind Mitarbeiter des Adelaide Health Technology Assessment. Der Auftrag bestand in einer Überprüfung der Evidenzlage zur LDR-BT beim lokalisierten PCa, welche zu der Zeit im Australischen öffentlichen Gesundheitssystem einen vorübergehenden Erstattungsstatus (ausgenommen Materialkosten) hatte. Das vorangehende Assessment fand im Jahr 2005 statt.</p> <p>Keine Hinweise auf Interessenkonflikte erkennbar.</p>
4	Erkrankung / Indikation	Lokal begrenztes Prostatakarzinom (PCa) mit Tumorstadium T1-2, Gleason ≤ 7 und PSA ≤ 10 ng/ml
5	Fragestellung / Technologie	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffektivität der LDR-Brachytherapie (LDR-BT) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom im Vergleich zu radikaler Prostatektomie (RP), perkutaner Bestrahlung (EBRT) und Active Surveillance (AS), jeweils in Abhängigkeit vom Gleason-Grad (6, 7a, 7b)
6	Methodik	<p>Ausführliche Beschreibung der Fragestellungen des Reports und der Literatursuche in allen relevanten Datenbanken nach Publikationen aus den Jahren zwischen 2000 und 2010. Studien, die nach Volltextprüfung ausgeschlossen wurden, sind gelistet. Qualität und Evidenzgrad der einzelnen Arbeiten sind nach verschiedenen Kriterien klassifiziert. Beschreibung der systematischen Evidenzbewertungen und Analysen (appraisal, assessment).</p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt anschließend narrativ und in Tabellenform, es wurden keine quantitativen Synthesen durchgeführt.</p>
7	Ergebnisse	<p>Aus 6.308 ursprünglichen Treffern der Suche wurden 34 Arbeiten in die Bewertung einbezogen. Dabei fanden sich in 17 vergleichenden Studien plus 14 Fallserien (> 250 Pat.) Daten zur Sicherheit, in 6 vergleichenden Studien Daten zur Wirksamkeit.</p> <p>Neben einer umfänglichen Darstellung der Ergebnisse findet sich eine aggregierte Form („Key Results“) bezogen auf eine ganze Reihe von klinischen Aspekten (z. B. Nebenwirkungen an Darm und Harntrakt) sowie der „Effectiveness“ in der Executive Summary. Ebenso werden dort jeweils die „Key uncertainties“ beschrieben. Letztlich münden diese Darstellungen in „Overall conclusions“ (unter Fazit der Autoren dargestellt)</p> <p>Zur Fragestellung des Beratungsthemas (LDR-BT Monotherapie vs. andere Therapieoptionen) wurde ein RCT (Giberti) gefunden, welcher auch im Rapid Report des IQWiG 2010 bewertet wurde.</p>
8	Ökonomische Evaluation	Nein

8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	<p>Kosten-Analyse (Cost Analysis)</p> <p>Eine ökonomische Analyse wird in diesem Setting nur durchgeführt, wenn es hinreichende Evidenz dafür gibt, dass die untersuchte Intervention mindestens gleichermaßen wirksam ist wie die einbezogenen Komparatoren. Dies war aufgrund eingeschränkter komparativer Evidenz nicht möglich. Ersatzweise wurde lediglich eine vergleichende Analyse der direkten, dem Gesundheitssystem entstehenden Kosten der relevanten Behandlungsarten durchgeführt.</p>
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	<p>Siehe 8.1 die der Übertragbarkeit der im australischen Gesundheitssystem entstehenden Kosten dürfte aus verschiedenen Gründen stark eingeschränkt sein (z. B. wegen unterschiedlicher Vergütungssystematiken), steht aber auch nicht im Fokus der Bewertung durch die AG.</p>
9	Fazit der Autoren	<p><u>Overall conclusion with respect to comparative effectiveness</u></p> <p>Men who receive LDRBT or RP have better overall survival than men who receive EBRT; however, this is unlikely to be due to differences in treatment effectiveness and more likely to be due to confounders resulting from patient selection. Disease-specific survival across all treatments is likely to be the same. Five-year freedom from biochemical recurrence following LDRBT and RP is similar.</p> <p>Among men who receive LDRBT and men treated with EBRT (with present day prescriptions), 5- and 7-year bNED are similar.</p> <p><u>Overall conclusion with respect to comparative safety</u></p> <p>Urinary symptoms are common following LDRBT, EBRT and RP for localised prostate cancer. Men receiving LDRBT or EBRT are more likely to report irritative or obstructive urinary symptoms than men treated with RP. Irritative and obstructive symptoms abate with time and no difference between the treatments is reported at 5 years. Urinary incontinence is more common immediately following RP compared with LDRBT (68% compared with 17%). Although incontinence remains more common in men following RP at 3 years than LDRBT or EBRT, the differences between the treatments are more modest. Urinary retention is more common following treatment with LDRBT than with RP and more common following LDRBT than EBRT, although each of these findings is based on single comparative studies.</p> <p>Rectal bleeding is more common, and faecal incontinence may be more common, following LDRBT than RP; however, these assertions are based on only two studies. Bowel side effects may be fewer following LDRBT than EBRT, with most studies using bowel-specific questionnaires reporting higher bother or worse function among EBRT patients than LDRBT patients. Erectile dysfunction is more common following RP than LDRBT and is unlikely to be different between LDRBT and EBRT.</p> <p>Insufficient evidence of AS was available to draw definitive conclusions regarding its comparative safety.</p>
10	Abschließende Bewertung	<p>Soweit erkennbar handelt es sich um einen sehr ausführlichen, nach allen methodischen Kriterien durchgeführten HTA-Bericht.</p> <p>Die Arbeit fasst die Evidenzlage zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zusammen. Der Suchzeitraum entspricht dem des IQWiG-Rapid-Reports aus 2010, ebenso die Einschlusskriterien für die Studien. Demzufolge ist das Spektrum der bewerteten Arbeiten in beiden Berichten nahezu deckungsgleich, mit Ausnahme der Tatsache, dass das Australische HTA auch größere Fallserien (>250 Patienten) berücksichtigt hat.</p>

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

		<p>Das Fazit der Autoren geht konform mit den Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie.</p> <p>Die Brachytherapie ist dort den primären Therapieoptionen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zugeordnet.</p> <p>Abgesehen von dem RCT, der bereits im IQWiG-Rapid-Report 2010 analysiert worden war, wurden nur nicht-randomisierte Studien ausgewertet, so dass Unsicherheiten der Erkenntnislage verbleiben.</p> <p>Für die Beantwortung der Fragestellung der Arbeitsgruppe ergeben sich aus der vorliegenden Arbeit keine neuen Aspekte.</p>
--	--	---

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Position 1 (GKV-SV und KBV):

Da es sich bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung handelt, wird die Relevanz der medizinischen Problematik durch den G-BA als gegeben angesehen. Allerdings relativiert der im Allgemeinen langsame Spontanverlauf die Behandlungsbedürftigkeit bei einer Vielzahl von Männern.

Zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden in der erstmals Ende 2009 veröffentlichten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie verschiedene Verfahren angegeben. Vor allem die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie gelten als langjährig etablierte Methoden der Wahl. Für Patienten mit einem niedrigen Risiko-Score wird auch die LDR-Brachytherapie als eine Behandlungsoption angegeben; es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass diese Therapie nicht durch eine ausreichend sichere Datenlage belegt sei. Dies ist insoweit zu berücksichtigen, als zumindest für die Behandlung mit einer radikalen Prostatektomie Studien mit einer höheren Erkenntnissicherheit vorliegen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungsspektren der aktiven Therapieoptionen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und LDR-Brachytherapie ergeben sich therapiebedingt unterschiedlichen Belastungen, ohne dass eine ausreichende Datenlage verfügbar ist, die die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der LDR-Brachytherapie – insbesondere im Hinblick auf patientenrelevante Parameter - gegenüber den Alternativen belegt. Allein anhand von Hinweisen auf mögliche Vorteile in Bezug auf Nebenwirkungen und Lebensqualitätsparameter kann eine medizinische Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie nicht begründet werden, insbesondere wenn zudem in der jüngeren Vergangenheit Hinweise auf mögliche Nachteile in Studien deutlich wurden (vgl. Update Recherche 2010 (IQWiG)).

Ob ältere und multimorbide Patienten von der LDR-Brachytherapie profitieren ist nicht belegt.

Sowohl die wiederholten Bewertungen des IQWiG als auch die verfügbaren HTA-Berichten empfehlen weiterhin die Durchführung von aussagefähigen Studien, um den Stellenwert der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den genannten Behandlungsalternativen zu definieren. Die durch den G-BA im Jahr 2012 durchgeführte neuerliche Update-Recherche (Update Recherche 2012 (G-BA)) zeigte, dass bis dato solche Studien weiter fehlen.

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Erkenntnislage sollte die Anwendung der LDR-Brachytherapie zum Schutz der Patienten unter kontrolliert-evaluativen Bedingungen stattfinden. Diese sind in der in Deutschland begonnenen PREFERE-Studie vorgehalten.

Position 2 (DKG):

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland mit über 60.000 Neuerkrankten pro Jahr die häufigste Krebserkrankung des Mannes (vgl. Abschnitt B-2). Sie verursacht ca. 10,4 % aller krebserkrankten Todesfälle. Der seit Ende der 1980er Jahre beobachtete, steile Anstieg der Neuerkrankungsrate, die zunehmende Inzidenz der T2-Tumore (von ca. 22 % Ende der 1980er Jahre auf 50 % Ende der 1990er Jahre) und die damit verbundene Verbesserung der relativen Überlebensraten werden im Wesentlichen mit der klinischen Einführung der PSA-Testung erklärt. Obwohl der Stellenwert des PSA-Screenings bislang nicht abschließend geklärt ist, ist davon auszugehen, dass auch außerhalb des GKV-Leistungskataloges von diesem Test vermutlich auch künftig in relevantem Ausmaß Gebrauch gemacht wird. Es erscheint daher realistisch, dass auch zukünftig potenziell jährlich schätzungsweise ca. 25.000 Männer auf Grund der Neudiagnose eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms medizinische Leistungen in Anspruch nehmen werden. Die klinisch-epidemiologischen Daten des Tumorregisters München (vgl. Tabelle 1 in Abschnitt B-2.1) zeigen für aktiv therapierte Patienten mit einem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasierung eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit, so dass für diese Stadien auch bei Vorliegen des Prostatakarzinoms mit den verfügbaren Behandlungsoptionen derzeit von einer günstigen Prognose ausgegangen werden kann.

Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die Diagnose Krebs für den individuellen Patienten zunächst einmal unabhängig von der Prognose in der Regel mit einer erheblichen persönlichen Belastungssituation verbunden ist und die Angst vor einem progredienten, tödlichen Verlauf der Krebserkrankung eine besondere Rolle in der Betreuung der Patienten spielt. Die medizinische Problematik ist daher insgesamt von hoher Relevanz und prinzipiell besteht daher die medizinische Notwendigkeit einer möglichst effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und Behandelbarkeit der Erkrankung

Der Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist variabel. In Abhängigkeit von Ausdehnung, histologischem Befund und Risikofaktoren kann es zu einem langsam progredienten oder rascher voranschreitendem Verlauf kommen. Durch Screening-Maßnahmen kann die Diagnose oft bereits in einem früheren Tumorstadium erfolgen (siehe auch Kapitel B-2).

Die Notwendigkeit einer Behandlung ist gegeben, wobei die Behandlungsstrategie auch in einer Strategie des kontrollierten Zuwartens oder der aktiven Überwachung (Watchful Waiting, Active Surveillance) bestehen kann (Siehe Kapitel B-2.4 und B-4.3). In der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden diesbezüglich folgende Aussagen getroffen¹⁹:

¹⁹ Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011
http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf

- *Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im Allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen.*

Bezüglich der Entscheidungsfindung zur Behandlung wird in der Leitlinie Folgendes empfohlen:

- *Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nichtmetastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Vorgehens (Active-Surveillance) und eine palliative Therapie aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A).*
- *Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für eine nichtkurativ intendierte Therapiestrategie ausschlaggebend und sind vom behandelnden Arzt zu beachten: Patientenpräferenz; eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko (Empfehlungsgrad: Statement).*

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden in Kapitel B-2-4 dargestellt. In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie werden in Bezug auf die verschiedenen Verfahren folgende Empfehlungen angegeben.²⁰

- *Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Empfehlungsgrad: Statement).*
- *Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Empfehlungsgrad: Statement).*
- *Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil (Empfehlungsgrad: Statement).*
- *Patienten mit einem lokal begrenztem PCa [Prostatakarzinom], die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, Strahlentherapie und Brachytherapie, sondern auch über Active-Surveillance (AS) informiert werden (Empfehlungsgrad A).*
- *Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa [Prostatakarzinom], die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Active-Surveillance-Strategie abgewogen werden (Empfehlungsgrad A).*

²⁰ Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011
http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf

- *Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie aufgeklärt zu werden (Empfehlungsgrad B).*

Hinsichtlich der Nebenwirkungsspektren der aktiven Therapieoptionen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie ergeben sich therapiebedingt unterschiedlichen Belastungen, ohne dass eine ausreichende Datenlage verfügbar ist, welche die Überlegenheit eines der genannten Verfahren darstellen kann.

Aufgrund der vorliegenden Evidenzlage kann hinsichtlich der Wahl des Therapieverfahrens bisher lediglich konstatiert werden, dass sich bei Patienten ≤ 65 Jahre im Vergleich zu einem aktiven Zuwarten (Watchful Waiting) nach einer radikalen Prostatektomie eine Risikoreduktion bzgl. der Prostatakarzinom-bedingten Sterblichkeit und der Fernmetastasierung ergibt. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass auch die Autoren der betreffenden SPCG-4 Studie in Frage stellen, ob die Ergebnisse auch auf eine Population mit Anwendung des PSA-Screenings übertragbar sind.

Ob die Ergebnisse auch für die aktive Überwachungsstrategie (Active Surveillance) Gültigkeit besitzen, ist derzeit noch nicht in entsprechenden Studien nachgewiesen worden. Auch können bisher keine belastbaren Aussagen hinsichtlich des Vergleiches von perkutaner Strahlentherapie und den genannten zuwartenden oder aktiven Therapieoptionen (einschließlich Brachytherapie) getroffen werden.

Somit besteht zusammenfassend für alle Behandlungsoptionen weiterhin eine schwierige Erkenntnislage als Basis für eine informierte Entscheidung durch Patienten und Behandler. Gleichwohl zeigen nachfolgende Beispiele auch, welche großen Schwierigkeiten bestehen hier einen weiteren grundlegenden Erkenntniszuwachs in einer angemessenen Zeit zu generieren:

- Zielsetzung der SPIRIT-Studie („Surgery Versus Internal Radiation in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer“ – Beginn: 2001) war ein Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Brachytherapie. Aufgrund von Rekrutierungsproblemen infolge der geforderten Randomisierung wurde die Studie nach 2 Jahren abgebrochen. Von 263 Patienten, die eine umfangreiche Aufklärung über die Therapiealternativen erhielten, stimmten nur 34 einer Randomisierung zu, die ursprüngliche Fallzahlplanung sah 1.980 Patienten vor.^{21 22}

²¹ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023686>

²² Wallace K, Fleshner N, Jewett M, Basiuk J, Crook J. Impact of a multi-disciplinary patient education session on accrual to a difficult clinical trial: the Toronto experience with the surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. J Clin Oncol. 2006 Sep 1;24(25):4158-62.

- In der 2007 begonnenen START-Studie („A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancers“) sollte randomisiert ein Therapiearm mit aktiver Überwachung (Active Surveillance) und einer mit Intervention (präferenzbasiert entweder radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie) verglichen werden. Gemäß Eintrag vom 17.05.2011 in der Studiendatenbank ClinicalTrials.gov wurde diese Studie aufgrund mangelnder Rekrutierung von Patienten ebenfalls terminiert.²³
- Im Zuge der Aussetzung der Beschlussfassung (Beschluss v. 17.12.2009) im Bewertungsprozess der Brachytherapie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (vertragsärztliche Versorgung) wurde eine Studie initiiert, in der die Verfahren radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie und die aktive Überwachung (Active Surveillance) randomisiert verglichen werden sollen („PREFERE - Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation der Behandlungsmodalitäten bei Prostatakarzinom mit niedrigem / frühem intermediären Risiko“). Nach dreijähriger Vorbereitung hat die Studie 2013 begonnen und soll 2030 beendet sein. Demnach sollen innerhalb von 4 Jahren 7.600 Patienten rekrutiert und über mindestens 13 Jahre nachbeobachtet werden.²⁴ Die Erfahrungen in Deutschland mit der Umsetzung eines solch umfangreichen Studienansatzes sind allerdings äußerst limitiert. Auch vor dem Hintergrund der international vorliegenden Erfahrungen bleibt daher abzuwarten, welche Erkenntnisse diese Studie am Ende generieren kann.
- Gegebenenfalls früher dürften die Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie vorliegen, die 2008 begonnen wurde („HAROW – Versorgungssituation von Männern mit neu diagnostiziertem, lokal begrenztem Prostatakarzinom in Deutschland“).²⁵ Eine Altersbeschränkung ist in dieser Studie nicht vorgesehen, über 5 Jahre sollen 5.000 Patienten eingeschlossen werden. Nach diesem Zeitraum sind belastbare Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität jedoch nicht zu erwarten. Die Analysen zu progressionsfreiem Überleben, Lebensqualität und Nebenwirkungen bzw. Komplikationen können jedoch weitere Hinweise in Bezug auf die zukünftige Indikationsstellung geben.

B-4.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte der Lebensqualität

In Anbetracht der unter Abschnitt B-4.3 diskutierten Aspekte zum Stellenwert der therapeutischen Alternativen erscheint eine abschließende Definition bzw. die Berücksichtigung von besonderen Anforderungen an spezifische Patientengruppen, für die eine Brachytherapie notwendig sein könnte, schwierig. In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie zum Prostatakarzinom finden sich keine gesonderten Therapieempfehlungen für bestimmte Patientengruppen. Die Faktoren Alter und mutmaßliche Lebenserwartung finden jedoch Eingang in die Indikationsstellung. Dies ist begründet durch den im Allgemeinen langsam progredienten Verlauf der Erkrankung,

²³ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>

²⁴ <http://www.prefere.de/fuer-aerzte/> (Download am 05.06.2013)

²⁵ https://www.stiftung-maennergesundheit.de/fileadmin/user_upload/PDF/Studienplan_01.pdf

wobei die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen sind.

Entscheidungsrelevant ist, dass alle Therapieverfahren mit einem jeweils spezifischen Nebenwirkungspotential verbunden sind, welches nur schwierig vergleichend quantifiziert werden kann und in jeweils unterschiedlicher Form die krankheitsspezifische Lebensqualität relevant beeinflusst. Hier eine Gewichtung vorzunehmen, kann nur gelingen, wenn man die individuellen Wertvorstellungen des informierten Patienten bei der Therapiewahl mit einbezieht.

Die Notwendigkeit von Behandlungsalternativen zur radikalen Prostatektomie besteht unter anderem dahingehend, als dass Patienten, für die eine Operation nicht in Betracht kommt (z. B. aufgrund von Kontraindikationen, Patientenpräferenzen) ansonsten nicht behandelt werden könnten. Als Alternative existiert dann im Wesentlichen die Möglichkeit der Anwendung der Strahlentherapie. Die Brachytherapie kann für bestimmte Patienten auf Grund ihrer Vorteile gegenüber der externen Strahlentherapie (z. B. einzeitiger Eingriff, Vorteile bzgl. der Enddarmfunktion) als medizinisch notwendig angesehen werden, wobei auch potenzielle Nachteile (z. B. invasiver Eingriff) zu berücksichtigen sind, die insbesondere bei der Beratung und Aufklärung der Patienten zu thematisieren sind.

In Bezug auf die Strategie einer aktiven Überwachung (Active Surveillance) ist zu bemerken, dass bei dieser in Abhängigkeit der Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, des Ultraschalls und der PSA-Werte ggf. wiederholt invasive Biopsien durchgeführt werden müssen.

In Bezug auf die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich keine belastbaren Aussagen zum Vergleich der Therapieverfahren treffen.

B-5 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Position 1 (GKV-SV/KBV):

Ein Nutzenbeleg der LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom im Vergleich zu den bestehenden Therapiealternativen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und/oder abwartender Therapiestrategien (als „Active Surveillance“ oder als „Watchful Waiting“) mit Aussagen zu patientenrelevanten Nutzenparametern (krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) auf Basis von wissenschaftlich geprüften Studienerkenntnissen der Evidenzstufen I und II liegt auch weiterhin nach dem ersten Beschluss des G-BA vom Dezember 2009 nicht vor.

Da es sich beim lokal begrenzten Prostatakarzinom weder um eine seltene Erkrankung noch bei der LDR-Brachytherapie um eine Methode ohne vorhandene Alternative handelt, ist es angemessen, Studien dieser Evidenzstufen für den Nutznachweis zu fordern. Die Aussetzung der Beschlussfassung im G-BA für den vertragsärztlichen Bereich hat dazu geführt, dass auf Grundlage einer vom GKV-Spitzenverband vorgelegten Studienkonzeption ein Studienprotokoll erarbeitet wurde. Die Rekrutierung von Patienten in diese Studie, die nicht nur den Nutzen und die Risiken der LDR-Brachytherapie, sondern ebenfalls den Stellenwert der drei anderen, in der S3-Leitlinie genannten Behandlungsarten (Active Surveillance, perkutane Strahlentherapie, radikale Prostatektomie) überprüft, hat im Januar 2013 begonnen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungsspektren der aktiven Therapieoptionen radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und LDR-Brachytherapie ergeben sich therapiebedingt unterschiedliche Belastungen, ohne dass eine ausreichende evidenzbasierte Datenlage verfügbar ist, eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der LDR-Brachytherapie – insbesondere bezüglich patientenrelevanter Parameter - gegenüber den Alternativen zu belegen. Allein anhand von Studienerkenntnissen zu Nebenwirkungen und Lebensqualitätsparametern kann eine medizinische Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie nicht begründet werden. Darüber hinaus sind in der erneuten Bewertung nach Update-Recherche 2010 (IQWiG) im Rapid Report des IQWiG, der nach der letzten Beschlussfassung des G-BA am 17.12.2009 veröffentlicht wurde, Ergebnisse aus 2 weiteren nicht-randomisierten Studien veröffentlicht worden mit Hinweisen auf vermehrte Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie identifiziert worden, die in einer zukünftigen Entscheidung des G-BA berücksichtigt werden müssen.

Sowohl die wiederholten Bewertungen des IQWiG als auch die verfügbaren HTA-Berichten empfehlen weiterhin die Durchführung von aussagefähigen Studien, um den Stellenwert der Brachytherapie im Vergleich zu den genannten Behandlungsalternativen zu definieren. Die durch den G-BA im Jahr 2012 durchgeführte neuerliche Update-Recherche (Update Recherche 2012(G-BA)) zeigte, dass bis dato solche Studien weiter fehlen.

Die Anwendung der LDR-Brachytherapie sollte daher zum Schutz der Patienten unter kontrolliert-evaluativen Bedingungen stattfinden. Gleichzeitig könnten damit bislang fehlende Daten insbesondere zur deutschen Versorgungsrealität zum Nutzen zukünftiger Patienten prospektiv generiert werden.

Position 2 (DKG):

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. In Abhängigkeit bestimmter Risikofaktoren, des Alters und der mutmaßlichen Lebenserwartung kommen verschiedene Behandlungsstrategien zum Einsatz. Hierbei ist das im Allgemeinen langsame Voranschreiten der Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention zu beachten und eine Abwägung von durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahren gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen vorzunehmen.

Neben der diesem Bewertungsverfahren zugrundeliegenden LDR-Brachytherapie kommen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie als operatives Verfahren und die perkutane Strahlentherapie zum Einsatz. Auch ist eine Behandlungsstrategie mit einem kontrolliertem Zuwarten oder einer aktiven Überwachung (Watchful Waiting, Active Surveillance) möglich, bei der unterschiedlich invasiv ein Monitoring des Befundes erfolgt (körperliche Untersuchung, Ultraschall, PSA-Bestimmung, ggf. wiederholte Biopsien).

Eine Grundlage der Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie im G-BA bildeten die Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Eine umfassende Bewertung aus dem Jahr 2007 (Abschlussbericht) wurde 2010 im Sinne einer Update-Recherche ergänzt (Rapid Report). Zusammenfassend kommt das IQWiG im Jahr 2010 zu der Bewertung, dass die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit nach wie vor nicht ausreichen, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben. Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden lagen laut IQWiG keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor. In anderen HTA-Berichten wird jedoch darauf hingewiesen, dass die vorliegenden Daten Hinweise auf vergleichbare Behandlungsergebnisse von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und LDR-Brachytherapie liefern. In Bezug auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörte Organfunktionen fanden sich laut IQWiG Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie, jedoch zeigten sich in neueren Studien auch Hinweise auf mögliche Nachteile im Vergleich zu den anderen Verfahren.

In der vergleichenden Bewertung der genannten Therapieoptionen wurde deutlich, dass bisher lediglich für einen Vergleich zwischen der radikalen Prostatektomie und dem kontrollierten Zuwarten (Watchful Waiting) belastbare Daten aus einer randomisierten klinischen Studie vorliegen, wobei auch hier keine auf alle Patientenpopulationen übertragbaren Aussagen möglich sind. Für die übrigen Verfahren – einschließlich der LDR-Brachytherapie – liegen solche randomisierten Vergleiche mit ausreichend langer Verlaufsbeobachtung nicht vor. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass in bisher keiner Studie Hinweise für eine Unterlegenheit der Brachytherapie insbesondere gegenüber der perkutanen Strahlentherapie vorliegen. Auf dieser Basis erfolgte auch eine Empfehlung für die Brachytherapie als gleichberechtigte primäre Therapieoption in der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Eine 2012 kurz vor Abschluss der Beratungen durchgeführte Update-Recherche des G-BA führte zusammenfassend im Wesentlichen zu einer Verbreiterung der bestehenden Erkenntnisgrundlage ohne dass substantielle, die Bewertung verändernde neue Erkenntnisse hinzukamen.

Alle Behandlungsstrategien sind mit unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen verbunden, die sich in Häufigkeit und Intensität unterscheiden. Auf Basis der vorliegenden Daten können die genannten Häufigkeiten bei den einzelnen Verfahren lediglich Hinweise auf ein im Vergleich zu einem anderen Verfahren gegebenenfalls höheres Risiko aufzeigen. Bei der Indikationsstellung sind diese Risiken jeweils offen zu benennen, um anschließend in Abstimmung zwischen Patient und Behandler zu einer individuellen Therapieentscheidung zu kommen.

Es lassen sich aus den vorliegenden Daten keine gesonderten Therapieempfehlungen für bestimmte Patientengruppen ableiten, wobei neben den Patientenpräferenzen die Faktoren Alter und mutmaßliche Lebenserwartung jedoch Eingang in die Indikationsstellung finden. Generalisierbare vergleichende Aussagen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind derzeit nicht möglich.

Um die Datenlage zu verbessern wurden in der Vergangenheit bereits große randomisierte klinische Studien initiiert. Zwei dieser Studien (SPIRIT, START) mussten jedoch aufgrund von Problemen bei der Patientenrekrutierung weit unterhalb der geplanten Patientenzahlen abgebrochen werden. Dies wird mit den Problemen der Zustimmung der Patienten zu einer randomisierten Zuteilung erklärt und begründet sich auch durch die notwendige lange Nachbeobachtungszeit, sofern neben dem biochemisch rezidivfreien Überleben auch das Gesamtüberleben und die Prostatakarzinom-bedingte Mortalität als Endpunkte gewählt werden.

Ob die im Rahmen der Aussetzung der Beschlussfassung zur LDR-Brachytherapie im vertragsärztlichen Sektor initiierte Studie (PREFERE) in Anbetracht der vorgenannten Probleme die geplanten großen Patientenzahlen (7.600 Patienten in 4 Jahren) erreichen kann, bleibt abzuwarten. Aufgrund der notwendigen langen Nachbeobachtungszeit ist zudem mit dem Vorliegen von Ergebnissen nicht vor dem Jahr 2030 zu rechnen. Dies wirft die Frage auf, ob zu diesem Zeitpunkt aufgrund des medizinischen Fortschritts noch gegenüber heute vergleichbare Bedingungen bestehen werden.

In Würdigung aller vorgenannten Aspekte werden Nutzen und medizinische Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als in ausreichendem Maße gegeben angesehen.

B-6 Hintergrundliteratur

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. *JA-MA* 1998; 280 (11): 975-80.

Andriole GL, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding, Weissfeld JL, Yokochi LA, Crawford ED, O'Brien B, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hayes RB, Kramer BS, Izmirlian G, Miller AB, Pinsky PF, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *New Engl J Med* 2009, 360: 1310-1319

Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57 (3): 315-21.

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (19): 1977-84.

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011, 364 (18) 1708-1717

Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, Grimm PD, Cavanagh W. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12 (1): 81-94.

Bouchardy C, Fioretta G, Rapiti E, Verkooijen HM, Rapin CH, Schmidlin F, Miralbell R, Zanetti R. Recent trends in prostate cancer mortality show a continuous decrease in several countries. *Int J Cancer* 123, 421-429 (2008).

Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, LaVecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011; doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.047

Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D. Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94 (7): 1003-9.

Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Frank R, Koch D, Rheinberger P, Schiffner R, Wetzell H, Zorn U, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Berlin: KBV, 2005 .

Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-8.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969-74.

Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol* 2001; 166 (3): 947-52.

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9149): 267-72.

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF-Register Nr. 943-022OL. Version 2.0 – 2011.
http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005, 25 (9): 1228-1242

Epstein JL: An update of the Gleason grading system. *Journal Urol* 2010; 183: 433-440

Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp D. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radio-active gold (Au 198): a preliminary report. *J Urol* 1952; 68 (2): 510-22.

Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607-612.

Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23 (3): 273-9.

Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. [Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII]. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1971; 25 (4): 322-4.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev VB, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2010. www.uroweb.org.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev VB, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2011. www.uroweb.org.

Helpap B, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. [Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer]. *Urologe A* 1985; 24 (3): 156-9.

Helpap B, Egevad L. Die Wertigkeit des 2005 modifizierten Gleason-Gradings in der urologischen Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe* 2007; 46: 59-62.

Higgins B, Thompson IM. The Prostate Cancer Prevention Trial: current status. *J Urol* 2004; 171 (2 Pt 2): S15-S17.

Hugosson J, Carlsson A, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J Holmberg E, Lilja H: Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer Screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (11): 725-732

Ip S, Dvorak T, Yu WW, Patel K, Obadan N, Chung M, Bannuru R, Lau J. Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: an Update. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2010.

Kelly J, Thompson L, McIntosh H, Wilson S, Harbour J. Brachy-therapy to treat different types of cancer: an overview of the evidence. Edinburgh: NHS, 2011.

Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkshall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, and Pollack A. Long term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jan;70(1):67-74.

Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Barry MJ, Zietman A, O'Leary M, Walker-Corkey E, Yao SL. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009; 302 (11): 1202-1209

Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176 (2): 439-49.

Medical Services Advisory Committee (MSAC). Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. (May 2005) Assessment report. 2006; i-v, 1-77.

Miller K, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 1999; 38: 388-401.

Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43 (4): 316-81.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277 (18): 1445-51.

Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71 (1): 29-33.

Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). „Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends“, 7. Ausgabe 2010; Gesundheitsberichterstattung. www.rki.de

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; 54 (4): 1063-8.

Rohde V, Katalinic A, Wasem J, Aidelburger P. Prostataerkrankungen. In: **Robert Koch-Institut (Eds.).** Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36. Berlin: Robert Koch-Institut, 2007.

Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007; 83 (1): 3-10.

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Ciatto S, Nelen V, Kniatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *New Engl J Med* 360: 1320-1328, 2009

Tamblin D, Ellery B, Merlin T. Brachytherapy for the treatment of prostate cancer. Medical Services Advisory Committee (MSAC), 2011.

Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160 (4): 1379-82.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA, Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350 (22): 2239-46.

Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C61: Prostatakarzinom. Datenbankstand 6.10.2010. Erstellungsdatum 3.11.2010 bzw. Auswertungen zum Überleben. Datenbankstand 19.04.2011. <http://tumorregister-muenchen.de>

Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer* 2006; 107 (10): 2392-400.

Vijverberg PL, Blank LE, Dabhoiwala NF, de Reijke TM, Koedooder C, Hart AA, Kurth KH, Gonzalez GD. Analysis of biopsy findings and implant quality following ultrasonically-guided 125I implantation for localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1993; 72 (4): 470-7.

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL . Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Aug;74(5):1405-18.

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; 32 (2): 465-71.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17 (2): 159-63.

Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Muller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhauser K. Empfehlungen zur Durchfuehrung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. [Recommendations for permanent, interstitial brachytherapy alone in localized prostate carcinoma]. *Urologe A* 2002; 41 (4): 369-73.

Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Sep;294(10):1233-9.

B-7 Anhang

B-7.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-7.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 67 (S. 1598) vom 04.05.2010

■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung [1541 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Interstitielle LDR-Brachytherapie
bei lokal begrenztem Prostatakarzinom**

Vom 8. April 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Absatz 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemeinen anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 12. November 2009 wird das folgende Thema beraten:

„Interstitielle LDR-Brachytherapie
bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Die Stellungnahmen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mailadresse zu senden:
brachytherapie@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mailadresse oder per Post an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung M-VL
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 8. April 2010

Unterausschuss Methodenbewertung
Der Vorsitzende
Deisler

B-7.1.2 Fragenkatalog zur Stellungnahme anlässlich der Ankündigung des Beratungsthemas



Gemeinsamer Bundesausschuss Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Abs. 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation (Low-Dose-Rate-Brachytherapie = LDR-Brachytherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.

Als eine Grundlage der Bewertung liegt dem G-BA bereits ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor, der bereits in das Bewertungsverfahren der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom gemäß § 135 SGB V einbezogen wurde. Der Bericht ist auf den Internetseiten des IQWiG abrufbar:

- http://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf

Im Zuge der Bewertung der Behandlungsmethode „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom“ im vertragsärztlichen Sektor nach § 135 Abs. 1 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss bereits einen Beschluss gefasst. Der Abschlussbericht dieses Bewertungsverfahrens ist auf den Internetseiten des G-BA abrufbar:

- http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf

Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Unterausschuss Methodenbewertung den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an brachytherapie@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.



Fragenkatalog zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Der Beratungsgegenstand „interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“ wird im Folgenden abgekürzt durch „LDR-Brachytherapie“

Einleitende Fragen zur Indikation und Anwendung

1. Wie ist ein lokal begrenztes Prostatakarzinom in den gängigen Klassifikationen definiert und wie erfolgt die Diagnosesicherung?
2. Welche stadienadaptierten Therapieschemata existieren für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms?
3. Welche prioritären Behandlungsziele gelten für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms? Welche Zielgrößen sind hierbei relevant?
4. Welche medizinischen Kriterien werden für die Indikationsstellung zur LDR-Brachytherapie herangezogen?
5. Welche Kontraindikationen bestehen für den Einsatz der LDR-Brachytherapie?
6. Anhand welcher Kriterien wird entschieden, welche Behandlungsalternative im Einzelfall angewandt wird?
7. Gibt es verschiedene Verfahren der LDR-Brachytherapie? Falls ja: wie werden diese bezeichnet? Worin bestehen die Unterschiede und wie werden diese beurteilt?
8. Welche Radionuklide werden benutzt und sind diese als Medizinprodukte zertifiziert bzw. arzneimittelrechtlich zugelassen?
9. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der LDR-Brachytherapie verbunden?
10. Unter welchen Voraussetzungen ist die LDR-Brachytherapie stationär durchzuführen?
11. Welche strukturellen Voraussetzungen und personellen/fachlichen Qualifikationen sind für die Erbringung der LDR-Brachytherapie erforderlich?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

12. Wie ist der Nutzen der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf die Behandlungsziele für das lokal begrenzte Prostatakarzinom belegt?
13. Wie ist der Nutzen der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung?
14. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit der Behandlung mittels der LDR-Brachytherapie verbunden?
15. Können durch die LDR-Brachytherapie Risiken und Nebenwirkungen anderer Behandlungsmethoden vermieden werden?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

16. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Deutschland?
17. Wie ist der Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ohne therapeutische Intervention?
18. Welche Therapieformen stehen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms grundsätzlich zur Verfügung (medikamentös, operativ, etc.)?



19. Wie begründet sich die medizinische Notwendigkeit der Anwendung der LDR-Brachytherapie angesichts der vorhandenen Behandlungsalternativen?
20. Welche besonderen Anforderungen bestehen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen?
21. Welche relevanten Aspekte der Lebensqualität sind bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu beachten?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

22. Welche direkten und indirekten Kosten sind mit der Behandlung eines Patienten mit der LDR-Brachytherapie verbunden? Bitte präzisieren Sie den Zeitraum, auf den sich Ihre Angaben beziehen.
23. Wie unterscheiden sich die direkten und indirekten Kosten einer Behandlung mit der LDR-Brachytherapie von den Kosten der Behandlungsalternativen? Bitte präzisieren Sie den Zeitraum, auf den sich Ihre Angaben beziehen.

Ergänzungen

24. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten?

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

25. Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z. B. Verband, Institution, Privatperson) und machen Sie Angaben zu möglichen Interessenskonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie sprechen.

B-7.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnehmer	Ansprechpartner	Briefdatum
Bundesärztekammer Postfach 12 08 64 10598 Berlin	Dr. med. Regina Klakow-Franck Leiterin Dezernat 3 u. 4 stellv. Hauptgeschäftsführerin	15.06.2010
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS)	J.D. Hennig und J.P. Zacharias	14.06.2010
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim Urologische Klinik Uhlandstr. 7 97980 Bad Mergentheim	Dr. med. J. Erdmann Oberarzt, Facharzt für Urologie	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH Kloster- straße 7 37355 Reifenstein	Dr. Joachim Alefelder Chefarzt der Urologischen Abteilung	
Euromed Clinic Privatärztliche Praxis und Belegab- teilung für Urologie Europa-Allee 1 90763 Fürth	Prof. Dr. med. Bernd Schmitz-Dräger	14.06.2010
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus Am Hochkamp 21 23611 Bad Schwartau	Prof. Dr. med. Andreas Böhle Dr. med. P. Renner	
HELIOS Klinikum Erfurt Brachytherapiezentrum am Prosta- takarzinomzentrum Nordhäuser Str. 74 99089 Erfurt	Prof. Dr. B Ulshöfer PD Dr. Th. Steiner Dr. Th. Heinrich	14.06.2010
IBt Bebig Robert-Rössle-Strasse 10 13125 Berlin	Nadine Porscha Vertriebsinnen- dienst	
Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach	Oberarzt Dr. W. Krings	14.06.2010
Klinikum Bogenhausen Klinik für Urologie Englschalkinger Straße 77 81925 München	Chefarzt Dr. med. Volker M. Beer Oberarzt Dr. med. Michael Feigl	14.06.2010
Klinikum Leverkusen gGmbH Am Gesundheitspark 11 51375 Leverkusen	Herrn PD Dr. med. J. Zumbé Direktor der Klinik für Urologie	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Stellungnehmer	Ansprechpartner	Briefdatum
Klinikum St. Georg Leipzig gGmbH Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Delitzscher Str.141 04129 Leipzig	Dr. med. Angelika Friedrich Chefärztin, FÄ für Strahlentherapie Dr. med. Ulrike Spangenberg FÄ Strahlentherapie, Oberärztin	
Klinikum Stuttgart Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie Katharinenhospital Kriegsbergstr. 60 70174 Stuttgart	Dr. Dr. Ulrich Köppen Oberarzt	11.06.2010
Marien-Krankenhaus Bergisch-Gladbach	Dr. Stefan Machtens Chefarzt der Abteilung für Urologie und Kinderurologie	
PRAXIS FÜR BRACHYTHERAPIE Praxiszentrum Alstertal Heegbarg 2 22391 Hamburg	Dr. Jörg Zimmermann	
RoMed Klinikum Klinik für Urologie und Kinderurologie Prostatakarzinomzentrum Pettenkoferstr. 10 83022 Rosenheim	Klaus-Werner Radeke	15.06.2010
St.-Agnes-Hospital Bocholt Barloer Weg 125 46397 Bocholt	PD Dr. Frank Oberpenning Chefarzt der Klinik für Urologie u.Kinderurologie	11.06.2010
Theranostic Medizintechnik GmbH Obere Dammstr. 8-10 42653 Solingen	Berhard Weßling Geschäftsführer	
Universitätsklinikum Freiburg Klinik für Strahlenheilkunde Robert-Koch-Str. 3 79106 Freiburg	Dr. Karl Henne	15.06.2010
Urologie 24 Überörtliche Gemeinschaftspraxis für Urologie Sulzbacher Str. 42 90489 Nürnberg	Prof. Dr. med. Thomas Ebert	14.06.2010

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND
MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Stellungnehmer	Ansprechpartner	Briefdatum
Urologische Gemeinschaftspraxis Bad Schwartau Lübecker Str. 18 – 20 23611 Bad Schwartau	Prof. Dr. med. Andreas Böhle Facharzt für Urologie Andrologie Med. Tumortherapie	
Urologische Gemeinschaftspraxis Berlin Britzer Damm 63 12347 Berlin	Dr. med. Thomas Oliver Henkel Dr. med. Frank Kahmann	08.06.2010
Vinzenzkrankenhaus Hannover Postfach 71 02 70 30542 Hannover	Herr Dr. Neuhaus	

B-7.1.4 Synoptische Aufarbeitung der eingegangenen Stellungnahmen gemäß Fragenkatalog

1. Frage Wie ist ein lokal begrenztes Prostatakarzinom in den gängigen Klassifikationen definiert und wie erfolgt die Diagnosesicherung?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar	
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	<p>UICC-Klassifikation: Stadien T1-2 N0 M0.</p> <p>Risikogruppen (bzgl. Rezidiv):</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedrig (PSA≤10ng/ml und Gleason-Score ≤6 und cT-Kategorie 1c oder 2a) • intermediär (PSA>10ng/ml bis ≤20ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b) • hoch (PSA >20ng/ml oder Gleason≥8 oder cT-Kategorie2c (evtl. auchcT3)). <p>Diagnosesicherung über Prostatabiopsie.</p>	<p>Antworten 1-24 identisch mit der Stellungnahme der Urologische GP (Bad Schwartau), da gleicher Stellungnehmer.</p>	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH			
HELIOS Klinikum Erfurt			
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord			
Euromed Clinic			
IBt Bebig			
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach			
Klinikum Bogenhausen			
Klinikum Leverkusen			
Klinikum St. Georg			
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach			
Praxis für Brachytherapie, Hamburg			
RoMed Klinikum, Rosenheim			
St.-Agnes-Hospital Bocholt			
Universitätsklinikum Freiburg			
Urologie 24, Nürnberg			
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)			
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin			
Vinzenzkrankenhaus Hannover			
Klinikum Stuttgart			-
Nucletron / TheraNostic Medizintechnik			In der gängigen Klassifikation: T1 oder T2. Die Diagnosesicherung über Biopsie und Bestimmung des Gleason-Score (2-6 bei Low Risk Patienten, 7 bei der mittleren Risikogruppe).

2. Frage Welche stadienadaptierten Therapieschemata existieren für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Verweise auf die S3-Leitlinie: <i>Niedriges Risiko (deutsche S3-Leitlinie):</i>	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH	Active Surveillance, Radikale Prostatovesikulektomie, Perkutane Bestrahlung, Interstitielle Brachytherapie mit Seeds.	
HELIOS Klinikum Erfurt	<i>Intermediäres Risiko (deutsche S3-Leitlinie):</i>	
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	Radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Bestrahlung mit intensivierter Therapie (Optionen einer intensivierten Therapie sind Dosiserhöhung (>70-72Gy) und/oder zusätzliche hormonablativ Therapie), HDR Brachytherapie komb. mit einer perkutanen Strahlentherapie.	
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen	Verweis auf die US-Leitlinie:	
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach	Active Surveillance, radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Raditio, LDR Brachytherapie	
St.-Agnes-Hospital Bocholt	<i>Hohes Risiko (deutsche S3-Leitlinie):</i>	
Urologie 24, Nürnberg	Radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer zwei- besser dreijährigen Hormonablation, HDR Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung.	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Verweise auf Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften zur Indikation der Brachytherapie. Verweise auf die S3-Leitlinie:	
IBt Bebig	<i>Niedriges Risiko (deutsche S3-Leitlinie):</i>	
Klinikum Leverkusen	Active Surveillance, Radikale Prostatovesikulektomie, Perkutane Bestrahlung, Interstitielle Brachytherapie mit Seeds.	
Klinikum St. Georg	<i>Intermediäres Risiko (deutsche S3-Leitlinie):</i>	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Bestrahlung mit intensivierter Therapie (Optionen einer intensivierten Therapie sind Dosiserhöhung (>70-72Gy) und/oder zusätzliche hormonablativ Therapie), HDR Brachytherapie komb. mit einer perkutanen Strahlentherapie.	
RoMed Klinikum, Rosenheim	<i>Hohes Risiko (deutsche S3-Leitlinie):</i>	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin	Radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer zwei- besser dreijährigen Hormonablation, HDR Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung.	
Klinikum Stuttgart	-	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	LDR- und HDR Brachytherapie, Teletherapie, chirurgische Eingriffe, medikamentöse Therapie, Watchful Waiting	

Universitätsklinikum Freiburg	<p>Verweis auf die deutsche S3-Leitlinie.</p> <p><i>Niedriges Risiko</i></p> <p>Active Surveillance, radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Bestrahlung, interstitielle Brachytherapie mit Seeds.</p> <p><i>Intermediäres Risiko</i></p> <p>Radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Bestrahlung mit intensivierter Therapie + hormonablativer Therapie), HDR Brachytherapie komb. mit einer perkutanen Strahlentherapie.</p> <p><i>Hohes Risiko</i></p> <p>Radikale Prostatovesikulektomie, perkutane Strahlentherapie + Hormonablation, HDR Brachytherapie + perkutanen Bestrahlung.</p>	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	<p>Niedriges Risiko: Active Surveillance, radikale Prostataektomie, perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie mit Seeds. Beim Stellungnehmer wird ausschließlich die niedrige Risikogruppe mit Brachytherapie behandelt.</p>	

3. Frage Welche prioritären Behandlungsziele gelten für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms? Welche Zielgrößen sind hierbei relevant?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	<p>Primär: Verlängerung des tumorabhängigen Überlebens, Erhalt der Lebensqualität durch möglichst geringe therapieabhängige Nebenwirkungen.</p> <p>Sekundär: Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (anhand des serologischen Verlaufes des PSA-Werts postoperativ).</p>	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Euromed Clinic	Das prioritäre Behandlungsziel ist die Heilung. Relevante Zielgrößen: PSA-freies Überleben, tumorspezifisches Überleben, Gesamtüberleben, Nebenwirkungen und Erhalt der Lebensqualität.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Nucletron / TheraNostic Medizintechnik		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum Stuttgart	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Primär: Tumorkontrolle, tumorabhängiges Überleben. Sekundär: Verlängerung des Rezidivfreien Überlebens (PSA Kontrolle). Tertiär: geringe therapieassoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Primär: Heilung des Patienten. Sonst: Verlängerung des tumorabhängigen Überlebens, Verlängerung des rezidivfreien Überlebens bei Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität.	

4. Frage Welche medizinischen Kriterien werden für die Indikationsstellung zur LDR-Brachytherapie herangezogen?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Zur Einschätzung des Risikoprofils: <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert bei Diagnosestellung • Anzahl und der quantitative Tumorbefall der entnommenen Biopsien • Seitenverteilung des Tumorbefalls in den entnommenen Biopsien • digito-rektaler Tastbefund • Gleason-Score. 	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie-Team Nord		Zusätzlich: Auszug S3 Leitlinie
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		Gleason-Score nicht erwähnt.
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		Gleason-Score nicht erwähnt.
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Euromed Clinic	PSA-Wert, Gleason-Score, Stadium, IPSS, Prostata-Volumen, Qmax, Restharn, TURP(ja/nein).	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum Stuttgart	-	
Nucletron / TheraNostic Medizintechnik	Tumor Grad, Gleason Score, PSA level, allgemeiner Risikofaktor des Patienten.	
Universitätsklinikum Freiburg	Initialer PSA-Wert, Anzahl der Biopsie-Stanzen und Befall derselben in der Histologie, Kapselbefall, Befall von Perineuralscheiden, Gleason Score, Befund der digito-rektalen Untersuchung.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Gleason-Score, präoperativer höchste PSA-Wert, Anzahl der befallenen Prostatastanzen, Ausdehnung des Tumoran-teils in jeder einzelnen befallenen Stanze, PSA-Verdopplungszeit, Prostatagröße, Miktionsverhalten.	

5. Frage Welche Kontraindikationen bestehen für den Einsatz der LDR-Brachytherapie?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Komorbiditäten, die eine Form der Narkose nicht zulassen, stark obstruktive Miktionsbeschwerden, fehlende Einwilligung durch den Patienten, Nachweis einer Metastasierung, Rektumverschluß durch Anomalie oder postoperativ.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie-Team Nord		Zusätzlich: Auszug S3 Leitlinie
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Euromed Clinic	Metastasiertes Stadium, Lebenserwartung < 10 Jahre, TURP mit großem Defekt, Blutungsrisiko, geplanter proktologischer Eingriff, hohes Narkoserisiko, stark obstruktive, urethrale Symptome.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach	Komorbiditäten, die eine Narkose nicht zulassen, Lebenserwartung < 5 Jahre, stark obstruktive Miktionsbeschwerden, Nachweis einer Metastasierung, TURP mit großem Defekt.	
Klinikum Stuttgart	-	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Tumor Grad > T2c, Gleason Score > 7, PSA Wert > 20 ng/ml, Lebenserwartung < 5 Jahre, TURP innerhalb der letzten 6 Monate, Rektum-Prostata Entfernung < 5 mm, Prostata > 60 cc.	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Metastasiertes Stadium, Lebenserwartung < 5 Jahre, TURP mit großem Defekt, Blutungsrisiko, geplanter proktologischer Eingriff, hohes Narkoserisiko, stark obstruktive, urethrale Symptome.	
Universitätsklinikum Freiburg	Internistische Begleiterkrankungen, Narkoseunfähigkeit, obstruktive Harnwegserkrankung mit großem Restharnvolumen, Metastasen. Rektum-Anomalien oder postoperative Veränderung, fehlende Einwilligung, großes Prostatavolumen (relativ).	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Bestehende obstruktive Miktionsbeschwerden, Alpha 1-Blocker Einnahme, Narkoseunfähigkeit, nicht entsprechende Tumorstadien.	

6. Frage Anhand welcher Kriterien wird entschieden, welche Behandlungsalternative im Einzelfall angewandt wird?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom der niedrigen Risikostruktur ohne Anhalt für Kontraindikationen nach ausführlicher, möglichst interdisziplinärer Beratung, anhand der Patientenpräferenz.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Klinikum Stuttgart		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	„Patientenpräferenz nach interdisziplinärer Beratung, bei Ausschluß von Kontraindikationen“.	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Indikationsstellung, Berücksichtigung aller Kontraindikationen, Patientenpräferenz nach interdisziplinärer Beratung	
IBt Bebzig		
Klinikum Leverkusen		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum St. Georg	Indikationsstellung ausschließlich Fälle der niedrigen Risikostruktur, Altersbegrenzung ab dem 60.Lebensjahr, Berücksichtigung aller Kontraindikationen, Patientenpräferenz nach interdisziplinärer Beratung	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	In Zusammenarbeit von Urologe/Strahlentherapeut entschieden. Alle Kriterien werden herangezogen und sorgfältig abgewogen.	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Indikationsstellung, Berücksichtigung aller Kontraindikationen, Patientenpräferenz nach interdisziplinärer Beratung. Evtl. eine Kombination mit einer antihormonellen Therapie und/oder externen Nachbestrahlung.	
Universitätsklinikum Freiburg	Prostatakarzinom lokalisiert, keine Kontraindikationen, interdisziplinäre Aufklärung (über andere Optionen), Option des Patienten ist zu berücksichtigen.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Entscheidung des Patienten nach ausführlicher interdisziplinärer Beratung und nach Heranziehung der Empfehlung der prätherapeutischen Tumorkonferenz.	

7. Frage *Gibt es verschiedene Verfahren der LDR-Brachytherapie? Falls ja: wie werden diese bezeichnet? Worin bestehen die Unterschiede und wie werden diese beurteilt?*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Unterschiede in der praktischen Durchführung und der Planung der Implantation. Radionuklide: Jod-125 (in Europa fast ausschließlich) oder Palladium 89. Die Seeds werden heute einzeln verbunden implantiert. In der Vergangenheit: Pre-Planungssystem. In den letzten 10 Jahren hat sich das intraoperative Planen und Implantieren durchgesetzt. Möglichkeit der mehrdimensionalen ultraschallgestützten Planung und der dynamischen Anpassung der Planung.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	Auszug der S3 Leitlinie (S. 73-74). Jod-125 oder Palladium 89. Voroperative/ Intraoperative Planung. Die Ablage erfolgt allein über eine transrektale Ultraschallkontrolle oder über eine kombiniert radiologisch sonographische Darstellung. Die Seeds werden in Ketten oder einzeln implantiert.	Fragen 7 und 8 zusammengefasst.
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Unterschiede in der Dosisplanung, voroperative/ intraoperative Planung, Seeds in Ketten oder einzeln.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum Stuttgart	-	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Einzelne Seeds oder Stranded Seeds.	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Iod 125 (vorwiegend in Europa), Palladium 103 oder Caesium 131. Dosisplanung anhand eines intraoperativen Ultraschalls. Einzelseeds oder Seedketten.	
Universitätsklinikum Freiburg	Einzelne oder verbundene Seeds. Freie Seed-Implantation benötigt eine Vorplanung/Umsetzung unter radiologischer Kontrolle. Intraoperative On-line Planung und Überwachung der Implantation mit Verzicht auf intraoperative Röntgenkontrolle. Röntgenverifizierung nach Implantation	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Jod 125 und Palladium. Unterschiedliche Applikatoren. Einzel-Seeds oder Ketten.	

8. Frage Welche Radionuklide werden benutzt und sind diese als Medizinprodukte zertifiziert bzw. arzneimittelrechtlich zugelassen?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Als Medizinprodukte zertifiziert. Keine Arzneimittel. Nuklide 125-Iod (fast ausschließlich in Europa) und 103-Palladium stehen zur Verfügung.	
Euromed Clinic		
IBt Bebig		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Eichsfeld-Klinikum gGmbH	Siehe Frage 7. Der zweite Teil der Frage sollte von den Vertriebsgesellschaften der Nuklide beantwortet werden.	
HELIOS Klinikum Erfurt		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie-Team Nord	Siehe Frage 7.	Fragen 7 und 8 zusammengefasst.
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Klinikum Bogenhausen	Siehe Frage 7. Der zweite Teil der Frage wird von den Vertriebsgesellschaften der Nuklide zu beantworten sein. Eine CE-Zertifizierung ist Voraussetzung für die Genehmigung und die Applikation der Seeds.	
Klinikum Stuttgart		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Jod-125, Palladium-103. Zertifizierung bzw, arzneimittelrechtliche Zulassung ist über den jeweiligen Hersteller abzufragen.	
Universitätsklinikum Freiburg	Jod 125 (in Europa) und Palladium 89. Produkte müssen nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen und zertifiziert sein. Genaueres hierzu über Hersteller und Vertriebsfirmen.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Siehe Frage 7.	

9. Frage Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der LDR-Brachytherapie verbunden?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Ambulante transrektale Sonographie, Klistier, orales Antibiotikum (vor der Implantation, am Tag der Implantation und einen Tag danach), permanente transrektale Ultraschallkontrolle der Prostata- und der Nadelposition (während der Implantation), CT des kleinen Beckens (Postimplantationskontrolle).	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Ermittlung des Prostatavolumens (präoperativ), Bestimmung der Seeds-Anzahl, Antibiotikumprophylaxe, Darmreinigung, Narkose, Harnblasenkatheter, Computergestützte Bestrahlungsplanung, TRUS-gesteuerte Implantation der Seeds, Bildkontrolle, Postimplantationsdosimetrie mit CT.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum Bogenhausen	Ermittlung des Prostatavolumens (präoperativ), Bestimmung der Anzahl der Seeds, Antibiotikumprophylaxe, Darmreinigung, Computergestützte Bestrahlungsplanung, TRUS-gesteuerte Implantation der Seeds, Bildkontrolle, Postimplantationsdosimetrie mit CT.	
Klinikum Stuttgart		-
Universitätsklinikum Freiburg	Rektale Untersuchung und transrektale Sono (im Vorfeld), Klistier, Antibiotikumprophylaxe, evtl. Antikoagulation mit Heparin, Sonographie-Überwachung durch 3-D- transrektale Sonde , Lagekontrolle mit CT, Messung der Umgebungsbestrahlung und des Urins am Tag 1 nach der Implantation.	

Vinzenzkrankenhaus Hannover	Anamnese, Auswertung des transrektalen Ultraschallbefund, des transrektale Palpationsbefund und der Histologie, ausführliches Patientengespräch, Klistier. Brachytherapie in Zusammenarbeit der einzelnen Fachdisziplinen. CT als Qualitätskontrolle.	
-----------------------------	---	--

10. Frage *Unter welchen Voraussetzungen ist die LDR-Brachytherapie stationär durchzuführen?*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Erhöhtes Anästhesierisiko, intraoperative oder perioperative Komplikationen. Sinnvoll für Patienten mit grenzwertig obstruktiver Miktion.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Komorbiditäten, erhöhtes Anästhesierisiko, hohe obstruktive Miktionsbeschwerden, soziale Indikation.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Klinikum St. Georg	Komorbiditäten, Voruntersuchungen, Harnverhalte, Einzugsgebiet.	
Klinikum Stuttgart	-	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko und Anästhesie Spätrisiko.	
Universitätsklinikum Freiburg	Anästhesiologische Komorbidität erhöht, internistische Komorbidität, mäßige Harnwegsobstruktion, Prostata schwillt in den ersten 24 h nach dem Eingriff an (ggfs. kurzfristige Katheterisierung nötig).	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin	Erhöhtes Anästhesierisiko, intraoperative oder perioperative Komplikationen. Sinnvoll für Patienten mit grenzwertig obstruktiver Miktion, soziale Indikation.	

Vinzenzkrankenhaus Hannover	Erhöhtes Narkoserisiko, notwendige Katheterisierung. Während der Brachytherapie aufgetretene Blutungsneigung, vorbestehendes grenzwertig obstruktives Miktionsverhalten.	
-----------------------------	--	--

11. Frage Welche strukturellen Voraussetzungen und personellen/fachlichen Qualifikationen sind für die Erbringung der LDR-Brachytherapie erforderlich?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar	
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	<ul style="list-style-type: none"> hochauflösendes Sonographiegerät mit transrektalem Ultraschallkopf Template und eine Steppereinheit Planungssoftware entsprechende Anzahl von Seeds Eingriffsraum muss für den Einsatz von radioaktiven Nukliden geeignet sein Eingriffsraum geeignet für die Narkose Implantation durch ein interdisziplinäres Team aus Strahlentherapeuten, Urologen, Medizinphysiker, Anaesthesisten, Op-Assistenz. 		
Eichsfeld-Klinikum gGmbH			
HELIOS Klinikum Erfurt			
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord			
Klinikum Bogenhausen			
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach			
St.-Agnes-Hospital Bocholt			
Urologie 24, Nürnberg			
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)			
Euromed Clinic		<p>Strukturell: entspr. der Strahlenschutzverordnung, hochauflösendes Ultraschallgerät, transrektale Ultraschallsonde, Steppereinheit mit Template und ein Dosisplanungssystem. Seeds in ausreichender Stückzahl (in einem Tresor gelagert), Bleiglasfenster.</p> <p>Personell: Trainingsprogramme, Mindestmenge, Team (mit spez. Kenntnissen) aus Anästhesisten, Urologen, Strahlentherapeut, Medizinphysiker, OP-Pflegepersonal.</p>	
IBt Bebig			
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach			
Klinikum Leverkusen			
Klinikum St. Georg			
Praxis für Brachytherapie, Hamburg			
RoMed Klinikum, Rosenheim			
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin			
Klinikum Stuttgart	-		
Nucletron / TheraNostic Medizintechnik	Ultraschallgerät mit Rektalsonde, Stepper, Template, Planungssystem, Seeds Equipment, OP der die Strahlenschutzanforderungen, Medizinphysiker mit entsprechender Fachkunde, Strahlentherapeut/Urologe.		
Universitätsklinikum Freiburg	3-D-Sonographiegerät, Software für die On-line Planung, Kooperation von Urologen/Strahlentherapeuten/Physikern und medizinischem Assistenzpersonal, Fach- und Sachkundenachweis für den Umgang mit umschlossenen Radionukliden für Strahlentherapeut und Medizinphysiker.		
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Hochauflösendes transrektale Ultraschallgerät, Template, Steppereinheit, Planungssoftware. Logistik zum Umgang mit radioaktiven Nukliden. Interdisziplinäres Team aus Strahlentherapeut, Medizinphysiker, Anästhesist und Urologe.		

12. Frage *Wie ist der Nutzen der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf die Behandlungsziele für das lokal begrenzte Prostatakarzinom belegt?*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Bundesärztekammer	Bezug auf die Inhalte des HTA von BÄK und KBV: keine Belege für Unterschiede gegenüber der Radikalen Prostatektomie oder der externen Strahlentherapie bzgl. des krankheitsfreien Überlebens. Tragfähige Hinweise für einen ausreichenden Nutzen und akzeptables Nutzen-Risiko-Profil beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eines Niedrigrisiko-Profiles.	Die Inhalte der Stellungnahmen wurden nach Möglichkeit einigen Fragen zugeordnet.
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Verweis auf das IQWiG-Gutachten und den Abschlussbericht der G-BA Themengruppe. Keine prospektiven randomisierten Studien im Vergleich zu Active Surveillance, radikalen Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie. Keine Anhalte aus retrospektiven Studien für eine Unterlegenheit beim progressionsfreien und tumorabhängigen Überleben beim lokalisierten Prostatakarzinom des niedrigen Risikos. Hinweise auf Nutzen bzgl. der therapiebedingten Morbidität gegenüber der radikalen Operation und der perkutanen Bestrahlung. Vorteile bei Beeinträchtigung der Sexualität und der Harninkontinenz sowie bei der Enddarmfunktion. Die Parameter „Krankenhausaufenthalte“, „Dauer von Krankenhausaufenthalten“ und „Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung“ sind nicht ausreichend berichtet. Diesbezüglich werden Vorteile anhand der klinischen Praxis berichtet. Hinweis auf Nutzen beim Bluttransfusionsbedarf.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Vinzenzkrankenhaus Hannover		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie-Team Nord	Auszug der S3 Leitlinie (S. 74): Hinweise für einen Vorteil gegenüber der radikalen Prostatektomie hinsichtlich der erektilen Dysfunktion und der Belastungsharnkontinenz. Günstiger bzgl. der Enddarmfunktion im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie. Keine RCTs vorhanden. Hohe prozentuale Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit dem niedrigen Risikoprofil bei Langzeit-Nachbeobachtung.	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Verweis auf die S3-Leitlinie. Keine RCTs vorhanden. Hohe prozentuale Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung. Retrospektive Ergebnisse (Monotherapie/ Kombination mit perkutaner Bestrahlung) zum Einsatz beim mittleren Risikoprofil liegen vor.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Nucletron / TheraNostic Medizintechnik		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum Stuttgart	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Durch prospektive randomisierte Studien nicht belegt.	

13. Frage *Wie ist der Nutzen der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung?*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Bundesärztekammer	Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität und Organfunktionen (Enddarmfunktion im Vergleich zur externen Bestrahlung, Impotenz und Harninkontinenz im Vergleich zur radikalen Prostatektomie).	
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Verweis auf Frage 12. Keine prospektiv randomisierte Studien zum direkten Vergleich des Nutzens mit verschiedenen Therapien und mit dem Spontanverlauf. Verweis auf den Abschlussbericht des G-BA.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Vinzenzkrankenhaus Hannover		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		Auszug der S3 Leitlinie (S. 74-75). Verweis auf Kohortenstudien mit vergleichbaren Ergebnissen zu anderen Monotherapieverfahren für Patienten mit überwiegend niedrigen Risikoprofilen. Keine prospektiv randomisierte Studien.
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Verweis auf die S3-Leitlinie: keine RCTs im Vergleich zur radikalen Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie, Active Surveillance und Watchful Waiting.	
IBt Bebig		
Klinikum St. Georg		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Auszug aus einer nicht publizierten Präsentation von Dr. Grimm (Prostate Cancer Study Results Group): Datenlage ist mit den anderen Therapieoptionen gleichwertig. Tendenz: LDR-Brachytherapie mit den anderen Standardtherapien, radikaler Prostatektomie und externer Strahlentherapie zumindest vergleichbar. Verweis auf den Abschlussbericht des G-BA und die S3-Leitlinie hinsichtlich des besseren Nebenwirkungsprofils. Hinweise auf Vorteile bei Nebenwirkungen (erektile Dysfunktion, Belastungsharnkontinenz, Enddarmfunktion) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen Bestrahlung.	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Klinikum Leverkusen	Verweis auf die S3-Leitlinie und die Themengruppe des G-BA. Keine prospektiv randomisierte Studien. Datenlage ist mit den anderen Therapieoptionen gleichwertig. Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen (erektile Dysfunktion, Belastungsharnkontinenz, Funktion des Enddarmes) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen Bestrahlung. Kurze Narkosedauer, ambulante Durchführbarkeit bzw. nur kurzer stationärer Aufenthalt.	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
Klinikum Stuttgart	-	
RoMed Klinikum, Rosenheim	Verweis auf die S3-Leitlinie. Keine prospektiv randomisierte Studien. Datenlage ist mit den anderen Therapieoptionen gleichwertig mit geringeren Nebenwirkungen. Hinweise für die Überlegenheit gegenüber der radikalen Prostatektomie und externen Strahlentherapie entsprechend den Langzeitergebnissen.	
Universitätsklinikum Freiburg	Keine Studien zum direkten Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden. Vergleich mit dem Spontanverlauf ist kein echter Vergleich. Verweis auf IQWiG- und GBA-Bericht.	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin	Verweis auf die S3-Leitlinie und die Themengruppe des G-BA. Keine prospektiv randomisierte Studien. Datenlage ist mit den anderen Therapieoptionen gleichwertig. Nutzen hinsichtlich der Nebenwirkungen (erektile Dysfunktion, Belastungsharnkontinenz, Funktion des Enddarmes) im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen Bestrahlung. Kurze Narkosedauer, ambulante Durchführbarkeit bzw. nur kurzer stationärer Aufenthalt.	

14. Frage Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit der Behandlung mittels der LDR-Brachytherapie verbunden?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	<p><i>Akut:</i> akuter Harnverhalt, Seedislokation, gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von Diarrhoen, Blutungen etc., erektile und ejakulatorische Dysfunktion, Blutungen (z.B.Makrohaematurien, perineale Haematome), irritative Miktionsbeschwerden, Narkosekomplikationen, Thrombose, Embolie.</p> <p><i>Spät:</i> Harninkontinenz (Drang- oder Belastungsinkontinenz), chronische gastrointestinale Nebenwirkungen in Form von z.B. chronischen Proktitiden, erektile und ejakulatorische Dysfunktion, Fistelbildungen (urethro-intestinale; prostatesintestinale, perineale), irritative Miktionsbeschwerden, Harnröhren-, Blasenhalssengen, Sekundärtumorentstehungen.</p>	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		
IBt Bebig		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Klinikum Leverkusen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Euromed Clinic	Irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden	
Klinikum St. Georg	Minimales Blutungs- und Infektionsrisiko, Irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden	
Klinikum Stuttgart	-	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Akut: irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfektionen, erektile Dysfunktion, Harninkontinenz (nur nach Voroperationen).	
RoMed Klinikum, Rosenheim	Akut: irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden, selten Makrohämaturie und Harnsperre.	
Universitätsklinikum Freiburg	<p>Akut: Narkosekomplikation, Harnverhalt, Hämatom im Beckenboden, Blasenblutung, Dislokation von Seeds, Irritationen bei der Miktions, erektile Dysfunktion, Beschwerden bei der Ejakulation.</p> <p>Spät: Harndrangbeschwerden bis zur Drang-Inkontinenz, Strikturen der Harnröhre, Fisteln, Proktitis.</p>	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Akuter Harnverhalt, irritative Miktionsbeschwerden, erektile Dysfunktion, Harninkontinenz, Thrombosen, Embolien, Blutungen oder Narkosekomplikationen.	

15. Frage Können durch die LDR-Brachytherapie Risiken und Nebenwirkungen anderer Behandlungsmethoden vermieden werden?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar	
Bundesärztekammer	Siehe Frage 13.		
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Ja. Verweis auf die S3-Leitlinie. Geringe Wahrscheinlichkeit eines transfusionspflichtigen Blutverlustes (nach eigener Erfahrung (n=850): keine Transfusion notwendig), geringe Immobilität. Die Belastungsinkontinenz ist bei radikaler Prostatektomie häufiger. Höhere Wahrscheinlichkeit des Erektionserhalts. Hinweis auf eine geringere gastrointestinale Toxizität.	Die Stellungnahmen von „Caritas-Krankenhaus“, „Eichsfeld-Klinikum“, „Kliniken Maria Hilf“, „Marien-Krankenhaus“, „Urologie 24“ und „Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin“ beziehen sich alle auf eigene Erfahrungen von N=850. Siehe auch Frage 12.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH			Siehe auch Frage 12.
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach			Siehe auch Frage 12.
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach			Siehe auch Frage 12.
Urologie 24, Nürnberg			Siehe auch Frage 12.
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	Kein Blutverlust im Vergleich zur radikalen Prostatektomie, geringere postoperative Morbidität, sofortige Mobilität, keine Belastungsinkontinenz, Hinweise auf Vorteile bei der erektilen Dysfunktion, der Belastungsharnkontinenz, der Funktion des Enddarms.		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)			
HELIOS Klinikum Erfurt	Ja. Verweis auf die S3-Leitlinie. Geringe Wahrscheinlichkeit eines transfusionspflichtigen Blutverlustes (eigene Erfahrung: keine notwendig), geringe Immobilität. Die Belastungsinkontinenz ist bei radikaler Prostatektomie häufiger. Höhere Wahrscheinlichkeit des Erektionserhalts. Hinweis auf eine geringere gastrointestinale Toxizität.		
Klinikum Bogenhausen			

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Euromed Clinic	Ja. Keine Bluttransfusion, geringe Immobilität.	
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
IBt Bebigo	Ja. Verweis auf Frage 13. Die Belastungsinkontinenz ist bei radikaler Prostatektomie häufiger. Vorteile bei erektiler Dysfunktion. Überlegen bei Funktion des Enddarmes.	
Klinikum Stuttgart	Persönlicher Erfahrung: insbesondere bezüglich Kontinenz und v.a. erektiler Funktion im Vergleich mit anderen Therapiemodalitäten außerordentlich günstige, diesen z.T. deutlich überlegene Ergebnisse.	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Ja. Keine Bluttransfusion, geringe Immobilität. Eigene Erfahrung (n>1500): ohne vorangegangene TURP kein Fall einer Harninkontinenz, keine Stuhlinkontinenz.	
Universitätsklinikum Freiburg	Blutverlust besteht praktisch nicht. Keine Immobilisierung, geringere Gefahr von thromboembolischen Komplikationen.	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin	Ja. Geringe Wahrscheinlichkeit eines transfusionspflichtigen Blutverlustes (eigene Erfahrung (n=850): keine notwendig). Geringe Immobilität. Die Belastungsinkontinenz ist bei radikaler Prostatektomie häufiger. Vorteile beim Erektionserhalt. Hinweise auf eine geringere gastrointestinale Toxizität.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Viele Risiken der anderen Therapien treten so gut wie gar nicht auf. Eigene Erfahrung (n>800): kein Fall einer transfusionspflichtigen Blutung. Geringere Hospitalisation im Vergleich zur radikalen Prostatektomie. Schnelle Einsatzfähigkeit. Eine Harninkontinenz tritt so gut wie nie auf.	

**16. Frage Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des lokal begrenzten Prostatakarzi-
noms in Deutschland?**

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Verweis auf die Ausführungen der Themengruppe beim G-BA (Daten des RKI und des Tumorregisters München).	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Vinzenzkrankenhaus Hannover		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie- team Nord	-	
Urologische Gemeinschafts- praxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Neuerkrankungsrate in 2006: 60.120 (11.577 Todesfälle). Prognose für 2010: 64.370 Neuerkrankungen.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Nucletron / Theranostic Me- dizintechnik		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologische Gemeinschafts- praxis, Berlin		
Klinikum Stuttgart	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Verweis auf die Ausführungen der Themengruppe beim G-BA (Daten des RKI).	

17. Frage *Wie ist der Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ohne therapeutische Intervention?*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Verweis auf die Ausführungen der G-BA Themengruppe. Keine validen Daten vorhanden. In den nächsten Jahren sind prospektive Daten zum Spontanverlauf zu erwarten. Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass in den ersten drei Jahren etwa 20% der „Active Surveillance“-Patienten einer definitiven Therapie zugeführt werden.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Vinzenzkrankenhaus Hannover		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie-Team Nord		-
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Euromed Clinic	Bei Niedrig-Risiko-Karzinomen: ein geringes Risiko am Karzinom innerhalb von 20 Jahren zu sterben. Gleason Score 5 oder 6: mittleres Risiko eines PCa-Todes.	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Klinikum Stuttgart	-	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Überlebensvorteil nach 10 Jahren für die radikale Prostatektomie im Vergleich zu Watchful Waiting. Vorteile für die radikale Prostatektomie bei der lokalen Progression und den entfernten Metastasen im Vergleich zu Watchful Waiting.	
Universitätsklinikum Freiburg	Keine prospektiven Daten zum Spontanverlauf. In ersten 3 Jahren werden ca. 20% der Patienten einer aktiven Therapie zugeführt.	

18. Frage Welche Therapieformen stehen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms grundsätzlich zur Verfügung (medikamentös, operativ, etc.)?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Entspr. der S3-Leitlinie gehören zu den primären Therapieoptionen beim lokalen Prostatakarzinoms mit einem niedrigen Risikoprofil: Active Surveillance, perkutane Strahlentherapie, radikale Prostatektomie und LDR-Brachytherapie.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
Euromed Clinic		
HELIOS Klinikum Erfurt		
IBt Bebig		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Klinikum Leverkusen		
Klinikum St. Georg		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Vinzenzkrankenhaus Hannover		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	-	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Klinikum Stuttgart	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Operation +/- Lymphnodektomie. Definitive Bestrahlung (LDR Therapie oder perkutane Bestrahlung oder HDR-Brachytherapie + perkutane Bestrahlung). Optional Ergänzung der Bestrahlung durch eine Hormontherapie. Primäre Hormontherapie wird nicht empfohlen. Active surveillance ist keine Therapie im eigentlichen Sinne.	

19. Frage *Wie begründet sich die medizinische Notwendigkeit der Anwendung der LDR-Brachytherapie angesichts der vorhandenen Behandlungsalternativen?*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Bundesärztekammer	Unterschiedliche Nebenwirkungen der Therapieoptionen, die Lebensqualität und die Mitentscheidungsmöglichkeit der Patienten werden im Fazit des IQWiG-Berichts nicht hinreichend berücksichtigt.	
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Verweis auf die Ausführungen der G-BA Themengruppe. Die Therapie wurde in Leitlinien aufgenommen. Die retrospektiven Daten zeigen den Nutzen. Zahlreiche Risiken und Nebenwirkungen anderer Therapieoptionen treten nicht oder nur selten auf. Datenlage ist ausreichend um einen höheren Schaden als bei anderen Therapien auszuschließen.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
Euromed Clinic		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Vinzenzkrankenhaus Hannover		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		-
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
IBt Bebig	In Leitlinien verankert. Gleichberechtigte Option nach verfügbaren Daten bezgl. Effektivität im Vergleich mit der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie. Wahrscheinliche Vorteile beim Nebenwirkungsprofil hinsichtlich Inkontinenz und Impotenz gegenüber der radikalen Prostatektomie und Enddarmfunktionen gegenüber der perkutanen Strahlentherapie. Minimale Invasivität, nur 1 Behandlung, meist ambulant durchführbar bzw. kurzer stationärer Aufenthalt, schneller Rückkehr zum Alltag, keine Anschlussheilbehandlung.	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Klinikum Leverkusen	In Leitlinien verankert. Die retrospektiven Daten zeigen den Nutzen. Zahlreiche Risiken und Nebenwirkungen anderer Therapieoptionen treten nicht oder nur selten auf.	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Klinikum St. Georg	Die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist gut, daher ist das Nutzen-Nebenwirkungsrisiko abzuwägen. Das Nebenwirkungsprofil ist gering. „Neben der Sicherheit der Tumorkontrolle, der Erhalt der Harnkontinenz, der Erhalt der erektilen Funktion, der Erhalt der unbeeinträchtigten Darmfunktion, der Erhalt der Mobilität, der Erhalt der Berufsfähigkeit etc. im Vordergrund.“ Therapieentscheidung auf der Basis der persönlichen Lebensumstände (Komorbiditäten, soziales Umfeld, Bildungsstand, Alter, Lebenserwartung) ist von höchster Wichtigkeit.	Fragen 19-21 zusammengefasst
Klinikum Stuttgart	Weltweit etablierte kurative Therapiemodalität verankert in Leitlinien. „Es bestehen keinerlei Zweifel am therapeutischen Nutzen. Da sie sich hinsichtlich Risiko- und Nebenwirkungsprofil gegenüber anderen Modalitäten mindestens als gleichwertig, z.T. jedoch deutlich überlegen erwiesen hat, stellt diese Therapieoption eine nicht nur zeitgemäße, sondern medizinisch notwendige Ergänzung bisheriger Verfahren dar.“	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Nennung der Behandlungsalternativen.	Keine Antwort zur med. Notwendigkeit
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Sehr hohen Kurationsrate bei minimalen Nebenwirkungen. Geringere zeitliche und medizinische Belastung als bei Therapiealternativen.	
RoMed Klinikum, Rosenheim	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Verweis auf etablierte Leitlinien. Durch retrospektive Daten begründete Option. Zeitsparend, geringe akute und überschaubare späten Nebenwirkungen.	

20. Frage Welche besonderen Anforderungen bestehen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	„Wunsch nach Mobilität, nach Erhalt der sexuellen Funktion, nach möglichst kurzem beruflichen Ausfall oder nach einem zeitlich begrenzten Aufwand für die Therapie“. „Bei Patienten mit signifikanten Begleitmorbiditäten ist die Anforderung insbesondere nach einer möglichst wenig invasiven Therapie im Vordergrund.“	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
Euromed Clinic		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Klinikum Leverkusen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie-Team Nord		-
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
IBt Bebig	-	
Klinikum St. Georg	Siehe Frage 19.	Fragen 19-21 zusammengefasst
Klinikum Stuttgart	Siehe Frage 21.	Fragen 20 und 21 zusammengefasst
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Die Verantwortung für die LDR-Brachytherapie muss in den Händen eines Facharztes für Strahlentherapie (Radionkologie) liegen. Der Besitz der Fachkunde „Seedimplantation“ für Urologen reicht nicht aus. Der Strahlentherapeut muss spezielle Kenntnisse im transrektalen Ultraschall vorweisen. Obligate Einbindung des Strahlentherapeuten in die Nachversorgung der Patienten.	
RoMed Klinikum, Rosenheim	-	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Universitätsklinikum Freiburg	Spezialisiertes fächerübergreifendes Team. Nebenwirkungsmanagement fächerübergreifend. Persönliches Engagement der ärztlich handelnden. Gute apparative Ausstattung.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Ausführliche Aufklärung über alle Therapieoptionen mit Berücksichtigung von spezifischen persönlichen Faktoren des Patienten wie Komorbidität, Alter, soziales Umfeld, Bildungsstand. Die Aspekte der Lebensqualität werden unterschiedlich bewertet: vollständige Histologie, kurze klinische Behandlungsphase, schnelle Erlangung der Arbeitsfähigkeit, Harninkontinenz und Impotenz.	

21. Frage Welche relevanten Aspekte der Lebensqualität sind bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu beachten?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Erhalt der Harnkontinenz, der erektilen Funktion, der unbeeinträchtigten Darmfunktion, der Mobilität, der Berufsfähigkeit.	
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		
Euromed Clinic		
HELIOS Klinikum Erfurt		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Bogenhausen		
Klinikum Leverkusen		
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
St.-Agnes-Hospital Bocholt		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord		-
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
IBt Bebig	-	
Klinikum St. Georg	Siehe Frage 19.	Fragen 19-21 zusammengefasst
Klinikum Stuttgart	Die kurze Gesamtbehandlungsdauer und die vergleichsweise sehr günstige Relation von Nutzen und Risiken attraktiv für immer jünger werdende (berufliche aktive) Patienten.	Fragen 20 und 21 zusammengefasst

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Erhalt der Mobilität und vor allem die Vermeidung einer Harninkontinenz. Fakultativ Erhalt der Erektion und Ejakulation.	
RoMed Klinikum, Rosenheim	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Individualisierte Entscheidungsfindung. Erhalt der Mobilität, kurze Behandlungszeit, geringe Nebenwirkungsrate.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	-	

22. Frage Welche direkten und indirekten Kosten sind mit der Behandlung eines Patienten mit der LDR-Brachytherapie verbunden? Bitte präzisieren Sie den Zeitraum, auf den sich Ihre Angaben beziehen.

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	RAPID Strand: 6-9 Stück Stückpreis: 460€ Transportkosten: 300€	
Euromed Clinic	Implantationsnadeln: bis zu 25 Stück Stückpreis: 9-12€	
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach	Einmaltemplete Stückpreis: 60€ Brachyballoon Stückpreis: 60€	
Klinikum Leverkusen	Verbrauchsmaterial (insgesamt) ca. 120€	
Praxis für Brachytherapie, Hamburg	Zusätzlich die medizinischen und nichtmedizinische Ausgaben (z.B. Arzthonorare, Pflege, Diagnostik, chirurgische Maßnahmen) der Seedimplantation, die Nachuntersuchungskosten, die Behandlungskosten bei Nebenwirkungen/ Komplikationen. Die indirekten Kosten (Produktionsausfall, etc.) sind nicht gravierend.	
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		-
HELIOS Klinikum Erfurt	-	
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	-	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

IBt Bebig	<p>Seedkosten (inkl. Spacer Konnektoren): 60-90 Stück Stückpreis: ca. 40-48€</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implantationsnadeln: bis zu 25 Stück / Stückpreis: 9-12€ - Fixationsnadeln: 2 Stück Doppelpack: 95€ - Einmaltemplate Stückpreis: 70€ - Brachyballoon Stückpreis: 50€ - Transportkosten: 150-300€ - Verbrauchsmaterial Insgesamt: ca. 120€ <p>Zusätzlich die medizinischen und nichtmedizinische Ausgaben (z.B. Arzthonorare, Pflege, Diagnostik, chirurgische Maßnahmen) der Seedimplantation, die Nachuntersuchungskosten sowie die Behandlungskosten bei Nebenwirkungen/ Komplikationen. Die indirekten Kosten (Produktionsausfall, etc.) nicht gravierend.</p>	
Klinikum Bogenhausen	Bei stat. Behandlung: DRG M07Z.	
Klinikum St. Georg	<p>Mittlere Zahl der implantierten Seeds bei 54.</p> <p>Einkaufspreis pro Strand J-125 529mCi bei 661,34€</p> <p>Fixationsnadeln 2 Stück 71,40€</p> <p>Implantationsnadeln: bis zu 25 Stück 142,80€</p> <p>Verbrauchsmaterial (insgesamt) ca. 120€</p>	
Klinikum Stuttgart	-	
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach	<p>Primäre Kosten durch die Sachkosten für die Seeds bestimmt. Die primären Kosten der radikalen Prostatektomie durch die Sachkosten der Operation bestimmt (die in der Regel längere Krankenhausbetreuung und die deutlich längere Rehabilitationszeit). Bei „Watchful Waiting“ fallen die Kosten später (aktive Therapie) an. Signifikant höherer Kostenaufwand bei perkutaner Strahlentherapie.</p>	Fragen 22 und 23 zusammen.
Nucletron / TheraNostic Medizintechnik	Materialkosten (Abhängig von der Seeds-Anzahl): ab ca. 3.250,00 €. Kosten für: Medizinphysik, Urologe, Strahlentherapeut, Anästhesie, Pflegepersonal, Verbrauchsmaterial.	
St.-Agnes-Hospital Bocholt	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Hohe Materialkosten, kurzer stationärer Aufenthalt.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	-	

23. Frage *Wie unterscheiden sich die direkten und indirekten Kosten einer Behandlung mit der LDR-Brachytherapie von den Kosten der Behandlungsalternativen? Bitte präzisieren Sie den Zeitraum, auf den sich Ihre Angaben beziehen.*

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Keine qualitativ akzeptablen Daten zur Kosteneffizienz im Vergleich zu den anderen Therapien für Deutschland vorhanden.	
Euromed Clinic	Mittleren gesellschaftliche Kosten der Brachytherapie und der radikalen Prostatektomie nach 2 Jahren in Frankreich betragen 8,019€ bzw. 8,715€ USA: Ähnliche Kosten für die radikale Prostatektomie (36.888 USD), der Brachytherapie (35.143 USD) und dem Watchful Waiting (32.135 USD) für einen Zeitraum von 5,5 Jahren. Die externe Bestrahlung (59.455 USD) und die Hormontherapie (69.244 USD) sind wesentlich teurer. Nach Modellergebnissen von ICER ist die Brachytherapie die wirksamste und sparsamste Therapieoption.	
IBt Bebig		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach		
Klinikum Leverkusen		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Urologie 24, Nürnberg		
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin		
Eichsfeld-Klinikum gGmbH	-	
HELIOS Klinikum Erfurt	-	
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	-	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Klinikum Bogenhausen	Radikale Prostatovesikulektomie: DRG M01B.	
Klinikum St. Georg	Percutane Radiotherapie, stationär: DRG-Entgelt 18.114,73 Brachytherapie J-125: DRG-Entgelt 8.016,34 laparoskopische radikale Prostatektomie: DRG-Entgelt 6.426,82 Die LDR Brachytherapie und die laparoskopische PRE sind unter stationären Bedingungen vergleichbar. Die LDR Brachytherapie ist stationär ca. 1000€ kostengünstiger als in der Abrechnung über die Niederlassung. Folgekosten nach LDR- BT niedriger als die der RPE.	
Klinikum Stuttgart	-	
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach	Siehe Frage 22.	Fragen 22 und 23 zusammen.
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	Ausschnitt aus Wilson et al. 2007.	Siehe z.B. Stellungnahme Klinikum Leverkusen
St.-Agnes-Hospital Bocholt	-	

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND
MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Universitätsklinikum Freiburg	Frei-	Gesamtkosten für Operation und LDR-Brachytherapie definitive perkutane Bestrahlung vergleichbar.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	Han-	-	

24. Frage Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten?

Stellungnehmer	Inhalt	Kommentar
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim	Nutzung des 2005 modifizierten Gleason-Grading im Vergleich zum konventionellen Gleason-Grading in der Diagnostik des Prostatakarzinoms entsprechend der S3 Leitlinie. „Die Langzeitstudien der Brachytherapie mit ihren Ergebnissen basieren auf dem Grading-Verfahren, wie es in den späten 80igern und frühen 90igern durchgeführt wurde. Die Gruppe an Männern mit Gleason-Score 6 in diesen Studien entspricht im Durchschnitt die gleiche Gruppe von Männern, die nach dem modifizierten Gleason-Grading häufig einen Gleason Score 7 haben.“	
IBt Bebig		
Klinikum Leverkusen		
Nucletron / Theranostic Medizintechnik		
Praxis für Brachytherapie, Hamburg		
RoMed Klinikum, Rosenheim		
Eichsfeld-Klinikum gGmbH		-
Euromed Clinic	-	
HELIOS Klinikum Erfurt	-	
HELIOS Agnes Karll Krankenhaus / Brachytherapie team Nord	„Es wird dringend angeraten, behandelte Patienten, oft organisiert in Prostata-Selbsthilfegruppen, ebenfalls hierzu zu befragen und Stellung nehmen zu lassen.“	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Bad Schwartau (Prof. Böhle)		
Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach	-	
Klinikum Bogenhausen	Keine.	
Klinikum St. Georg	-	
Klinikum Stuttgart	-	
Marien-Krankenhaus, Bergisch Gladbach	-	
Nucletron / Theranostic Medizintechnik	-	
St.-Agnes-Hospital Bocholt	-	
Universitätsklinikum Freiburg	Nein.	
Urologie 24, Nürnberg	-	
Urologische Gemeinschaftspraxis, Berlin	Nein.	
Vinzenzkrankenhaus Hannover	-	

B-7.2 Beauftragung des IQWiG

B-7.2.1 IQWiG-Auftrag zur Methode „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ (Abschlussbericht)



**Auftrag
des Gemeinsamen Bundesausschusses
an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung vom 21.12.2004 den folgenden Auftrag gemäß § 139b Abs. 1 Satz 1 SGB V beschlossen:

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der

„Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom“,

wie im Antrag vom 24.04.2002 genannt, vornehmen.

Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich ist, sollen diese Arbeitsschritte mit den alternierenden Vorsitzenden des Unterausschusses Ärztliche Behandlung bzw. nach In-Kraft-Treten der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit der Themengruppe (im Folgenden: Ansprechpartner) abgestimmt werden.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer mit den Ansprechpartnern abzusprechenden angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut der Geschäftsführung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen und zur medizinischen Notwendigkeit auch Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollten diese Studien dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

B-7.2.2 Abschlussbericht des IQWiG „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“

Der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ (Auftrag N04-02, Version 1.0, Stand: 17.01.2007) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: https://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf, abgerufen am 14.02.2011.

B-7.2.3 IQWiG-Auftrag zum Rapid-Report

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen:
Erstellung eines Rapid Reports über die interstitielle LDR-
Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als Update zum
IQWiG-Bericht (Auftrag N04-02, Stand 17.01.2007)

Vom 26. April 2010

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Erfassung und Auswertung der seit Juni 2006 erschienenen Literatur zu Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als Update zum IQWiG-Bericht (Auftrag N04-02, Stand 17.01.2007).

Die für den Rapid Report notwendige Update-Recherche soll dabei der Systematik der ursprünglichen Recherche entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten; gleiches gilt für die Auswertung der ermittelten Evidenz.

Der UA MB bittet um möglichst zeitnahe Vorlage dieses Rapid Reports.

Berlin, den 26. April 2010

Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende



B-7.2.4 Rapid-Report des IQWiG „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update“

Der Rapid-Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Update“ (Auftrag N10-01, Version 1.0, Stand: 13.12.2010) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar:

https://www.iqwig.de/n10-01-interstitielle-brachytherapie-beim-lokal.986.html?tid=1278&phlex_override_command=element, abgerufen am 30.06.2011.

B-7.2.5 Übersicht über die vom IQWiG bewerteten Studien

B-7.2.5.1 Studien aus dem Abschlussbericht des IQWiG

Studienkürzel	Zugeordnete Publikationen
Beyer 2000	Beyer DC et al. Radiotherapy & Oncology 2000; 57 (3): 263–267 Brachmann DG et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2000; 2 (1): 111–117
Borchers 2004	Borchers H et al. BJU International 2004; 94 (6): 805–811
Bradley 2004	Bradley EB et al. BJU International 2004; 94 (7): 1003–1009 Krupski T et al. Urology 2000; 55: 736–742
D’Amico 1998	D’Amico AV et al. Journal of the American Medical Association 1998; 280 (11): 969–974
D’Amico 2003	D’Amico AV et al. Urology 2003; 62 (6): 1063–1067
Davis 2001	Davis JW et al. Journal of Urology 2001; 166 (3): 947–952
Kupelian 2004	Kupelian PA et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2004; 58 (1): 25–33 Potters L et al. Radiotherapy & Oncology 2004; 71 (1): 29–33
Lee 2001	Lee WR et al. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2001; 51 (3): 614–623
Sharkey 2005	Sharkey J et al. Brachytherapy 2005; 4(1): 34–44 Sharkey J et al. Current Urology Reports 2002; 3 (3): 250–257
Talcott 2003	Talcott JA et al. Journal of Clinical Oncology 2003; 21 (21): 3979–3986
Zelevsky 1999	Zelevsky MJ et al. Journal of Clinical Oncology 1999; 17 (2): 517–522

B-7.2.5.2 Studien aus dem Rapid-Report des IQWiG

Studienkürzel	Zugeordnete Publikationen
Abdel- Wahab 2008	Abdel-Wahab M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(1): 58-68.
Burdick 2009	Burdick MJ et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(5): 1439-1445.
Buron 2007	Buron C et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67(3): 812-822.
Eade 2008	Eade TN et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71(2): 338-345.
Elliott 2007	Elliott SP et al. J Urol 2007; 178(2): 529-534.
Ferrer 2008	Ferrer M et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72(2): 421-432.
Giberti 2009	Giberti C et al. World J Urol 2009; 27(5): 607-612.
Huang 2010	Huang GJ et al. J Urol 2010; 183(6): 2206-2212.
Kirschner-H 2008	Kirschner-Hermanns R et al. Curr Urol 2008; 2(3): 135-141.
Kobuke 2009	Kobuke M et al. Acta Med Okayama 2009; 63(3): 129-135.
Malcolm 2010	Malcolm JB et al. J Urol 2010; 183(5): 1822-1828.
Nieder 2008	Nieder AM et al. J Urol 2008; 180(5): 2005-2009.
Ojha 2010	Ojha RP et al. Cancer Epidemiol 2010; 34(3): 274-278.
Pe 2009	Pe ML et al. Urology 2009; 73(6): 1328-1334.
Pickles 2010	Pickles T et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76(1): 43-49.
Pinkawa 2010	Pinkawa M et al. Radiother Oncol 2010; 96(1): 25-29.
Smith 2009	Smith DP et al. BMJ 2009; 339: b4817.
Vassil 2010	Vassil AD et al. Urology 2010; 76(5): 1251-1227.
Wong 2009	Wong WW et al. Cancer 2009; 115(23): 5596-5606.
Zhou 2009	Zhou EH et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73(1): 15-23.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen, mit der sich der Teil C dieses Berichtes befasst (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Teil B: Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Position GKV-SV/KBV:

Die medizinische Notwendigkeit ist bereits im sektorübergreifenden Teil B-4 dieser Dokumentation bewertet. Da der Nutzen der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht ausreichend belegt ist, lässt sich die Frage nach der Notwendigkeit des Verfahrens im Versorgungskontext nicht abschließend klären. Darüber hinaus stehen mit der Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie alternative Behandlungsmethoden zur Verfügung, welche stationär erbracht werden können.

In Teil B-4 sind die Relevanz der medizinischen Problematik, der Verlauf und die Behandelbarkeit der Erkrankung ausführlich dargestellt. Hieraus ergeben sich keine Besonderheiten, die im Rahmen einer sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit gesondert berücksichtigt werden müssten.

Neue Behandlungsmethoden, für die reklamiert wird, dass sie zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine Reduktion von Nebenwirkungen führen, müssen gleichzeitig das primäre Therapieziel mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit wie das Standardverfahren erreichen.

Da jedoch nicht nur zum Nutzen, sondern auch zu dem Ausmaß der Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie bis heute keine ausreichend vergleichend geprüften und validen Erkenntnisse vorliegen, lässt sich keine Notwendigkeit zur Leistungserbringung im stationären Sektor ableiten. Besondere Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen sind nicht erkennbar.

Position DKG:

Die LDR-Brachytherapie kann nach Abwägung von Befund, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen eine primäre Therapieoption für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellen. Die Abwägung, ob eine stationäre Durchführung der LDR-Brachytherapie aufgrund der Notwendigkeit einer postinterventionellen Überwachung und Weiterbehandlung notwendig ist, muss individuell unter Einbeziehung der vorgenannten Faktoren und bestehender Komorbiditäten erfolgen. Die LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gehört im Rahmen der möglichen Behandlungsmaßnahmen im stationären Bereich bereits heute zum Repertoire der Routineversorgung.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Position GKV-SV/KBV:

Auf Grund fehlender Belege für Nutzen und Notwendigkeit können keine validen Aussagen zur Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemacht werden.

Position DKG:

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne LDR-Brachytherapie sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der LDR-Brachytherapie für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine relevanten Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung zu beeinflussen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet, zumal dem G-BA auch keine entsprechenden, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Untersuchungen vorlagen.

D Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung

D-1 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a und 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V

Die gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und Abs. 5a und § 92 Abs. 7d SGB V sowie nach § 91 Abs. 9 SGB V wurden in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der Verfo durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die eingeleiteten Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen:

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der SN	
§ 91 Abs. 5 SGB V	BÄK	06.06.2012	05.07.2012	05.07.2012	
§ 91 Abs. 5a SGB V	BfDI	06.06.2012	02.08.2012	01.08.2012	
§ 92 Abs. 7d Satz 1 1. Halbsatz SGB V	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften				
	AWMF-Fachgesellschaften		18.07.2012		
	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V. (DGA)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)				Keine SN (Verzicht am 03.08.2012)
	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)			14.08.2012	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung (DGfS)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft e.V. (DGSMTW)				Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)				Keine SN
	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)				Keine SN
	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)				Keine SN
	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)		19.07.2012 (AWMF)	14.08.2012	Keine SN
	Non AWMF-Fachgesellschaften		<i>[keine Fachgesellschaften einschlägig]</i>		
§ 92 Abs. 7d Satz 1 2. Halbsatz	maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller				
	Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	27.07.2012	27.08.2012	Keine SN (Verzicht am	

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der SN
				01.08.2012)
	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)			Keine SN
	Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)			27.08.2012
	Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)			Keine SN
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V (SPECTARIS)			Keine SN
	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)			Keine SN
	Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)			Keine SN
	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)			Keine SN
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)			Keine SN
§ 92 Abs. 7d Satz 1	betreffene Medizinproduktehersteller			
2. Halbsatz	Oncura GmbH	27.07.2012	27.08.2012	27.08.2012
	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	27.07.2012	27.08.2012	27.08.2012
	C. R. Bard GmbH	27.07.2012	27.08.2012	27.08.2012
§ 92 Abs. 7d Satz 2	Strahlenschutzkommission	06.06.2012	02.08.2012	01.08.2012

Die Stellungnahmeberechtigten erhielten die im Anhang zum Kapitel D (separates Dokument) abgebildeten Beschlussentwürfe zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 14.05.2012).

Diejenigen Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden mit Schreiben vom 11.02.2013 zur Anhörung am 28.02.2013 eingeladen. Dabei haben folgende Organisationen/Institutionen die Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme wahrgenommen:

- Bundesverband Medizintechnologie e.V.
- Oncura GmbH
- Eckert & Ziegler BEBIG GmbH
- C. R. Bard GmbH

D-2 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Von folgenden Organisationen bzw. Institutionen ist eine fristgerechte Stellungnahme eingegangen:

- Bundesärztekammer (BÄK),
- Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI)
- Strahlenschutzkommission
- Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)
- Oncura GmbH (betroffener Medizinproduktehersteller)
- Eckert & Ziegler BEBIG GmbH (betroffener Medizinproduktehersteller)
- C. R. Bard GmbH (betroffener Medizinproduktehersteller)

D-2.1 Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
Bundesärztekammer (BÄK)	KHMe-RL	<ul style="list-style-type: none"> • Die BÄK spricht sich in der Gesamtbetrachtung für die Aussetzung der Beratung aus. • Die entsprechende Aussetzungsfrist der MVV-RL soll nach Beschlussfassung zur KHMe-RL angepasst werden. <p><u>Begründung:</u> <i>„Die Bundesärztekammer hält aufgrund ihrer eigenen Analyse (1) die Methode der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom für geeignet, gleichrangig neben den anderen gängigen Behandlungsformen des Prostatakarzinoms (radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie, „Active Surveillance“), zu bestehen. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Aspekte von Nebenwirkungen und Lebensqualität für die Patienten. Allein vor dem Hintergrund der Evidenz er-</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Die Stellungnahme der BÄK spiegelt die Intention von Position 1 wieder. Die BÄK spricht sich dafür aus, durch die Schaffung sektorenübergreifend einheitlicher Anforderungen der Anwendung der Methode angesichts der bereits seit 17.12.2009 beschlossenen Aussetzung zur LDR-Brachytherapie in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 135 SGB V und im Kontext der initiierten PREFERE-Studie, durch eine Angleichung der Rahmenbedingungen für die Erbringung der BT in Studie und</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>scheint also eine Aussetzung des abschließenden Beschlusses für den stationären Bereich nicht zwingend.</i></p> <p><i>Angesichts der beschlossenen Aussetzung und Studieninitiierung für den vertragsärztlichen Bereich wäre allerdings andererseits eine Kongruenz unter den Versorgungssektoren sinnvoll. Die in den tragenden Gründen zu dem als „Position 2“ gekennzeichneten Entwurf geäußerten Zweifel an der Durchführbarkeit der Studie mit Blick auf die notwendigen Rekrutierungszahlen sind dabei nicht von der Hand zu weisen – hier könnte es für das Gelingen der Studie, deren Durchführung von der Bundesärztekammer befürwortet worden ist, förderlich sein, wenn auch im stationären Sektor die Anwendung der Brachytherapie unter kontrollierten Bedingungen stattfinden würde.</i></p> <p><i>Die Bundesärztekammer spricht sich aus diesem Grund für die Aussetzung der Beratung aus, wie sie in dem als „Position 1“ gekennzeichneten Entwurf angelegt ist. Im Falle eines Beschlusses dieser Position sollte der G-BA anschließend dafür Sorge tragen, die Aussetzungsdauer, die im vorliegenden Beschlussentwurf 18 Jahre beträgt und im Beschluss vom 17.12.2009 noch auf 10 Jahre lautet, zu synchronisieren.</i></p>	<p>Klinik die Rekrutierung nicht zu behindern.</p> <p>Der grundsätzlichen Notwendigkeit der Synchronisierung der Aussetzungsfristen (Beschlussentwurf Position 1 und Beschluss zur Interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung/Anlage III vom 17.12.2009) wird zugestimmt.</p> <p><u>DKG</u></p> <p>In ihren Ausführungen weist die Bundesärztekammer auf Grundlage ihrer eigenen Evidenz-Analysen auf den gleichrangigen Stellenwert der Brachytherapie gegenüber den Therapiealternativen „Radikale Prostatektomie“, „Externe Strahlentherapie“ und „Active Surveillance“ hin. Anhand weitergehender Erwägungen spricht sich die BÄK dann für Position 1 (Aussetzen der Beschlussfassung) aus. Diese weitergehenden Erwägungen werden als nicht durchgreifend vor dem Hintergrund der für dieses Bewertungsverfahren zugrundeliegenden gesetzlichen Regelungen des § 137c SGB V angesehen. So stellt die Kongruenz der Versorgungssektoren kein Kriterium des §137c SGB V dar und eignet sich daher nicht als Begründung für eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens.</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
			<p>Gleiches gilt auch für den als Begründung angebrachten Verweis auf die anstehende Studie. Ergänzend sei zudem angemerkt, dass die angesprochene Studie, welche in ihrem Untersuchungsfokus im Übrigen weit über das konkret zu bewertende Verfahren der Brachytherapie hinausgeht, auch bei einer Beschlussfassung gemäß Position 2 durchführbar ist. Insofern ergibt sich zusammenfassend kein Änderungsbedarf bei Position 2.</p>
Strahlenschutzkommission (SSK)	KHMe-RL	<ul style="list-style-type: none"> • Die SSK äußert in der Gesamtbetrachtung eine Präferenz für die Aussetzung. <p><u>Begründung:</u> <i>„Die SSK berücksichtigt bei ihren Erwägungen vorrangig die Aspekte der „Rechtfertigenden Indikation“ (§ 80 StrlSchV) und der „Dosisminimierung“ (§ 81 StrlSchV) (StrlSchV 2001). Aus Sicht des Strahlenschutzes besteht für die Anwendung der LDR-Brachytherapie eine Rechtfertigung der Methode im Sinne des § 4 Abs. 2 StrlSchV. Die SSK begrüßt die mit der Aussetzung der Methode und der Durchführung der PREFERE-Studie verbundene Möglichkeit, Daten zu Nutzen und Risiko der LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom im Vergleich zu den anderen Therapiemethoden mit ionisierender Strahlung und den Therapiemethoden ohne ionisierende Strahlung zu erhalten. Bei Vorliegen der Studienergebnisse können die Rechtfertigung überprüft und die damit verbundenen Auswirkungen auf die rechtfertigende Indikation gegebenenfalls bestätigt oder modifiziert werden. Insofern ist Position 1 aus Sicht der SSK vorzuziehen.</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Die Stellungnahme der SSK spiegelt die Intention von Position 1 wieder, weitere Daten hoher Evidenzstufe zum Nutzen und zu den Risiken der LDR-BT zu generieren und auszuwerten. Aus Gründen des Strahlenschutzes ist jedoch auch die Annahme von Position 2 nicht verboten.</p> <p><u>DKG</u> Seitens der SSK werden beide Beschlussalternativen als annehmbar dargestellt, wobei einer Aussetzung der Beschlussfassung der Vorzug gegeben wird. Letzteres wird mit der damit im Zusammenhang stehenden PREFERE Studie begründet. Dem ist entgegenzuhalten, dass die PREFERE-Studie auch bei</p>

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>Es gibt aus Sicht des Strahlenschutzes allerdings keine verbietenden Gründe, die gegen die Annahme der Position 2 sprechen, da die Brachytherapie historisch eine der ersten Methoden einer Therapie von Erkrankungen mit ionisierender Strahlung darstellt. Sie wird seit über hundert Jahren angewendet und wurde kontinuierlich weiterentwickelt und optimiert. Insbesondere hinsichtlich der Indikationen, der eingesetzten Radionuklide, der verfügbaren Aktivitäten und Dosisleistungen zur Applikation und hinsichtlich des Strahlenschutzes von Patient und Personal liegen umfassende Erfahrungen vor. Vor diesem Hintergrund ist diese spezielle Methode der interstitiellen Brachytherapie der Prostata zu sehen, bei der in der Regel I-125-Seeds transperineal in die Prostata appliziert werden und dort permanent verbleiben. Aufgrund der Zerfallsrate der verwendeten Nuklide ist die Dosisleistung nach 1 Jahr auf etwa 1 % des anfänglichen Wertes abgefallen.“</i></p>	<p>einer Beschlussfassung gemäß Position 2 durchführbar ist. Insofern ergibt sich kein Änderungsbedarf bei Position 2.</p>
Strahlenschutzkommission	TrGr	<ul style="list-style-type: none"> • In die Tragenden Gründe soll ein Hinweis auf die Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ und der dort vorgegebenen genauen Ausführungen zu den erforderlichen Fachkunden im Strahlenschutz, organisatorischen und anwendungsbezogenen Anforderungen aufgenommen werden. <p><u>Begründung:</u></p> <p><i>„Die Anwendung der Methode bedarf in jedem Fall einer Genehmigung nach § 7 StrlSchV durch die nach Landesrecht zuständige Behörde. Im Rahmen des Verfahrens wird das Vorliegen aller Genehmigungsvoraussetzungen der Strahlenschutzverordnung geprüft und die Beachtung der Ausführungen der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ (BMU 2011) verpflichtend gemacht. Dort werden genaue Ausführungen zu den erforderlichen Fachkunden im Strahlenschutz, organisatorischen und anwendungsbezogenen Anforderungen vorgegeben, auf die in</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u></p> <p>Im Beschlussentwurf gemäß Position 1 ist diese Empfehlung der SSK bereits dahingehend umgesetzt, dass in den Anforderungen an die Qualitätssicherung im Beschlussentwurf gemäß Position A (Anlage I; Abschnitt A; AI) der nachfolgende Verweis (als Fußnote) eingearbeitet ist:</p> <p>„Hinsichtlich der weiteren strahlenschutzrechtlichen Anforderungen für die Durchführung der LDR-Brachytherapie ist auf gesetzliche Regelungen (u. a. der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV), der</p>

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>der Begründung zum Beschluss des G-BA hingewiesen werden sollte. Die speziellen, anwendungsbezogenen medizinischen, physikalischen und organisatorischen Aspekte zur LDR-Brachytherapie sind im Kapitel 7.6.2 der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ zu finden.“</i></p>	<p>Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV, in gültigen Fassungen) zu verweisen.“ Ein zusätzlicher Hinweis in den tragenden Gründen wird nicht für erforderlich gehalten.</p> <p><u>DKG</u> Die Gültigkeit strahlenschutzrechtlicher Vorgaben wird durch den Beschluss nicht in Zweifel gestellt. Der G-BA sieht hier auch keine Befugnis, diese zu modifizieren. Anwender unterliegen diesen Anforderungen unabhängig davon, ob sie vom G-BA an dieser Stelle genannt werden oder nicht. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die Anwender noch zahlreichen weiteren Vorgaben verschiedenster Normengeber unterliegen, über deren Nennung dann ebenfalls nachgedacht werden müsste. Zudem stellen die Tragenden Gründe hier in erster Linie auf die Bewertung nach §137c SGB V ab und dienen weniger allgemeinen anwendungsbezogenen Ausführungen. Insofern wird auf eine Änderung der Tragenden Gründe an dieser Stelle verzichtet.</p>
Bundesverband Medizintechno-	KHMe-RL	*Vorbemerkung: Der BVMed hat eine umfangreiche „Stellungnahme der Arbeitsgruppe „Seeds“ des BVMed-Fachbereichs	<u>GKV-SV/KBV</u> Der BVMed als Dachverband sowie ein-

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
logie (BVMed) / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH*		<p>Brachytherapie“ abgegeben. Die Stellungnahme des Medizin- produkteherstellers C. R. Bard GmbH ist mit dieser Stellung- nahme identisch. Die Medizinproduktehersteller Eckert & Ziegler BEBIG GmbH und Oncura GmbH schreiben in ihrer Stellung- nahme, dass sie sich der Argumentation der Stellungnahme des BVMed anschließen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der BVMed und die genannten Medizinproduktehersteller unterstützen die Anerkennung. <p><u>Zusammenfassende Begründung:</u> <i>„Nur die uneingeschränkte Erstattungsfähigkeit gemäß Position 2 wird den Besonderheiten der vorliegenden Situation sachan- gemessen und abwägungsfehlerfrei gerecht. Eine Einschrän- kung der Erstattungsfähigkeit hätte zur Folge, dass in der station- ären Versorgung die Methode der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom nicht mehr bzw. nicht mehr vollumfänglich zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung angewandt werden dürfte. Dies aber wäre nicht nur mit erhebli- chen Folgen für die betroffenen Patienten verbunden, sondern in der Folge sogar rechtswidrig. Auch eine Aussetzung der im Jahr 2012 durch den G-BA zu treffenden leistungsrechtlichen Entscheidung für 18 Jahre ge- mäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA erscheint nicht zuletzt im Hinblick auf die aktuell bestehende Datenlage nicht sachangemessen. Dies gilt insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass keine Nachrangigkeit der LDR- Brachytherapie gegenüber der externen Strahlentherapie er- kennbar ist.“</i></p>	<p>zelle Hersteller von Brachytherapie- Seeds unterstützen die Position 2. Die- sen Bewertungen und Begründungen des BVMed wird nicht gefolgt.</p> <p>Sowohl der BVMed als auch die einzel- nen Seed-Hersteller äußern grundlegen- de Rechtsbedenken bzw. verfahrens- rechtliche Zweifel gegenüber der An- tragsstellung zur Aussetzung der Bewer- tung. <i>Fortsetzung folgt, siehe unten</i></p> <p><u>DKG</u> In den Zusammenfassungen der Stel- lungnahmen des BVMed, der C. R Bard GmbH, der Eckert & Ziegler BEBIG GmbH sowie der Oncura GmbH wird sich unter Darlegung einer Reihe von Argu- menten für die Position 2 (Belassen der Methode als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen der stationären Krankenhausbehandlung) ausgesprochen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf bei Posi- tion 2.</p> <p><u>GKV-SV/KBV, Fortsetzung</u> Wie den tragenden Gründen zu entneh- men ist, ist der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nicht hinreichend be-</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p>...</p> <p><i>Letztendlich würde jede Einschränkung der Methode dazu führen, dass der Begriff der Erforderlichkeit im Rahmen des Wirtschaftlichkeitsprinzips unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht in verfassungsrechtlich zutreffender und rechtskonformer Weise ausgelegt werden würde. Insbesondere nach der Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 (Az. 1 BvR 347/98) wäre es mit den Grundrechten aus Art. 2 Abs. 1 GG in Verbindung mit dem Sozialstaatsprinzip und aus Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG nicht vereinbar, einem gesetzlich Krankenversicherten, wenn für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Auch die Verfahrensordnung des G-BA sieht explizit vor, dass in solchen Fällen, in denen es letztendlich nicht möglich oder möglicherweise unangemessen ist, Studien der höchsten Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, eine Abwägung auf Grund qualitativ angemessener Unterlagen niedriger Evidenzstufen durchzuführen ist. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA erfolgt die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit im Versorgungskontext unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, Verlauf und Behandelbarkeit der Erkrankung und der vorhandenen therapeutischen Alternativen, wobei unter anderem auch die mit der Erkrankung verbundene Einschränkung der Lebensqualität zum Maßstab zu nehmen ist.</i></p> <p>...</p> <p><i>Demgegenüber aber wären die in Betracht kommenden Vergleichstherapien nicht von einer Einschränkung der Erstat-</i></p>	<p>legt.</p> <p>Die Annahme, des BVMed, dass derzeit keine Nachrangigkeit der LDR-Brachytherapie gegenüber der externen Strahlentherapie erkennbar ist, beruht auf einer Erkenntnislage mit Fehlen adäquat vergleichender Studien gegenüber der externen Strahlentherapie.</p> <p>Die Defizite der evidenzbasierten, medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage sollen durch die PREFERE-Studie behoben werden. Vor diesem Hintergrund halten die Antragsteller es für geboten, im Interesse der Patienten und ihrer Sicherheit die Behandlung ausschließlich unter definierten Voraussetzungen der qualitätsgesicherten Durchführung stattfinden zu lassen. Diese Qualifikationsanforderungen sollen allein für die Studiendurchführung an 80-100 Zentren bundesweit erfüllt und flächendeckend bereit gestellt sein, so dass der Zugang der Patienten zur Therapie durch einen Leistungserbringer, der definierte Anforderungen an die Qualitätssicherung erfüllt, bestehen bleibt.</p> <p>Die vom Stellungnehmer erwähnten Folgen für die betroffenen Patienten können möglicherweise in einer geringfügig verlängerten Anreisestrecke bestehen. Diese wird aufgrund der geringen Anzahl von Behandlungsterminen (z.B. verglichen mit der Anzahl bei externer Be-</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>tungsmöglichkeit erfasst, obwohl die diesbezüglich bestehende Datenlage weder besser ist, noch sich hieraus Belege auf eine Überlegenheit dieser Methoden gegenüber der LDR-Brachytherapie ergeben. Dabei bliebe vor allem unberücksichtigt, dass es sich bei der LDR-Brachytherapie um eine anerkannte Methode handelt, die den Stand der medizinischen Wissenschaft repräsentiert, wie sich insbesondere auch aus der Aufnahme in die maßgebliche S3-Leitlinie ergibt.</i></p> <p><i>Bei der hier in Frage stehenden LDR-Brachytherapie handelt es sich um eine etablierte Therapieform mit hervorragenden Wirksamkeitsdaten, die zumindest vergleichbar mit denen der radikalen Prostatektomie sind. Im Gegensatz hierzu aber weist die LDR-Brachytherapie ein nachweisbar geringeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der Inkontinenz- und Impotenzraten auf und ist daher nicht zuletzt im Hinblick auf den Aspekt der Lebensqualität der Alternative „Prostatektomie“ überlegen. Insbesondere erweist sich die LDR-Brachytherapie im Hinblick auf die nachfolgenden Aspekte als klar vorteilhaft, was letztendlich ebenso im Rahmen der abschließenden Entscheidungsfindung zu berücksichtigen ist:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>> Minimale Invasivität.</i> <i>> Notwendigkeit nur einer Behandlung mit einer Narkosedauer von ca. 1 h.</i> <i>> Regelmäßig sogar ambulant durchführbar bzw. sehr kurzer stationärer Aufenthalt.</i> <i>> Rückkehr zum Alltag innerhalb weniger Tage.</i> <i>> Keine Anschlussheilbehandlung erforderlich.</i> <i>> Keine Bluttransfusion notwendig.</i> <i>> Nur geringe Einschränkungen der Mobilität des Patienten.</i> <p><i>In der Gesamtschau zeigt sich, dass die Methode der LDR-Brachytherapie unmittelbare therapeutische Vorteile einhergehend mit einem positiveren Nebenwirkungsprofil aufweist, was</i></p>	<p>strahlung) jedoch für zumutbar gehalten. Der Verweis auf das Nikolausurteil (Beschluss BVergG vom 6.12.2005) ist der Situation unangemessen, da es sich beim lokal begrenzten PCa im Frühstadium mitnichten um eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung handelt. Zudem bestehen geeignete, dem allgemein anerkannten Standard entsprechende Behandlungsmöglichkeiten (vgl. u. a. Urteil des Bundessozialgerichts vom 04.04.2006; B1 KR 12/05 R).</p> <p>Aufgrund der unzureichenden Evidenz zum Nutzen der Methode ist die Aussetzung des Beschlusses zur LDR-Brachytherapie gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung angezeigt. Die initiierte PREFERE-Studie in Deutschland ist geeignet, den Nachweis des Nutzens der Methode zu führen. Als Folge einer Aussetzung des Beschlusses zur Methode stünde diese weiter durch Teilnahme an der PREFERE-Studie (bundesweit an ca. 80 geplanten Zentren) und als stationäre Behandlung unter den Anforderungen an die Qualitätssicherung gemäß § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V zur Verfügung. Der Einwand der fehlenden Möglichkeit zur Studiendurchführung auf höchstem Evidenzniveau ist mit der konkreten Implementierung der PREFERE-Studie entkräftet.</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p>durch die bestehende Datenlage belegt werden kann. Die aktuell vorliegenden Studienergebnisse sind in die Entscheidungsfindung des Unterausschusses nicht eingeflossen, da sie insbesondere zum Zeitpunkt der Bewertung durch das IQWiG nicht vorgelegen haben. Die Nichtberücksichtigung dieser Ergebnisse aber führt im Ergebnis dazu, dass die Besonderheiten der Methode keinen Eingang in die Entscheidungsfindung haben und somit auch den vorhandenen und belegbaren Nutzen letztendlich negieren. Die Nichtberücksichtigung dieser Ergebnisse würde damit zu einem willkürlichen Verfahrensergebnis führen und einer Methode nicht die uneingeschränkte Erstattungsfähigkeit zubilligen, was von der entsprechenden Rechtsgrundlage aber in dieser Form nicht gedeckt wäre.</p> <p>Auch die hier herangezogenen Vergleichstherapien verfügen letztendlich über keine bessere Datenlage, wären aber dennoch nicht von der Erstattungsfähigkeit ausgeschlossen. Die dadurch eintretende offensichtliche Ungleichbehandlung verstieße damit aber im Ergebnis in erheblichem Maße gegen den grundrechtlich garantierten Gleichheitssatz und wäre mit dem Grundsatz der Prinzipientreue bzw. dem eng damit verbundenen Grundsatz des Vertrauensschutzes nicht mehr zu vereinbaren.</p> <p>In der Folge kann nur die vollständige Anerkennung der Methode den Grundsätzen einer ordnungsgemäßen, alle Umstände des Einzelfalls berücksichtigenden Abwägung genügen. Es wird nachfolgend zu zeigen sein, weshalb nur ein Beschluss, der die Erstattungsfähigkeit vollumfänglich und uneingeschränkt aufrechterhalten würde (Position 2) sachangemessen und abwägungsfehlerfrei wäre. Im Wesentlichen sind hierbei folgende Punkte im Falle eines Votums gegen Position 2 von Relevanz:</p> <ul style="list-style-type: none"> > Nichtberücksichtigung und damit willkürliche Auswahl von für das Verfahren relevanten Studienergebnissen. > Unzureichende Berücksichtigung aller positiven Faktoren. > Unzureichende Datenlage und damit Fehler im Abwägungs- 	<p>Anträge zur Bewertung der vertragsärztlich gemäß EBM vergütbaren perkutanen Strahlentherapie und/oder der stationär durchzuführenden Prostatektomie entsprechend den gesetzlichen Regelungsebenen des G-BA liegen nicht vor. Gegenstand des vorliegenden Beratungsverfahrens ist es, die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom zu bewerten.</p> <p>Die interdisziplinäre S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom der Deutschen Fachgesellschaft für Urologie e. V. (DGU, 1. Aktualisierung 2011) hat die interstitielle LDR-Monotherapie als eine der primären Therapieoptionen zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil aufgenommen (Level of Evidence 2+). Das einzige Verfahren der Lokalthherapie für diese Indikation mit einem Erkenntnisstand Level of Evidence 1+ ist, so die S3-Leitlinie, die radikale Prostatektomie.</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Erkenntnislage hält die Leitlinie unter Bezugnahme auf die Therapiealternativen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie oder „Watchful Waiting“ bzw. „Active Surveillance“) zur LDR-Brachytherapie fest, dass mangels randomisiert kontrollierter Studien keine belastbaren Aussagen zu Vor- oder Nachteilen oder zur Gleichwertigkeit dieses</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p>prozess. > <i>Unzureichende Berücksichtigung des positiven Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu den verbleibenden Therapieoptionen.</i> > <i>Verstoß gegen den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit.</i> > <i>Grundrechtsrelevanter Eingriff in die Rechte von betroffenen Patienten.</i> <i>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Voraussetzungen für eine Einschränkung der Erstattungs-fähigkeit der LDR-Brachytherapie schon dem Grunde nach nicht gegeben wären, so dass nur eine Entscheidung zugunsten der Position 2 in Betracht kommen kann.</i> <i>Hinzu kommt, dass eine Aussetzung der Beschlussfassung schon im Hinblick auf den langen Beurteilungszeitraum in keiner Weise sachangemessen wäre. Die Verwertbarkeit der zur LDR-Brachytherapie im vertragsärztlichen Sektor initiierten Studie (PREFERE) ist letztendlich mehr als fraglich, da insbesondere nicht sichergestellt ist, dass zu diesem Zeitpunkt (der wohl etwa im Jahre 2030 liegen dürfte) überhaupt noch die gleichen Bedingungen gelten. Zudem erscheint eine derart lange Aussetzung einer leistungsrechtlichen Entscheidung des G-BA schon vor dem Hintergrund der mittlerweile deutlich verbesserten Datenlage und der eindeutigen Aussagen im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil nicht gerechtfertigt.“</i></p>	<p>Verfahren gegenüber anderen Therapieoptionen getroffen werden können. Die vom BVMed genannten, unmittelbaren bzw. mittelbaren, insbesondere patientenbezogenen Vorteile und die vorliegenden bzw. bereits in den Bewertungen des G-BA berücksichtigten Hinweise zu Vor- und Nachteilen des Nebenwirkungsprofils der Anwendung der LDR-Brachytherapie entkräften die Feststellung des unzureichend vergleichend gegenüber den Therapiealternativen gesicherten Nutzenbelegs des Verfahrens nicht (vgl. Abschnitte B-3, B-4, B-5 der Zentralen Dokumentation). Die weiteren Annahmen der Stellungnehmenden können nicht gestützt werden.</p>
BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH	KHMe-RL - Implika- tionen der Rechts- grundlage	<ul style="list-style-type: none"> • Es ist festzuhalten, dass nur Position 2 mit der ratio legis und dem Tatbestand von § 137c SGB V i.V.m. mit den maßgeblichen Grundsätzen des Wirtschaftlichkeitsgebots zu vereinbaren wäre. Dieses Ergebnis wird letztlich auch durch die Verfahrensordnung des G-BA gestützt. • Die Bewertung hat umfassend zu erfolgen und die Frage der Notwendigkeit der zu bewertenden Methode hat maßgeblich die gesamte Beurteilung zu beeinflussen. 	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Die Annahmen der Stellungnehmenden können entsprechend den in der Zentralen Dokumentation ausgewiesenen Bewertungsgrundlagen und Bewertungen sachinhaltlich nicht gestützt werden.</p>

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Forderung nach der höchsten Evidenzstufe der vorzulegenden Unterlagen ist nicht haltbar. • Wirtschaftlichkeit bedeutet nicht, dass die jeweils günstigste Behandlungsalternative der Erstattungspflicht unterliegt. • Die Rechtsgrundlage lässt keine Einschränkung der Erstattungspflicht zu. <p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - § 2 Abs. 1 u. 2a SGB V - § 12 Abs. 1 SGB V - § 70 Abs. 1 SGB V - 2. Kapitel § 3 Abs. 2 Verfo - 2. Kapitel § 9 Abs. 1 Verfo - 2. Kapitel § 11 Abs. 3 Verfo <p><i>„Da die in Frage stehende Methode medizinisch notwendig ist, dem aktuellen (internationalen) Stand der Wissenschaft entspricht, sind die Voraussetzungen für eine mögliche Einschränkung der Erstattung bereits tatbestandlich nicht gegeben. Umgekehrt aber bedeutet dies, dass die Erstattungspflicht vollumfänglich bestehen bleiben muss, so wie dies von Position 2 vorgesehen ist.“</i></p>	<p><u>DKG</u></p> <p>Es werden ausschließlich Erwägungen angestellt, die die Position 2 stützen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf bei Position 2</p>
BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH	KHMe-RL - Untersuchungsgrundsatz (§ 20 SGB X)	<ul style="list-style-type: none"> • Möglicher Verstoß gegen den Untersuchungsgrundsatz gemäß § 20 Abs. 2 SGB X <p><u>Begründung:</u></p> <p><i>„Gemäß § 20 Abs. 1 SGB X ermittelt die Behörde den Sachverhalt von Amts wegen. Sie bestimmt den Umfang der Ermittlungen, wobei sie an das Vorbringen und an die Beweisanträge der Beteiligten nicht gebunden ist. Sie hat dabei aber alle für den Einzelfall bedeutsamen Umstände zu ermitteln (§ 20 Abs. 2 SGB X – sog. Untersuchungsgrundsatz). Dies gilt insbesondere</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u></p> <p>Entsprechend der Beratungsgrundlagen und –aufträge im Gemeinsamen Bundesausschuss wurde das Verfahren der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom geprüft (vgl. Zusammenfassende Dokumentation). Dies beinhaltet u. a. die sorgfältige Würdigung und Annahme der systematischen und strukturierten Evidenzbewertungen</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>auch für jene Aspekte, die für die Beteiligten günstig sind. Letztlich ist dieser Grundsatz Ausdruck der verfassungsrechtlichen Garantie eines fairen Verwaltungs-verfahrens und gilt daher nicht nur für (klassische) Verwaltungsverfahren im Sinne von § 8 SGB X. Die vollständige, sorgfältige und unbefangene Informationsbeschaffung ist wesentlicher Teil eines Entscheidungsprozesses und damit für die Rechtmäßigkeit jeder behördlichen Entscheidung von zentraler Bedeutung. Die Behörde muss daher von allen Ermittlungsmöglichkeiten, die vernünftigerweise zur Verfügung stehen, Gebrauch machen. Insbesondere darf sie von Ermittlungen nur dann absehen, wenn es auf die ungeklärte Tatsache nicht ankommt. Die Nutzenbewertung und die nachfolgende Richtliniensetzung durch den G-BA müssen daher die maßgeblichen Auffassungen in der medizinischen Wissenschaft zur pharmakologischen Wirkstoffbewertung vollständig ermitteln und die vorhandenen relevanten Studi-en auswerten. Genau diesen Erfordernissen aber würde nun unzureichend Rechnung getragen, sollten die nach Bewertung durch das IQWiG vorliegenden Studiendaten, auf deren Grundlage sich der Nutzen der in Frage stehenden Behandlungsmethode belegen lässt, nicht berücksichtigt. Gerade der willkürliche Ausschluss von Studienergebnissen und die Nichtberücksichtigung relevanter Faktoren für die Bestimmung des Nutzens würden einen Beschluss nicht nur in materieller Hinsicht, sondern bereits aus formellen Gründen rechtswidrig machen, da der G-BA dann nicht seiner ihm rechtlich auferlegten Untersuchungspflicht nachgekommen wäre.“</i></p>	<p>des IQWiG durch die beratende Arbeitsgruppe. Die Würdigung der Ergebnisse einer ergänzenden, systematischen Evidenz-recherche ist im weiteren Beratungsver-fahren aufgenommen.</p> <p><u>DKG</u> Die Ausführungen enthalten keine Aspekte, die einer Beschlussfassung (einschließlich seiner Begründung) gemäß Position 2 entgegenstehen. Änderungen bei Position 2 sind daher nicht ableitbar.</p>
<p>BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler</p>	<p>KHMe-RL - Stellung- nahmefrist</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Den Stellungnahmeberechtigten wurde nicht in hinreichendem Maße Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. <p><u>Begründung:</u></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Stellungnahmefrist ist durch die Verfahrensordnung des G-BA in Kapitel 1, § 10, Abs 1 Satz 3 festge-</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
BEBIG GmbH / Oncura GmbH		<p>„Die Gelegenheit zur Anhörung muss nach Zeit, Ort und sonstigen Umständen angemessen und zumutbar sein. Zwar ist es im Interesse der Beschleunigung des Verfahrens grundsätzlich zulässig, dass die Behörde den Beteiligten eine Äußerungsfrist einräumt. Allerdings muss diese angemessen sein, wobei die Angemessenheit der Äußerungsfrist wiederum durch die Komplexität des zugrunde liegenden Sachverhalts bestimmt wird. Umfang und Dringlichkeit der Verwaltungsmaßnahme sind mit den subjektiven Rechtsschutzinteressen der Betroffenen abzuwägen.</p> <p>Für die Fristsetzung mag die Behörde daher einen gewissen Beurteilungsspielraum haben. Eine derart knapp bemessene Fristsetzung (zudem in der Urlaubszeit), wie sie vorliegend erfolgt ist, wird der Komplexität der Materie nicht gerecht. Unter extremem Zeitdruck müssen diese Entwürfe erstellt werden, die mit mehreren Entscheidungsebenen abgestimmt werden müssen. Als Vergleichsfrist sei etwa an dieser Stelle auf die Stellungnahmefrist des BfArM verwiesen, die regelmäßig drei Monate beträgt, auf Antrag des Antragstellers auch noch verlängert werden kann. Angesichts dessen erscheinen Fristen von nur vier Wochen offensichtlich unzureichend, um dem Recht auf Stellungnahme gerecht zu werden.“</p>	<p>legt. „Die Stellungnahmefrist soll nicht kürzer als vier Wochen sein.“</p> <p>Die Stellungnahmefrist von 4 Wochen stellt den Zeitraum dar, den der G-BA bei Stellungnahmeverfahren im Bereich der Methodenbewertung in der Vergangenheit üblicherweise angesetzt hat.</p>
BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH	KHMe-RL - Willkür- verbot (allg.)	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Entscheidung, die zu einer Einschränkung der Erstattungsfähigkeit führt, verstößt gegen das Willkürverbot, welches seine rechtliche Grundlage in Artikel 3 Abs. 1 GG hat. <p><u>Begründung:</u> „Nur eine Entscheidung, die die Erstattungsfähigkeit unberührt lässt, würde den Vorgaben des § 137c SGB V gerecht. Jede Einschränkung der Erstattungsfähigkeit würde auf einer unzutreffenden Einschätzung des Sachverhalts beruhen. Damit aber wäre zugleich die Grenze zur Willkür überschritten, da insbesondere die betroffenen Vergleichstherapien keinen Einschrän-</p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u></p> <p>Gegenstand des Beratungsverfahrens ist nur die LDR-Brachytherapie, nicht aber die weiteren Verfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Auch bei einer Richtlinienänderung gemäß Position 1 ist eine Erstattung der LDR-Brachytherapie weiterhin möglich.</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>kungen unterliegen würden, obwohl diese im Ergebnis ebenfalls nicht über eine bessere Datenlage verfügen. Einer auf einem solchen Vorgehen beruhende Entscheidung hätte damit die Rechtswidrigkeit des gesamten Beschlusses zur Folge, da der diesbezügliche Beurteilungsfehler nicht geheilt werden könnte.</i></p> <p><i>...</i></p> <p><i>Nur ein Votum für Position 2 kann den vorstehenden Grundsätzen genügen, da andernfalls relevante Studienergebnisse nicht berücksichtigt würden, was die Vermutung nahelegen würde, dass die in Frage stehende Behandlungsmethode nicht über einen relevanten Nutzen im Sinne des § 137c SGB V verfügen könnte. Demgegenüber aber wären die in Betracht kommenden Vergleichstherapien nicht von einem Erstattungsausschluss erfasst, obwohl die diesbezüglich bestehende Datenlage weder besser ist, noch sich hieraus Belege auf eine Überlegenheit dieser Methoden gegenüber der LDR-Brachytherapie ergeben. In diesem Zusammenhang ist nicht zuletzt auch zu bedenken, dass nur eine einzige randomisierte Prostatektomiestudie vorliegt. Somit sollte die Datenlage der verschiedenen Therapien neu über-dacht und bewertet werden. Dies gilt umso mehr, als dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die der perkutanen Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und somit Evidenz für einen für Patienten relevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt.</i></p> <p><i>Schlussendlich bliebe vor allem unberücksichtigt, dass es sich bei der LDR-Brachytherapie um eine anerkannte Methode handelt, die den Stand der medizinischen Wissenschaft repräsentiert, wie sich insbesondere auch aus der Aufnahme in die maßgebliche S3-Leitlinie ergibt. Gerade der Stand der medizinischen Erkenntnis aber ist ein wesentliches Bewertungskriterium, das nur durch die fortbestehende Erstattungsmöglichkeit hinreichend Berücksichtigung finden würde. Andernfalls verstieße eine Ent-</i></p>	<p><u>DKG</u></p> <p>In den Stellungnahmen wird sich für Position 2 ausgesprochen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf bei Position 2.</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p>scheidung nicht zuletzt auch gegen die im SGB V maßgeblichen Grundsätze der evidenzbasierten Medizin. In der Verfahrensordnung des G-BA wird bestimmt, dass der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin (EbM) festgestellt wird. Grundlage der Bewertung ist die Sammlung, Sichtung, Zusammenfassung und verlässliche Bewertung der weltweiten Fachliteratur. Für die Evaluation hat sich eine international anerkannte Evaluationsgraduierung herausgebildet, bei der die Evidenzstärke nach Grad und Evidenztyp eingeteilt wird.“</p>	
<p>BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH</p>	<p>KHMe-RL - Willkür- verbot (Grund- sätze der EBM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Position 2 ist aus der Perspektive der EBM zutreffend. <p><u>Begründung:</u> „EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung. Ein Ausschluss relevanter Studienergebnisse wäre mit den zwingend zu beachtenden Grundsätzen der EbM nicht vereinbar. Nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist die gesamte verfügbare Evidenz vollständig zu berücksichtigen, ansonsten kann die Bewertung nur fehlerhaft sein. Das bedeutet, dass schon die Grundlage des zu bewertenden Standes der medizinischen Erkenntnisse Position 2 zutreffend ist, da sie die Besonderheiten des vorliegenden Sachverhalts in hinreichendem Maße berücksichtigt.“</p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Die in 2. Kapitel § 13 Abs. 2 der Verfahrensordnung festgelegten Maßstäbe zur Bewertung des Nutzens einer Methode in Verbindung mit der derzeit vorliegenden evidenzbasiert eingeschränkten Erkenntnislage zur Anwendung der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom begründet bei aktuell erfolgter Initiierung der die Methode auf höchstem Evidenzniveau überprüfenden PREFERE-Studie Position 1. Die Stellungnahme des BVMed mit Befürwortung von Position 2 und die vom BVMed übermittelten Studien entkräften diese Bewertung nicht.</p> <p><u>DKG</u> In den Stellungnahmen wird sich für Position 2 ausgesprochen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
			bei Position 2.
BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH	KHMe-RL - Willkür- verbot (Stand der medizinischen Er- kenntnisse)	<ul style="list-style-type: none"> In der Fachwelt ist es unumstritten, dass die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostata-Ca zum Stand der Wissenschaft gehört. Damit würde ein Votum gegen Position 2 durchgreifenden Bedenken begegnen. <p><u>Begründung:</u> <i>„Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse ist somit inhaltlicher Maßstab der Entscheidung des G-BA, wie sich aus § 137c Abs. 1 S. 1 SGB V ergibt. Das bedeutet, dass der G-BA vor einer die Erstattungsfähigkeit einschränken- den Entscheidung als ersten Schritt den Stand der medizinischen Erkenntnisse bestimmen muss. Erst dann kann er feststellen, ob aufgrund dieses Standes ein therapeutischer Nutzen, eine medizinische Notwendigkeit oder Wirtschaftlichkeit bzw. Zweckmäßigkeit nachgewiesen ist. Die Formulierung „allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse“ ist auf den ersten Blick wertungs offen. Eine präzise und allgemeingültige Definition dieses so bedeutsamen Grundbegriffes findet sich bislang nicht. Als mögliche Grunddefinition sei an dieser Stelle die zur Inkorporierung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 SGB V ergangene Rechtsprechung des BSG aus dem Jahr 1995 herangezogen (vgl. BSG vom 05.07.1995 – 1 RK 6/95 – SozR 3-2500, § 27 Nr. 5, S. 7, 11 f.):</i> ... <i>Zusammenfassend kann dieser Entscheidung für die Definition des Begriffes „allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse“ entnommen werden, dass dieser grundsätzlich nur abstrakt bestimmt werden kann. Es genügt nicht, wenn sich die Wirksamkeit einer Leistung in einem konkreten Fall erwiesen hat, sie muss für eine unbestimmte Vielzahl von Fällen erwiesen</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Die Bezugnahme auf dieses BSG-Urteil und die hier angefügte Stellungnahme des BVMed ergeben keine bisher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht oder nur unzureichend berücksichtigte Gesichtspunkte.</p> <p><u>DKG</u> In den Stellungnahmen wird sich für Position 2 ausgesprochen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf bei Position 2</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>sein. Der Stand der Wissenschaft ist nach dieser Entscheidung objektiv zu bestimmen.“</i></p>	
<p>BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH</p>	<p>KHMe-RL - Willkür- verbot (Da- tenlage)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die aktuell vorliegende Datenlage belegt Vorteile der LDR-Brachytherapie gegenüber den Vergleichstherapien; zugleich konnte eine Überlegenheit der anderen Therapie nicht gezeigt werden. <p><u>Begründung:</u> <i>„An der von Grimm et al. im Februar 2012 publizierten Metaanalyse waren 24 internationale Experten verschiedener Disziplinen beteiligt. Von 18.000 initial identifizierten Publikationen zum Thema Prostatakrebs wurden 848 als relevante Publikationen in der Behandlung identifiziert. Nur 140 Publikationen erfüllten die seitens des Gremiums definierten Einschlusskriterien (z. B. Stratifikation in Risikogruppen vor der Behandlung, Definition eines Endpunktes, Dokumentation des Stagings, minimale Patientenzahl in der Studie, mindestens 5 Jahre follow-up), was einem Anteil von 17% der Studien mit Behandlungsergebnissen entspricht. Schon auf Grund der in die Studie eingeschlossenen Patientenzahlen von 13.941 Patienten des niedrigen und mittleren Risikoprofils, die mit LDR-Brachytherapie behandelt wurden, im Vergleich zu 10.143 Patienten der gleichen Risikogruppen, die mit der radikalen Prostatektomie bzw. 7.704 Patienten, die mit EBRT behandelt wurden, zeigen, dass die Qualität der vorliegenden LDR-Brachytherapiestudien durchaus mit der Qualität der vorliegenden radikalen Prostatektomiestudien vergleichbar ist.</i> ... <i>Auch diese Auswertung belegt, dass weder die LDR-Brachytherapie gegenüber den in Frage kommenden Therapiealternativen unterlegen ist, noch die Datenlage für eine Überle-</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> siehe Anlage GKV-SV/KBV zur Auswertung der einzelnen Literaturstellen.</p> <p><u>DKG</u> Die vom Stellungnehmenden benannte Informationssynthese von Grimm et al. ist erst nach dem Ende des vom G-BA berücksichtigten Zeitraums, der Literaturrecherche erschienen. Die darin dargestellten Ergebnisse stützen Position 2. Insofern ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf bei Position 2. (Hinsichtlich näherer Angaben zur Auswertung der Studie wird auf die weiter unten erwähnte Anlage DKG zu den eingereichten Publikationen verwiesen.)</p>

Stellungnahmeberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		genheit der Vergleichstherapien spricht.“	
<p>BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH</p>	<p>Abwägungsprozess</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Der Beschlussfassung hat ein umfassender Abwägungsprozess voranzugehen. • Nur eine uneingeschränkte Aufrechterhaltung der Erstattungsfähigkeit gemäß Position 2 kann die Besonderheiten der Methode, den Stand der medizinischen Wissenschaft und die Versorgungsrealität in hinreichendem Maße berücksichtigen, so dass von einer abwägungsfehlerfreien Entscheidung ausgegangen werden könnte. <p><u>Begründung:</u> <i>„Im Rahmen der zu treffenden Entscheidung hat der G-BA letztlich eine umfassende Abwägung vorzunehmen. Der daraus resultierende Beschluss muss sich sodann an den Anforderungen messen lassen, die für Verwaltungsentscheidungen im Bereich von Abwägungsprozessen bzw. ermessensgeleitenden Entscheidungen gelten. Der G-BA hat daher im Rahmen seiner Gestaltungsfreiheit insofern folgende Aspekte zu berücksichtigen:</i></p> <p><i>> Alle für die Entscheidungsfindung erheblichen Aspekte sind in den Entscheidungsprozess mit einzubeziehen. Im Hinblick auf die Grundrechtsrelevanz der Tätigkeit des G-BA ist hier vor allem zu fordern, dass sämtliche positiven Aspekte, die gegen eine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit sprechen, mit in der Entscheidung Berücksichtigung finden.</i></p> <p><i>> Die einzelnen entscheidungserheblichen Aspekte sind entsprechend ihrer Bedeutung richtig zu gewichten.</i></p> <p><i>> Aspekte, die für oder gegen eine bestimmte Entscheidung treffen, sind gegenüberzustellen. Dabei sind die einzelnen Faktoren im Hinblick auf ihre Wertigkeit und Gewichtung sachgerecht miteinander ins Verhältnis zu setzen.</i></p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Der Beschlussfassung ist ein umfassender Abwägungsprozess entsprechend den Voraussetzungen nach Kapitel 2, § 13 der Verfahrensordnung vorangegangen. Dieser lässt sich anhand der Dauer und des Umfangs der Beratungen im G-BA sowohl in der entsprechenden Arbeitsgruppe als auch im Unterausschuss Methodenbewertung nachvollziehen. Die Ergebnisse des Beratungsprozesses spiegeln sich in der zusammenfassenden Dokumentation und den tragenden Gründen wider. <i>Fortsetzung folgt, siehe unten</i></p> <p><u>DKG</u> In den Stellungnahmen wird sich für Position 2 ausgesprochen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf bei Position 2.</p> <p><u>GKV-SV/KBV, Fortsetzung</u> Ein umfassender Abwägungsprozess gemäß Kapitel 2, § 13 der Verfahrensordnung hat stattgefunden (vgl. Zusam-</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>Der Beschlussfassung hat insofern ein umfassender Abwägungsprozess vorauszugehen – unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen. Gerade bei seltenen Erkrankungen oder bei Methoden ohne vorhandene Alternative kann es aber unmöglich oder unangemessen sein, Studien der höchsten Evidenzstufe 1 durchzuführen oder zu fordern. Insofern kann eine entsprechende Abwägung einer Methode auch auf der Grundlage niedriger Evidenzstufen erfolgen. Auch dies muss vorliegend berücksichtigt worden.</i></p> <p><i>Vor diesem Hintergrund kann nur eine uneingeschränkte Aufrechterhaltung der Erstattungsfähigkeit gemäß Position 2 die Besonderheiten der Methode, den Stand der medizinischen Wissenschaft und die Versorgungsrealität in hinreichendem Maße berücksichtigen, so dass von einer abwägungsfehlerfreien Entscheidung ausgegangen werden könnte. Dafür sprechen insbesondere folgende Aspekte:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Weltweit etablierte Therapie ...</i> <i>2. Internationaler Standard/Nationale und internationale Guidelines ...</i> <i>3. Berücksichtigung der Vorteile der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den maßgeblichen Therapiealternativen, a) Wirksamkeit ... b) Nebenwirkungen und Lebensqualität ... c) Kosten ...</i> <i>4. Zusammenfassung/Nutzen...“</i> 	<p>menfassende Dokumentation). In diesem Zusammenhang wurden wiederholt systematisch alle zur Verfügung stehenden Unterlagen nach den gültigen und im Rahmen des Beratungsverfahrens erforderlichen Evidenzkriterien ausgewertet. Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass es sich beim Prostatakarzinom mitnichten um eine seltene Erkrankung und bei der LDR-Brachytherapie nicht um eine Methode ohne für die Patientenbehandlung geeignete und vorhandene Alternativen handelt.</p> <p>Auch die Beobachtung, dass das Verfahren „weltweit etabliert“ ist, belegt nicht den evidenzbasierten Nutzen und die medizinische Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie. Die Hinweise auf mögliche Vorteile gegenüber anderen Verfahren (z. B. im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität) sind in den tragenden Gründen dargelegt, der wissenschaftlich valide Nachweis hierfür steht jedoch noch aus.</p>
<p>BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH</p>	<p>Grundsatz der Verhält- nis- mäßigkeit</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vor dem Hintergrund der zu beachtenden Vorgaben des Verhältnismäßigkeitsgebotes gilt, dass eine Entscheidung, die nicht die unbeschränkte Erstattungsfähigkeit aufrechterhalte, in verfassungsrechtlicher Hinsicht erhebliche Bedenken aufwerfen würde. <p><u>Begründung:</u> „1.</p>	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Das Ziel des G-BA ist die Sicherstellung der evidenzbasierten Versorgung von Männern mit Prostatakarzinom. Die Datenlage zur LDR-Brachytherapie reicht nicht aus, um dieses Ziel zu erreichen. Als Mittel zur Zielerreichung wurde die Studie konzipiert und initiiert, dies als</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>Indem durch einen möglichen negativen Beschluss des G-BA die Verordnung zu Lasten der GKV eingeschränkt werden könnte, würde sich ein erheblicher Eingriff nicht nur in das Grundrecht auf Berufsfreiheit der betroffenen Hersteller ergeben, sondern vielmehr auch in das Recht auf körperliche Unversehrtheit der betroffenen Patienten gemäß Art. 2 Abs. 2 GG bzw. im Hinblick auf ihre allgemeine Handlungsfreiheit aus Artikel 2 Abs. 1 GG. Sofern die Erstattungsfähigkeit nicht uneingeschränkt aufrecht erhalten bliebe, würde die Freiheit der Versicherten zur Auswahl unter mehreren Methoden, die ihnen als Sachleistung zur Verfügung gestellt werden, in erheblichem Maße eingeengt werden würde.</i></p> <p><i>Im Hinblick auf die betroffenen Unternehmen lässt sich schließlich auch nicht einwenden, dass diese nicht daran gehindert wären, ihre Produkte auch weiterhin zu vertreiben. Schließlich muss berücksichtigt werden, dass gerade der Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung häufig einen Großteil des betroffenen Geschäftes ausmacht, sodass eine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit sogar einem faktischen Vertriebsverbot gleichkäme. Vor diesem Hintergrund kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass es einer Entscheidung des G-BA an Eingriffsqualität mangeln würde.</i></p> <p><i>2.</i></p> <p><i>Dieser Eingriff wahrt die Grenzen der Verhältnismäßigkeit jedoch grundsätzlich nicht, da er insbesondere nicht erforderlich ist. Ein Eingriff ist dann erforderlich, wenn er im Verhältnis zu anderen Eingriffsalternativen das mildeste Mittel bei gleicher Effektivität der Zielerreichung darstellt. Ziel des vorliegenden Verfahrens ist letztendlich die Steigerung der Effektivität der Gesetzlichen Krankenversicherung bei gleichzeitiger Senkung der Kosten durch den Ausschluss von hochpreisigen Methoden bei gleichem oder geringerem Nutzen gegenüber in Betracht zu ziehenden Behandlungsalternativen. Der G-BA ist in diesem</i></p>	<p>Folge eines Beschluss nach § 135 SGB V. Sowohl in der Studie, aber auch außerhalb soll die Behandlung mit der LDR-BT unter qualitätsgesicherten Bedingungen stattfinden. Dazu dient die im Beschlusssentwurf formulierte Aussetzung mit begleitenden Maßnahmen zu Qualitätssicherung.</p> <p>Die Zumutbarkeit für den einzelnen Patienten ist bei geplanter, flächendeckender Initiierung der Studienzentren und angesichts der QS-Maßnahmen bei potentiell geringfügig verlängerten Anreisezeiten zu erfahrenen Behandlern gegeben, zumal es sich lediglich um wenige Behandlungstermine handelt.</p> <p>Zudem ist infolge der Implementierung der LDR-Brachytherapie als Studienbehandlung an den Studienzentren und bei Beibehaltung der QS-Anforderungen gemäß einem Beschluss nach § 137c SGB V allein durch solche Studienzentren auch in Zukunft eine Bereitstellung der Leistung gewahrt, so dass ein faktisches Vertriebsverbot nicht vorliegt.</p> <p>Eine belegbare medizinische Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie wird nicht gesehen.</p> <p><u>DKG</u></p> <p>Es werden ausschließlich Erwägungen angestellt, die die Position 2 stützen.</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<p><i>Rahmen letztlich berechtigt, die Erstattungsfähigkeit einzu- schränken oder auszuschließen, insbesondere wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind.</i></p> <p><i>Diese Voraussetzungen liegen aber grundsätzlich nicht vor, da für den Einsatz der LDR-Brachytherapie eine belegbare medizi- nische Notwendigkeit besteht. Ohne Not würde ein seit Jahren etabliertes Therapieverfahren den gesetzlich Versicherten vor- enthalten, obwohl für eine Einschränkung der Erstattungsfähig- keit die diesbezüglichen Voraussetzungen überhaupt nicht vor- liegen. Zugleich aber ist nicht erklärbar, warum die zur Verfü- gung stehenden Alternativtherapien nicht ähnlichen Einschrän- kungen unterliegen würden, obwohl sie über keine bessere Da- tenlage verfügen. Letztendlich muss daher die uneingeschränkte Erstattungsfähigkeit aufrecht erhalten bleiben, da jede Ein- schränkung weder geeignet wäre, das angestrebte Ziel der Si- cherung und Steigerung der Wirtschaftlichkeit zu erreichen, noch angemessen wäre, da dies zu einer einseitigen Belastung einer bestimmten Methode ohne rechtfertigenden Grund führen würde. Ein Eingriff ist grundsätzlich nur dann angemessen, wenn das Interesse auf Vollzug des Eingriffs und die mit ihm verfolgten Zwecke einerseits mit den Interessen des Beeinträch- tigten im Sinne eines Abwägungsvorgangs andererseits als ausgeglichen betrachtet werden können und im Hinblick auf den Regelungszweck keine unverhältnismäßige Härte für den von dem Eingriff Beeinträchtigten besteht. Das aber wäre im Falle einer Einschränkung der Erstattungsfähigkeit nicht der Fall.“</i></p>	<p>Insofern ergibt sich kein Änderungs- bedarf in Bezug auf Position 2.</p>
<p>BVMed / C. R. Bard GmbH/</p>	<p>Rechte der betroffenen Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einer Einschränkung der Erstattungsfähigkeit ist grund- sätzlich auch ein Eingriff in die verfassungsrechtlich ge- schützten Rechte der Patienten anzunehmen. 	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Entsprechend seinem gesetzlichen Auf- trag beschließt der Gemeinsame Bun-</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH		<p><u>Begründung:</u> <i>„Gemäß Artikel 2 Abs. 1 GG hat jeder das Recht auf die freie Entfaltung seiner Persönlichkeit, soweit er nicht die Rechte anderer verletzt und nicht gegen die verfassungsmäßige Ordnung oder das Sittengesetz verstößt. Darüber hinaus regelt Abs. 2 des Artikels 2 GG, dass jeder das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit hat. In diese Rechte darf nur aufgrund eines Gesetzes eingegriffen werden.</i> <i>Nur die Aufrechterhaltung der uneingeschränkten Erstattungsfähigkeit für die LDR-Brachytherapie gewährleistet eine umfassende, effiziente und am Stand der medizinischen Erkenntnisse ausgerichtete Versorgung der Versicherten. Es wäre kaum einsichtig, warum die Versorgung von Patienten auf der Grundlage von Behandlungsmethoden erfolgen soll, für die gegenüber der hier in Frage stehenden Therapie kein Nutzen belegt ist, die zugleich aber ein teilweise deutlich ungünstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Dies ist weder mit dem verfassungsrechtlichen Schutz auf körperliche Unversehrtheit noch mit den Grundsätzen des Wirtschaftlichkeitsgebots des SGB V zu vereinbaren. Auch vor diesem Hintergrund ist nur eine die volle Erstattungsfähigkeit aufrechterhaltende Entscheidung des G-BA rechtmäßig.“</i></p>	<p>desausschuss die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten. Das hierzu vorliegende Beratungsverfahren zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom folgt dazu den Bestimmungen gemäß § 137c SGB V.</p> <p><u>DKG</u> Mit dem Fazit der Ausführungen wird sich für Position 2 ausgesprochen. Aus den Ausführungen resultiert kein Änderungsbedarf bei Position 2.</p>
BVMed / C. R. Bard GmbH/ Eckert & Ziegler BEBIG GmbH / Oncura GmbH	Zur Verfügung gestellte Lite- ratur	<p>Im Rahmen der Stellungnahmen wurden folgende Publikationen übermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bittner et al. 2012 • Budäus et al. 2012 • Chen et al. 2009 • Crook et al. 2011 • Davis et al. 2012 • DKG: Erhebungsbogen für Prostatakrebszentren 2011 	<p><u>GKV-SV/KBV</u> Alle beigefügten Publikationen wurden einer kritischen Bewertung unterzogen (s. Anlage GKV-SV/KBV). Die angefügten Studien zur Anwendung der LDR-Brachytherapie bzw. anderer Behandlungsverfahren beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ergänzen die bisher bekannte und im Rahmen der Beratun-</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		<ul style="list-style-type: none"> • DVPZ: Erhebungsbogen für Prostatazentren 2011 • Goldner et al. 2012 • Grimm et al. 2012 • Herbert et al. 2012 • Keyes et al. 2006 • Pardo et al. 2010 • Pickles et al. 2011 • Roeloffzen et al. 2010 • Shah et al. 2012 • Sylvester et al. 2010 • Taira et al. 2012 • Vickers et al. 2012 • Zilli et al. 2011 • Zimmermann et al. 2011 	<p>gen des G-BA bewertete Datenlage. Gemeinsam mit den beiden vorangegangenen, durch das IQWiG durchgeführten Literaturanalysen und den im Rahmen des G-BA-Beratungsverfahrens bereits gewürdigten Erkenntnissen liegen damit weiterhin lediglich Studien der Evidenzstufen IIb bis IV, d. h. ausschließlich nicht-randomisierte klinische Studien, darunter Kohortenstudien oder Fallserien, teilweise retrospektiv durchgeführt und teilweise ohne Kontrollgruppen, vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens sind keine neuen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse auf Evidenzniveau I mit vergleichend geprüften Nutzenbelegen der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorgebracht. Die Hinweise auf mögliche Vorteile der Methode bzw. zu Langzeitnachbeobachtungen durchgeführter LDR-Brachytherapie-Anwendungen sind nicht durch randomisierte Studienvergleiche zu anderen Optionen (Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, „Active Surveillance“) abschließend geprüft.</p> <p>Auch wenn teilweise Daten sehr vieler Patienten in die neuen Studien oder systematischen Reviews eingegangen sind, so ändert dies aufgrund der genannten methodischen Unzulänglichkeiten nichts an der Tatsache, dass ein wissenschaftlich hochwertiger Nutznachweis der</p>

Stellungnah- meberechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
			<p>LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Behandlungsalternativen weiterhin aussteht.</p> <p><u>DKG</u> Die von den Stellungnehmern beigefügten Publikationen wurden einer Bewertung unterzogen. Diese ist ausführlich in Anlage DKG dargelegt. Ein Großteil der Publikationen ist inhaltlich dem Bereich der Methodenbewertung zuzuordnen. Viele stammen aus der Zeit nach dem Ende (14.06.2010) des Recherchezeitraums, der dem Rapid Report des IQWiG zugrunde lag. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich im Wesentlichen eine Ergänzung der bereits vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen auf der Evidenzstufe II und damit der Evidenzgrundlage, auf der Position 2 maßgeblich aufbaut. Eine Besonderheit stellt die Studie von Crook et. al dar, die als randomisierte Vergleichsstudie (Brachytherapie versus Prostatektomie) begonnen wurde und aufgrund von Rekrutierungsproblemen im Zusammenhang mit dem Randomisierungsprozesses als nicht-randomisierte Vergleichsstudie fortgeführt wurde. Zusammenfassend ergibt sich durch die vorgelegten Publikationen kein Änderungsbedarf bei Position 2.</p>

D-2.2 Anlagen zur Auswertung der Literatur aus den schriftlichen Stellungnahmen

D-2.2.1 Anlage von GKV-SV/KBV: Auswertung der Literatur aus den schriftlichen Stellungnahmen

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)

Ergänzende Würdigung der von Seiten der Medizinproduktehersteller dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgelegten aktuellen Studienerkenntnisse; Stellungnahmeverfahren zur Änderung der KHMe-RL betreffend LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit Stand vom 18.09.2012 (Erstellungsdatum 15.10.2012)

Referenz	Titel / Thema	Einordnung der Publikation	Einschlusskriterien Patienten Therapie	Fragestellung	Primärer Endpunkt Statistische Analysen
Bittner N et al., 2012 Brachytherapy 2012http://dx.doi.org/10.1015/j.brachy.2012.05.002	Prognostik des primären, stanzbiopsischen Gleason Score bezogen auf das bPFS, CSS und OS bei Pat. mit Prostatakarzinom Gleason 7 nach LDR-BT mit/ohne EBRT und ADT	Retrospektive Auswertung einer klinischen Kohorte Evidenzstufe IV	Konsekutiv von 04/1995-06/2011 behandelte Patienten mit Gleason 7 in der Prostatastanzbiopsie (3+4, 4+3), die eine LDR-BR als Monotherapie oder als Bestandteil der definitiven Tumorthherapie +/- EBRT und ADT erhalten hatten n=932 (3+4/4+3: n=546/386); lokal begrenzt (T1b-T2c) mit intermediärem oder hohem Risiko; Rekrutierung 04/1995-06/2011 LDR-BT mono oder in kombinierter Behandlung, mit 103-Pd o. 125-I +/- EBRT und ADT	Evaluation des Effekts des primären Gleason Scores der Prostatastanz bei Gleason 7 in den Gruppen 3+4 und 4+3 bezogen auf Outcomeparameter nach LDR-BT +/- EBRT und ADT in einer retrospektiven Langzeitauswertung	Outcomeparameter: bPFS, CSS, OS (biochemische Kontrolle: PSA \leq 0,4 nach Nadir; Prostatakarzinom-bedingter Tod: Tod an metastasiertem Prostatakarzinom oder CRPC ohne Metastasen) Eingeschränkte Angaben zur statistischen Auswertung
Budäus L et al., 2012 European Urology 61, 112-127, 2012	Funktionelle Ergebnisse und Komplikationen nach Strahlentherapie bei Prostatakarzinom	Strukturierter, beschreibender bzw. narrativer Review publizierter Studien Übersichtsarbeit	Publizierte, englischsprachige Studien aus 1999-2010 aus MEDLINE, Scopus (Recherchen 3/2010 und 10/2010) nach vorgegebenen Suchkriterien plus ergänzender Suche, Auswahl: primär RCTs, weiter auch gut konzipierte kontrollierte Vergleichsstudien oder Lebensqualitätsstudien (QoL) mit validierten Erhebungsinstrumenten (einschließlich Suche unter Reviews, Editorials etc.) (eingeschränkte Angaben zu vordefinierten Kriterien bzw. Recherchen, Fragestellungen, methodischem Vorgehen etc.) Patienten mit Prostatakarzinomen Aus 442+112 Studien 132 ausgewählt; Verschieden Therapieverfahren (hinsichtlich der Art der Strahlentherapie, Mono- oder Kombinationsbehandlung bzw. ggf. mit ADT);	Funktionale Ergebnissen nach Strahlentherapie (perkutane Verfahren, wie EBRT, Tomotherapie und neuere Strahlentherapie-techniken, wie IMRT u. a., oder auch Brachytherapie als HDR-BT oder LDR-BT) bei Prostatakarzinom, insbesondere hinsichtlich rektaler Komplikationen Darstellung ausgewählter, nach LoE eingeordneter Studien hinsichtlich ihrer Ergebnisse	Auswertungen zu verschiedenen Endpunkten und Parametern der akuten und späten Gi-Toxizität, Gu-Toxizität, weiter auch ED/Potenz Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich von Vergleichen bzw. zu den primären Studien (z. B. wegen Mangel einheitlicher Kriterien der jeweiligen Outcomeparameter, fehlendem einheitlichem Ergebnisreporting, Faktoren der Patientenselektion in den Studien, heterogenen Therapien, unzureichenden direkten Vergleichen etc.) erfolgten keine weitergehenden statistischen Auswertungen, keine Meta-Analysen

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Chen RC et al., 2009 J Clin Oncol 27: 3916-3922, 2009</p>	<p>Einfluss der Therapien bei lokalisiertem Prostatakarzinom auf Individuelle QoL-Outcomes bei unterschiedlichen funktionalen Basis-kriterien</p>	<p>Prospektiv angelegte Kohortenstudie, vergleichend bezogen auf QoL nach Therapie</p> <p>Evidenzstufe IIb</p>	<p>Patienten mit unbehandeltem lokalisiertem Prostatakarzinom an 3 Zentren, die einen systematischen Basisfragebogen zur QoL (Harn, Darm, Sexualfunktion) vor definitiver Therapie ausgefüllt hatten</p> <p>Rekrutierung 1994-2000; Nachfolge-Fragebögen nach 3, 12, 24, 36 Monaten an n=522 versendet; Rücklauf 84 % davon ausgewählt 409 mit RP (nervsparend oder nicht-nervsparend), EBRT oder BT</p>	<p>QoL-Evaluation unter Einsatz des validierten PCSI (Prostate Cancer Symptom Indices) bei Patienten mit lokalem Prostatakarzinom nach RP, EBRT oder BT:</p> <p>1. Identifiziert die stratifizierende QoL-Basisanalyse unterschiedliche Outcomes bei Pat. mit differenter Basisfunktionen (Harn, Darm, Sexualfunktion) im Vergleich zur gesamten Behandlungsgruppe?</p> <p>2. Erweitert die funktionale Darstellung die Standardpräsentation, Veränderungen in mean Skalenscores?</p>	<p>Überprüfung des validierten, skalierten PCSI-Instruments u. a. mit zusätzlichen Auswertungen zu patientenbezogenen, funktionalen Beschwerden</p> <p>Vergleich demographischer und klinischer Charakteristika, funktionaler Scores bezogen auf Harn-, Darm- und Sexualfunktion; statistische Angaben</p>
<p>Crook JM et al., 2011 J Clin Oncol 29: 362-368, 2010</p>	<p>Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 5 Jahren des SPIRIT-Studienprojektes</p>	<p>Retrospektiv vergleichende Auswertung randomisierter und nicht-randomisierter Patienten im Rahmen des SPIRIT-Studienprojektes</p> <p>Monozentrische Studie für BT</p> <p>Evidenzstufe III</p>	<p>SPIRIT-Studie (NCT00236886), Phase-III-Vergleich RP vs. BT (103-PD oder 125-I, LDT-BT) bei T1c-T2a N0 M0 Prostatakarzinom mit Gleason < 7, PSA \leq 10 (bezogen auf OS, MFS u. a., auch Nebenwirkungen); Beginn 10/2001; bei unzureichender Rekrutierung Studienschluss in 04/2004 (n=56 rekrutiert)</p> <p>Zur Verbesserung der Rekrutierung erfolgte zuvor die strukturierte, multidisziplinäre Patientinformation/-aufklärung</p> <p>Publikation wertet 190 Pat. (von 283), die dieses Informationsprogramm erhielten, aus; randomisierte (n=34) und nicht-randomisierte Pat. (62 mit RP und 94 mit BT; andere: EBRT oder surveillance) (random. SPIRIT-Pat. Anteil < 17%)</p>	<p>Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL)</p> <p>mit Krebs-spezifischem 50-item Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) und der Kurzform des 12 Mental Component Score (SF-12 MCS) bzw. Physical Component Score (SF-12 PCS); Vergleich der Pat. nach RP bzw. BT</p> <p>(Hinweis der Autoren: die vorliegenden HRQOL-Vergleiche waren nicht primär in SPIRIT geplant)</p>	<p>Summenscores für 4 EPIC-Domänen (Harninkontinenz, Harnwegsirritation/-obstruktion, Sexualfunktion, Darmfunktion)</p> <p>Statistische Analysen detailliert angegeben; ergänzender Auswertungen zu Basisparametern, Komorbidität etc.</p>
<p>Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. www.DVPZ.de</p>	<p>Erhebungsbogen für Prostatazentren im DV Prostatazentren Deutschland e.V.</p>	<p>Strukturierter Erhebungsbogen zu Zertifizierungsanforderungen</p>	<p>Keine klinische Studie</p> <p>Patienten mit Prostatakarzinom, BPS oder Prostatitis</p>	<p>Fragebogen zur Prüfung der Voraussetzungen im Rahmen eines Zertifizierungsverfahrens/-anliegens</p>	
<p>Davis BJ et al., 2012 Brachytherapy 11: 6-19, 2012</p>	<p>Leitlinie der America Brachytherapy Society zur transrektalen Ultraschall-gest. permanenten Brachytherapie</p>	<p>Konsensusbasierte Leitlinie</p>	<p>Keine klinische Studie</p> <p>Patienten mit Prostatakarzinom (lokal begrenzt bzw. limitierte extraprostatiche Ausweitung), die für eine LDR-BT als Monotherapie bzw. für eine LDR-BT in Kombination mit EBRT/ADT in Frage kommen (je nach Risikoeinordnung: low, intermediate, high risk)</p>	<p>Empfehlungen zur Patientenselektion, Indikationsstellung, Durchführung, Therapiekontrolle, Nachsorge, Qualitätssicherung</p>	

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Deutsche Krebsgesellschaft eb_prostata-d1110513.doc vom 13.05.2011</p>	<p>Erhebungsbogen für Prostatakarzinomzentren der Deutschen Krebsgesellschaft</p>	<p>Strukturierter Erhebungsbogen zu Zertifizierungsanforderungen</p>	<p>Keine klinische Studie Patienten mit Prostatakarzinom</p>	<p>Katalog der Anforderungen für Prostatakarzinomzentren der DKG</p>	
<p>Goldner G et al., 2012 Radiother Oncol 103: 223-227, 2012</p>	<p>Vergleich des biochemischen Outcomes nach EBRT (70 Gy/74 Gy) und LDR-BT bei Prostatakarzinompatienten mit intermediärem Risiko</p>	<p>Retrospektiv vergleichende Auswertung prospektiv angelegter Registerkohorten aus 2 Zentren (ein Zentrum BT und ein Zentrum EBRT) Evidenzstufe III</p>	<p>Von 1998-2009 konsekutiv behandelte Patienten mit histologisch gesichertem primärem Prostatakarzinom aus lokaler Datenbank, Pat. mit intermediärem Risiko nach NCCN (T2b-T2c und/oder Gleason 7 und/oder maximal initialer PSA > 10-20 ng/ml) n=945 in der Datenbank; Ausschluss von 55 Pat. wegen unzureichender Daten; somit n=890 Therapie: Wien: EBRT mit 70-74 Gy; Utrecht: LDR-BT-mono mit 125-I (144 Gy) (bei ≥ 50 cc neoadjuvant hormonelle Therapie)</p>	<p>Vergleich zweier Behandlungsserien aus zwei verschiedenen Zentren mit entweder LDR-BT oder EBRT nach Outcome</p>	<p>bNED: biochemical no evidence of disease gemäß Phoenix-Klassifikation (mit absolutem Nadir +2 ng/ml Anstieg oder im Falle der Beginn der Hormontherapie infolge steigendem PSA) Statistische Analysen angegeben</p>
<p>Grimm P et al., 2012 BJU Int 109,1: 22-29, 2012-10-10</p>	<p>Vergleichende Analyse des PSA-freien Überlebens bei Patienten nach radikaler Therapie des Prostatakarzinoms mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko der Prostate Cancer Results Study Group (PCRSg)</p>	<p>Komparative Analyse</p>	<p>Publizierte klinische Studien zu Lokaltherapien bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko; Einschlusskriterien zu Studien nach bestimmten Kriterien für Patienten, Therapie (bei low risk mind. 100 Pat. pro Studie) etc. angegeben ; Recherche in: PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Elsevier (eingeschränkte Angaben) Nach RP, Seeds (als Monotherapie oder in Kombination mit EBRT bzw. ADT), HDR, Protonen, EBRT, HIFU, Kryotherapie</p>	<p>SDE-Auswertungen zum biochemischen PSA-freien Überleben nach verschiedenen Lokaltherapien bei verschiedenen Risikostraten des Prostatakarzinoms</p>	<p>PSA-spezifisches Überleben Statistische Auswertung mit Kalkulation der standard deviational ellipse (SDE) für jede Behandlungsgruppe (Referenz angegeben)</p>
<p>Herbert C et al., 2012 Radiother Oncol 103: 228-232, 2012</p>	<p>Outcome nach 125-I LDR-BT bei Patienten mit Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko</p>	<p>Retrospektive Auswertung einer populationsbasierten, prospektiv angelegten Kohorte ohne Vergleich Evidenzstufe IV</p>	<p>Konsequente Patienten, die von 07/1998 bis 02/2006 mit LDR-BT (125-I) im British Columbia Cancer Agency (BCCA)-Programm behandelt worden waren; lokal begrenztes Prostatakarzinom; insgesamt n=1547 (Ausschluss von 47) Bei intermediärem Risiko mit Gl 7 o. iPSA > 10 ng/ml (initial) tw. mit (neo-) adjuvanter ADT; LDR-BT-Durchführung detailliert angegeben</p>	<p>„Outcome-research“ des OS und biochemischen Rezidivs nach LDR-BR mit Fokus auf Gleason 7-Straten bei Patienten mit intermediärem Risiko</p>	<p>OS, PSA-freies Überleben (bNED nach Phoenix-Definition) Statistische Analysen angegeben</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL _Position 1

<p>Keyes M et al., 2006 Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 (3), 825-834</p>	<p>Akute Harnwegsretention (AUR) bei Patienten nach BT: Effekt einer Lemkurre</p>	<p>Retrospektive Auswertung einer Kohorte (ohne Vergleich zu anderen Therapieoptionen, sondern innerhalb von Fallnummergruppen) Evidenzstufe IV</p>	<p>Konsequente Patienten, die von 1998 bis 2005 mit LDR-BT (125-I) im British Columbia Cancer Agency (BCCA)-Programm behandelt worden waren Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risiko, teilweise mit ADT (initiale Kohorte bereits schon publiziert); aktuelle Auswertung mit n=805</p>	<p>Evaluation prädiktiver Faktoren für das Auftreten der akuten Harnwegsretention (AUR), u. a. bezogen auf Fallnummergruppen</p>	<p>AUR-Rate Deskriptive, tw. statistische Analysen nach 4 konsekutiven Kohorten (Fallnummer 1-200, 201-400, 401-600, 4. 601-805); Auswertungen nach Risikogruppe und Fallkohorten zu verschiedenen Parametern</p>
<p>Pardo Y et al., 2010 J Clin Oncol 28: 4687-4896, 2010</p>	<p>Lebensqualität primärer Lokalthera-pien des lokal begr. Prostatakarzinoms ohne Hormontherapie</p>	<p>Multizentrische, prospektiv angelegte, vergleichende Kohortenstudie Evidenzstufe IIb</p>	<p>Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom einer prospektiv angelegten Kohorte mit Z. n. RP, EBRT bzw. 125-I-LDR-BT mit mind. 3 Jahren seit Behandlung; Einschluss aus 10 spanischen Zentren bei Behandlung von 04/2003-03/2005 T1-T2, jeweils alleinige Lokalthherapie; keine (neo-) adjuvante endokrine Therapie RP (ggf. nervschonend), EBRT (3D-EBRT mean Dosis 73,7 Gy) bzw. 125-I-LDR-BT (Verschreibungsdosis 144 Gy)</p>	<p>Vergleich der gesundheitsbezogenen QoL gemäß Short-Form-36 Health Survey (SF-36) und krankheitsspezifischen Parametern (EPIC, IPSS) nach RP, EBRT und LDR-BT</p>	<p>Patient-reported QoL-Outcome-Parameter Vorwiegend deskriptive Auswertungen; Auswertungen vor Therapie und nach 1,3,6, 12, 24 und 36 Monaten unter Einsatz standardisierter Instrumente,SF-36, EPIC-Instrument, IPSS plus Ergänzungen, u. a. Modellanalysen</p>
<p>Pickles T et al., 2011 Brachytherapy 10: 9-14, 2011</p>	<p>Vergleichendes 5-Jahres Outcome nach RP bei Prostatakarzinom bezogen auf geschätztes Outcome gemäß chirurgischem Nomogramm</p>	<p>Populationsbasierte prospektiv angelegte Register- bzw. Kohortenstudie mit retrospektiver Auswertung unter vergleichender Bezugnahme auf Nomogramm-basierte Abschätzungen Evidenzstufe (III?)</p>	<p>Konsequente Pat., die von 02/1998 bis 01/2005 mit LDR-BT (125-I) mit mind. potentiell 4 J. FU im British Columbia Cancer Agency (BCCA)-Programm behandelt worden waren; Lokal begrenztes Prostatakarzinom mit niedrigem und „low-tier“ intermediärem Risiko (siehe Publikation), heterogenes Kollektiv Therapie: LDR-BT mit 144Gy-Verschreibungsdosis; bei intermediärem Risiko (neo-) adjuvante ADT möglich; Therapie durch Radioonkologen (aktuell ohne Urologen) (vgl. Hinweise) Vergleich zu geschätztem Pat.Outcome nach einem chirurgischen Nomogramm für bNED; dieses auf Basis von RP-Patienten aus Behandlungszeiträumen 1987-2003</p>	<p>Vergleich der aktuellen PSA-Outcomes nach LDR-BT mit den erwarteten Outcomes eines anhand einer anderen, RP-behandelten Kohorte entwickelten Nomogramms</p>	<p>PSA-basiertes bNED Kriterien zu biochemischen Rezidiv (analog chirurgischem Nomogramm) bzw. „bounce“; sekundär nach Phoenix angegeben</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Roeloffzen EMA et al., 2010 Int J Rad Oncol Biol Phys 76 (4): 1054-1060, 2010</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität 6 Jahre nach 125-I-LDR-BT bei frühem Stadium des Prostatakarzinoms</p>	<p>Monozentrische Fallserie Evidenzstufe IV</p>	<p>Von 12/2000-6/2003 behandelte Pat. mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, LDR-BT gemäß EAU-Leitlinie n=127; Patientencharakteristika beschrieben (vorherige Festlegungen?) 125-I-LDR-BT; bei PV > 50 cm³ neoadjuvante ADT (Verschreibungsdosis 144 Gy)</p>	<p>Prospektiv HRQOL-Evaluation einer Fallserie bis zu 6 Jahre nach 125-I-LDR-BT</p>	<p>Ergebnisse der HRQOL gemäß validierter Erhebungsinstrumente, einschließlich RAND-36, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25-Instrument Statistische Auswertungen zu RAND-36, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25; deskriptive Statistik der Patientencharakteristika sowie weitere Analysen angegeben</p>
<p>Shah C et al., 2012 Brachytherapy 2012, http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2012</p>	<p>Vergleichbares Outcome nach BT und verbesserte Kostenwirksamkeit in der Behandlung des Prostatakarzinoms mit niedrigem bzw. intermediärem Risiko</p>	<p>Retrospektive Auswertung einer monozentrischen Behandlungskohorte-serie Evidenzstufe III bezüglich des Outcomevergleichs zu RT-modalitäten ökonomische Analysen: sonstige Arbeit</p>	<p>Von 01/1992-12-2008 an einem Krankenhaus behandelte Patienten mit Prostatakarzinom mit niedrigem (n=755) oder intermediärem (n=573) Risiko; Patienteneignung bei PSA ≤ 20 ng/ml, Gleason ≤ 7 und ≤ T2b n=1328 BT-Monotherapie als HDR (n=252) oder LDR (103-Pd; n=207) oder Anwendung von EBRT als IMRT (n=869) (keine 3D-EBRT); neoadjuvante ADT nach Arztentscheidung möglich</p>	<p>Klinisches Outcome und Kostenwirksamkeit der verschiedenen Radiotherapien bei Prostatakarzinom mit niedrigem bzw. intermediärem Risiko für Health care provider (i. e. Medicare) und Leistungserbringer (institutionelle Kosten)</p>	<p>biochemische Kontrolle gemäß Phoenix-Definition, sowie CSS, OS; Kostenwirksamkeit; statistische Auswertungen angegeben, u. a. verschiedene cost-effectiveness-analyses (Kosten für Medicare), inkrementelle Kostenwirksamkeitsanalysen etc. (u. a. siehe Publikation), Kaplan-Meier-Darstellungen</p>
<p>Sylvester JE et al., 2011 Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 (2): 376-381, 2011</p>	<p>15-Jahres biochemisches rezidivfreies und Gesamtüberleben nach 125-I-LDR-BT bei lokalisiertem Prostatakarzinom: Erfahrungen aus dem Zentrum in Seattle</p>	<p>Monozentrische prospektive Kohortenstudie ohne Vergleich Evidenzstufe IV</p>	<p>Konsekutiv von 1988-1992 in Seattle mit 125-I-LDR-BT-Monotherapie behandelte Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom am Zentrum in Seattle T1-2, klinisch lokalisiertes Prostatakarzinom; n=215 (Auswahlkriterien angegeben) 125-I-LDR-BT-Monotherapie (144 Gy; TG-43) (Durchführung beschrieben)</p>	<p>Prospektive Langzeitevaluation von BRFS, CSS und OS nach 15 J. nach LDR-BT einer definierten Kohorte</p>	<p>BRFS (Phoenix-Klassifikation), CSS, OS Deskriptive Statistik der Ergebnisse, Kaplan-Meier-Darstellungen, Regressionsanalysen u. a.</p>
<p>Taira AV et al., 2012 Int J Rad Oncol Biol Phys 84 (2): 396-401, 2012</p>	<p>Prognostische Bedeutung der kleinen Prostata bei Patienten, die eine definitive BT erhalten</p>	<p>Retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegten Kohorte mit Vergleich von Subkollektiven innerhalb der Kohorte Evidenzstufe IV</p>	<p>Konsekutiv von 06/1995-06/2008 mit permanenter BT, von einem Anwender behandelte Patienten mit mind. 3 Jahre Nachbeobachtung nach Behandlung; n=2024 Verweis auf Beschreibung der Behandlung in Referenz; 103-Pd- oder 125-I-LDR-BT als Monotherapie oder in Kombination mit EBRT (48,7%) bzw. ADT (34,7%)</p>	<p>Bedeutung der kleinen Prostatagröße (≤ 20 cm³) als Prognosefaktor für Patienten, die eine BT erhalten, hinsichtlich bPFS, CCS, ACM</p>	<p>bPFS, CCS, ACM (–OS) Vergleichende Analyse der Pat. mit kleinen und großen Prostata gemäß Kaplan-Meier bzw. log-rank Test; Weitere Analysen zu verschiedenen klinischen und behandlungsbedingten Parametern auf Überleben; Kaplan-Meier, Regressionsanalysen etc.</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL _Position 1

<p>Vickers A et al., 2012 Eur Urol 62: 204-209, 2012</p>	<p>Patientenindividuell abzuschätzender Zugewinn durch RP aus dem SPCG-4-Trial</p>	<p>Studie zur Entwicklung eines Kalkulationsmodells anhand von SPCG-4-Patientendaten Sonstige Arbeit</p>	<p>695 Patienten der SPCG-4-Studie (SPCG-4-Trial: RCT zum Vergleich RP vs. Watchful Waiting (WW); vgl. Bill-Åxelson et al., 2008, zuletzt auch 2011); kontrolliertes Kollektiv gemäß der SPCG-4-Patienten- und Behandlungskriterien n=695 RP bzw. WW</p>	<p>Entwicklung eines statistischen Modells zur individuellen, patientenbezogenen Kalkulation der Risikoreduktionen durch Anwendung von RP (unter Einschluss von Stadium, Grade, PSA und Alter als Prädiktoren)</p>	<p>Kalkulationsmodell zur Abschätzung der Risikoreduktion unter Bezugnahme auf Prostatakarzinombedingter Tod und Prostata-spezifische Metastasierung Angaben zum Kalkulationsmodell, Regressionsanalysen etc. siehe Publikation</p>
<p>Zilli T et al., 2011 Int J Rad Oncol Biol Phys 81 (4): e377-383, 2011</p>	<p>Toxizitätsanalysen zur Urethra-aussparenden, intraoperativ Echtzeit-geplanten permanenten Seed-BT</p>	<p>retrospektive Auswertung einer prospektiv angelegte Kohorte/Fallserie eines Zentrums Evidenzstufe IV</p>	<p>Konsekutiv von 07/2005-07/2009 behandelte Patienten mit stanzbiologisch gesichertem Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risiko (NCCN-Risikogruppen) mit mind. 2 Jahren Nachbeobachtung n=250 (kanadische Klinik) 125-I-LDR-BT (Durchführung/Kriterien detailliert beschrieben)</p>	<p>Evaluation der Toxizität nach 125-I-LDR-BT mit Urethra-aussparender, intraoperativer Echtzeit-Planung Ziel: Ermittlung klinisch relevanter bzw. behandlungsbedingter Einflussfaktoren für die Entwicklung von Harnwegs-, Darm- und Sexualfunktionsstörungen</p>	<p>V150 der Urethra =0; Evaluation der akuten und späten Gi- und Gu-Toxizität, ED Anwendung von IPSS-Fragebogen und CTCAE-Kriterien; Fragebogen erstmals vor Therapie bis 12 Mon. Nach Behandlung; CTCAE retrospektiv ausgewertet; näher statistische Analysen zu verschiedenen Faktoren (u. a. Patienten-kriterien und detailliert zu Behandlung-, Dosimetriekriterien; siehe Publikation)</p>
<p>Zimmermann J, 2011 (abstract, 228 oral)</p>	<p>8-Jahres-Ergebnisse zur 125-I-LDR-BT bei 1023 konsekutiven Patienten mit Prostatakarzinom und niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko</p>	<p>Monozentrische, konsekutive Kohorte mit offenbar retrospektiver Ergebnisauswertung Evidenzstufe IV</p>	<p>Konsekutiv von 06/2002-6/2009 in Hamburg (ein Anwender; eine Institution) mit 125-LDR-BT-behandelte Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko n=1023 125-I-LDR-BT (strands) (145 Gy als Monotherapie bzw. 108 Gy bei Kombination mit EBRT)</p>	<p>Wirksamkeit der LDR-BT der am Zentrum behandelten Patienten bei niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko</p>	<p>dargestellt sind Ergebnisse u. a. zu bNED (Phoenix-Klassifikation), time to progress klinischer Rückfall diagnostiziert u. a. mit MRT, Cholin-PET/CT, Prostatabioopsie oder anders Datenschluss 1.07.2010</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

Referenz	Follow up	Ergebnisse	Weitere Ergebnisse Schlussfolgerungen	Gutachterliche Bemerkungen	Würdigung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens																												
Bittner N et al., 2012 Brachytherapy 2012http://dx.doi.org/10.1015/j.brachy.2012.05.002	mFU 7,4 Jahre	<p>Patientengruppen mit 3+4 vs. 4+3 signifikant unterschiedlich hinsichtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risikogruppe intermediär/hoch - Stadienzuteilung in T1b-T2c - +/- EBRT - +/-ADT <p>Zu 96,1% 103-Pd, zu 3,9% 125-I; Zu 26,7 % Monotherapie; Zu 71,3% + EBRT; Zu 29,5% + ADT;</p> <p>10- und 14-Jahres-Ergebnisse (in %)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>GI 7</td> <td>3+4</td> <td>4+3</td> </tr> <tr> <td>bPFS</td> <td>95,7/95,7</td> <td>97,8/97,8</td> <td>93,1/93,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>p=0,006</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CSS</td> <td>98,6/98,6</td> <td>99,3/99,3</td> <td>96,9/96,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>p=0,058</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>77,2/64,3</td> <td>78,2/70,7</td> <td>76,0/56,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>P=0,198</td> <td></td> </tr> </table>		GI 7	3+4	4+3	bPFS	95,7/95,7	97,8/97,8	93,1/93,1			p=0,006		CSS	98,6/98,6	99,3/99,3	96,9/96,9			p=0,058		OS	77,2/64,3	78,2/70,7	76,0/56,9			P=0,198		<p>Weitere Auswertungen zu Subkollektiven</p> <p>Univariate und multivariate Analysen bezogen auf u. a. Gleason Pattern, Alter, PSA, Prostatavolumen, Stadium, Risiko, Therapie, nicht-onkologische Faktoren, wie KHK etc.</p> <p>Multivariat als Prädiktor für bPFS: Gleason Pattern, PSA, Prostatavolumen, Stadium und Hypercholesterinämie, für OS Alter, Diabetes, Tabakkonsum, KHK und Hypercholesterinämie</p> <p>Autoren folgern Hinweise bezogen auf Gleason-Pattern</p>	<p>LDR-BT durch einen Anwender (96 % 103-PD)</p> <p>Deutliche methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>(Workup, Dosierungen, Therapien, Nachbeobachtung (eingeschränkt) beschrieben)</p> <p>keine vergleichende Überprüfung des Stellenwerts der LDR-BT zu anderen geeigneten Therapien, wie EBRT, RP; andere Fragestellung</p>	<p>Anhand der Studie keine belastbare Evidenz zu Nutzen und Risiken der LDR-BT bei lokal begrenztem Prostatkarzinom ableitbar (Evidenzstufe IV),</p> <p>Aufgrund der Studie keine grundsätzliche Änderung der bisherigen evidenzbasierten Erkenntnislage zur Fragestellung des G-BA-Verfahrens.</p>
	GI 7	3+4	4+3																														
bPFS	95,7/95,7	97,8/97,8	93,1/93,1																														
		p=0,006																															
CSS	98,6/98,6	99,3/99,3	96,9/96,9																														
		p=0,058																															
OS	77,2/64,3	78,2/70,7	76,0/56,9																														
		P=0,198																															
Budäus L et al., 2012 European Urology 61, 112-127, 2012	Je nach Studie	<p>Tabellarische Darstellung ausgewählter Studien zu</p> <p>1) akuter und später Gi- bzw. Gu-Toxizität: Studien mit LoE I: zur EBRT, keine mit LDR-BT; 3 Studien mit Kollektiven mit LDR-BT-Monotherapie (LoE 2c oder 3a), davon auf Level LoE 2c: Gomez-Iturriga et al., 2010 (n=96) und Zelefsky et al., 2000 (n=248, gemischtes Kollektiv mit 58% guter Prognose (n=145), dieses bereits 1999 publiziert)</p> <p>2.) ED/Potenz: 8 Studien mit LDR-BT (LoE 2b bis 4); davon auf Level LoE 2b Merrick et al., 2002 bzw. Level LoE 2c Merrick et al., 2001 Weiter 1 Studie mit LDR-BT als LoE 1 eingeordnet (mit Kollektiven aus 2 verschiedenen, bereits publizierten RCTs: einmal aus RCT zum Vergleich zweier Radionuklide (103-Pd vs. 125-I) (Wallner et al., 2003) bzw. aus RCT zum Vergleich 103-Pd plus EBRT in 2 randomisierten Dosierungen)</p>	<p>Zusätzlich skizzierend beschreibende Darstellung zu CoL-Auswertungen weiterer Studien</p> <p>Feststellungen der Autoren bei Bewertung der Studiendaten: u. a.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mängel bei uneinheitlichen Standards des Reportings, der Basispatientenkriterien, Erhebungstools etc. in den Studien, - uneinheitliche Endpunkte in den Studien, - Selektionsbias, - uneinheitliche Langzeitauswertungen; - Verweis auf Verbesserungsnotwendigkeit für vergleichende Evaluationen (u. a. QUANTEC, Methodik etc.) 	<p>Methodische Einschränkungen des narrativen Reviews;</p> <p>Deskriptive Darstellung ausgewählter Arbeiten</p> <p>Kollektive aus den Studien teilweise vorpubliziert, so die Studien zur LDR-Monotherapie alle bereits vor 2010 – außer Gomez-Iturriga et al., 2010 (retrospektive Auswertung („Outcome research“; LoE 2c) von 96 Pat. \leq 55 J; guter Prognose; 7-J. bNED 98%)</p> <p>Keine neuen (nach 2010) evidenzbasiert hochrangigen Studien zur vergleichenden Prüfung der LDR-BT gegenüber Therapiealternativen aufgeführt</p>	<p>Aufgrund dieser Übersichtsarbeit keine Anhaltspunkte zur grundsätzlichen Änderung der bisherigen Bewertungen der evidenzbasierten Erkenntnislage zur Fragestellung im G-BA-Verfahren</p> <p>Eine Verbesserung der evidenzbasierten Belege zu Nutzen und Risiken der LDR-BT im Vergleich zu den Behandlungsalternativen (RP, EBRT oder andere) ist anhand der Arbeit nicht ableitbar.</p>																												

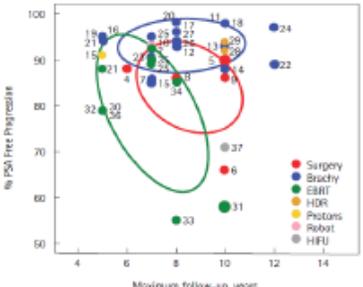
Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Chen RC et al., 2009 J Clin Oncol 27: 3916-3922, 2009</p>	<p>Auswertung nach 36 Mon.</p>	<p>Heterogene Patienten Kriterien bezüglich Alter, Komorbidität und Risiko zwischen RP (NSRP, NNSRP) (n=127), EBRT (n=190) und BT (n=92)</p> <p>Bei unterschiedlichen guten Basisfunktionen (stratifiziert) bezogen auf Harninkontinenz bzw. Harnwegsirritation/obstruktion, Darmproblemen, Sexualdysfunktion ergeben sich nach Lokaltherapie unterschiedliche QoL-Outcomes nach 36 Monaten; Alle Therapien führen zu therapiebedingten Veränderungen/Verschlechterungen. Es finden sich unterschiedliche Ergebnisse bzw. Ausmaße der Veränderungen bezogen auf das jeweilige QoL-Kriterium (Harn, Darm, Sexualfunktion) bzw. der Rekonvaleszenz der Beeinträchtigungen in Abhängigkeit von der Basisfunktion und/oder der jeweils durchgeführten Therapie (dargestellt stratifiziert nach Basisfunktion normal, intermediate, poor bzw. gemessen in ChargeScores)</p>	<p>weitere Auswertungen siehe Publikation</p>	<p>Methodische Einschränkungen (u. a. Patientenselektion)</p> <p>Einflüsse der therapiebedingten funktionalen Folgen auf QoL-Parameter (Harn, Darm, Sexualfunktion) nach 36 Monaten differenzieren in Abhängigkeit von der individuellen Ausgangsfunktion; Daten geben Hinweise zur Einschätzung einer auf die Patientenbezogene Ausgangsfunktion gestützte Abwägung potentieller QoL-Folgen (gemessen in validierten PCSI) vor Therapie - allerdings aufgrund der studienbedingten Mängel begrenzte Aussagekraft.</p>	<p>Ausreichend vergleichend gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können aus der Studie nicht abgeleitet werden; keine randomisierte Studienprüfung.</p> <p>Sie ergänzt bestehende Erkenntnisse (Evidenzstufe IIb).</p> <p>Sie unterstützen insbesondere die Prüfung der LDR-BT im Rahmen der geplanten PRE-FERE-Studie als RCT.</p>
<p>Crook JM et al, 2011 J Clin Oncol 29: 362-368, 2010</p>	<p>mFu 5,2 Jahre</p>	<p>RP n=66 (mit 16 random., 50 nicht-rand.) BT n=102 (mit 16 random., 86 nicht-rand.)</p> <p>Alter grenzwertig sign. different (BT 2 Jahre älter als RP; p=0,05); Patienten Kriterien in Komorbidität; PSA u. a. ausgeglichen; unterschiedlich hinsichtlich IPSS</p> <p>Unterschiede (< schlechter; > besser; nicht sign -)</p> <p>Vergleich RP vs. BT: EPIC-Scores Harnweg < p=0,02 Darm = p=0,34 Sexual < p=0,001 Hormonal = p=0,1 Pat.-Zufriedenheit < p<0,001 SF-12 PCS = p=0,38 SF-12 MCS (<) p=0,04</p>	<p>Weitere Auswertungen von einzelnen Parametern bzw. der randomisierten und nicht-randomisierten Pat. (keine sign. Unterschiede; kleine Kollektive)</p> <p>Vergleich zentral (UHN) bzw. regional (community) operierter Pat. auf Harn-, Sexualfunktion, Zufriedenheit (nicht sign. Unterschiede; kleine Kollektive). Ungleiche Versorgung bei BT und RP: BT ausschließlich durch einen Spezialisten mit ausgewiesene Expertise in Durchführung und Qualitätssicherung des Verfahrens; RP zu 30 % dezentral durch community urologist und nicht durch University Health Network (UHN). Autoren diskutieren die pot. eingeschränkte Aussagekraft bei breiter Praxis der BT bzw. auch zum RCT von Giberti et al., 2009 (keine Unterschiede der Störungen nach BT vs. NSRP).</p>	<p>Auch angesichts des geringen Anteils randomisierter Pat. Einschränkung der Aussagekraft der Studienergebnisse (die durchaus in der Arbeit diskutiert werden)</p> <p>Kleine, monozentrische Studie mit BT eines BT-Spezialisten; prospektive, multizentrische Langzeitauswertungen empfohlen</p> <p>Besonderheiten der unterschiedlichen Versorgungssituation bezüglich RP und BT in UK sind zu beachten; eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist eingeschränkt</p>	<p>Vergleichend gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur RP können aus der Studie nicht abgeleitet werden.</p> <p>Sie ergänzt bestehende Erkenntnisse (Evidenzstufe III)</p> <p>Die Autoren betonen bzw. diskutieren die Bedeutung zentrumsbezogener Behandlung durch erfahrene Expertise sowohl für BT als auch RP.</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlusstwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. www.DVPZ.de</p>		<p>Keine Ergebnisse klinischer Studien</p> <p>Zu beantworten nach Fragebogen: struktureller Voraussetzungen, interdisziplinärer Zusammenarbeit und Fallzahlen, Einbindung von Selbsthilfegruppen, Nachsorge und Betreuung, Patienteninformation, Beratung und Befragung, Behandlungsdokumentation, personelle Voraussetzungen, Anforderungen für Prostatakarzinom, für BPS und für Prostatitis</p>		<p>Keine neuen evidenzbasierten Erkenntnisse</p>	<p>Hinsichtlich der Fragestellung im G-BA-Beratungsverfahren: Keine Studiendaten zur Verbesserung der evidenzbasierten Belege zu Nutzen und Risiken der LDT-BT im Vergleich zu den Behandlungsalternativen (Prostatektomie, EBRT oder andere).</p>
<p>Davis BJ et al., 2012 Brachytherapy 11: 6-19, 2012</p>		<p>Keine Ergebnisse klinischer Studien</p> <p>Empfehlungen u. a. zur Patientenselektion, Indikationsstellung (u. a. auch Kontraindikationen bzw. in Abhängigkeit vom Risikoprofil), Präimplantationsplanung, intraoperativer Durchführung, Anwendung und Dosierungen der Radionuklide, ggf. zusätzlicher EBRT und/oder ADT, peri- und postinterventionelle Versorgung, Nachplanung, Nachsorge, Qualitätssicherung</p>		<p>Keine neuen evidenzbasierten Erkenntnisse</p>	<p>Aktualisierte Konsensusempfehlungen für die klinische Anwendung der Seed-BT der US-amerikanischen Fachgesellschaft ABS, u. a. mit Verweis auf weitere ASTRO/ACR-Empfehlungen</p>
<p>Deutsche Krebsgesellschaft eb_prostata-d1110513.doc vom 13.05.2011</p>		<p>Keine Ergebnisse klinischer Studien</p> <p>Anforderungen an allgemeinen Voraussetzungen zur Struktur des Netzwerks, der interdisziplinären Zusammenarbeit, der Kooperation der Einweiser und Nachsorge, der Psychoonkologie, Sozialarbeit, Rehabilitation, Patientenbeteiligung, Studienmanagement, Pflege, allgemeine Versorgungsbereiche, sowie zur organspezifischen Diagnostik, Radiologie, Nuklearmedizin, operative Onkologie, internistisch/medikamentöse Onkologie, Radioonkologie, Pathologie, Palliativversorgung und Hospizarbeit, Tumordokumentation / Ergebnisqualität</p>		<p>Keine neuen evidenzbasierten Erkenntnisse</p>	<p>Hinsichtlich der Fragestellung im G-BA-Beratungsverfahren: Keine Studiendaten zur Verbesserung der evidenzbasierten Belege zu Nutzen und Risiken der LDT-BT im Vergleich zu den Behandlungsalternativen (Prostatektomie, EBRT oder andere).</p>
<p>Goldner G et al., 2012 Radiother Oncol 103: 223-227, 2012</p>	<p>mFU 48 Monate</p> <p>(45 Mon. nach BT; 54 Mon. nach EBRT)</p>	<p>BT (n=601) (Utrecht); EBRT (n=289) (Wien); Patientenzuteilung gemäß Zentrum</p> <p>Unterschiede in den Verteilungen zu T, iPSA, Risikofaktoren, Anwendung der Hormontherapie und ihrer Dauer, Alter, Follow up</p> <p>5-J-bNED nach BT und EBRT nicht sign. different (81%, 75 %); Differenz bei EBRT (70 Gy, 74 Gy)</p>	<p>Multivariat signifikante Faktoren waren T-Stadium, Gleason Score, iPSA</p>	<p>Deutliche methodische Einschränkungen der retrospektiven Auswertungen, ohne dass anhand der Arbeit neu Nutzenbelege der LDR-BT aufgezeigt sind</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können aus der Studie nicht abgeleitet werden.</p> <p>Eingeschränkte Ergänzung der Erkenntnislage auf Evidenzstufe III.</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
 Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Grimm P et al., 2012 BJU Int 109,1: 22-29, 2012-10-10</p>	<p>Minimal 5 Jahre in den jeweiligen Studien</p>	<p>Beschreibende Angaben der Recherche (keine vollständigen Angaben) Aus über 18.000 Abstracts, 848 Studien weiter untersucht (gemäß PCRS-G-Kriterien); mit 52.087 Patienten insgesamt Anzahl der ausgewerteten Studien nach Risikogruppe: Niedrig: 39 ; Intermediär: 53; Hoch: 52</p> <p>Graphische SDE-Darstellung bezogen auf PSA-freies Überleben jeweils zu den Risikogruppen; hier aufgezeigt zu den Auswertungen aus Studien zu Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und Niedrigrisiko.</p>  <p>(SDE zu intermediärem und hohem Risiko siehe Originalpublikation) Keine weiteren, detaillierteren Analysen und Bewertungen zu den einbezogenen Studien</p>	<p>Nur 17% der publizierten Studien erfüllten die minimalen Anforderungen zum Einschluss in die Analyse (PCRS-G minimum reporting criteria), so die Autoren.</p> <p>Keine weiteren detaillierten Analysen angegeben</p> <p>Anmerkung der Autoren: trotz Wahl einheitlicher Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien, wurde festgestellt, dass einige der inkludierten Studien nicht direkt vergleichbar waren, basierend auf anderen Faktoren.</p>	<p>Deutliche methodische Einschränkungen der vergleichenden Analyse bzw. der Publikation (u. a. bezüglich der Angaben zu Recherche, Studienextraktion, der Studienbewertungen; vgl. u. a. QUOROM; PRISMA).</p> <p>Heterogene Patientenkollektive (nicht nur Niedrigrisikopatienten)</p> <p>Insgesamt 18 Studien zur LDR-BT: mono (17 angegeben) oder kombinierter Therapie mit EBRT (1) (bei detaillierterer Betrachtung auch unter den 17 Studien u. a. eine weitere mit Teilkollektiv der kombinierten Therapie).</p> <p>Alle 18 Ausgangsstudien mit Seed-Anwendungen aus Studien mit Patienten mit lokalem Prostatakarzinom und Niedrigrisiko, die hier genannt sind, wurden von Seiten der Gutachter hinsichtlich ihrer Einordnung nach Evidenzstufen gemäß VO des G-BA geprüft: es handelt sich um Studien der Evidenzstufe III und IV; Angesichts der methodischen Begrenzungen dieser Studien ist die Aussagekraft derer summarischer Darstellung bzw. in Gegenüberstellung zu den anderen Lokaltherapien in den vorgenommenen SDE-Analysen limitiert.</p> <p>(auf die Prüfung der Evidenzstufen der Studien mit Pat. mit intermediärem bzw. hohem Risiko wurde verzichtet, da als geeignet geltende Pat. für LDR-BT dem Niedrigrisiko zuzuordnen sind)</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können aus der Studie nicht abgeleitet werden.</p> <p>Aufgrund der studienbedingten Mängel kein Zugewinn an Erkenntnislage auf hochwertig gesicherter Erkenntnisstufe.</p> <p>Die Studie spricht angesichts der fehlenden belastbaren Vergleiche der Therapieoptionen für eine Prüfung der LDR-BT im Rahmen der geplanten PREFERE-Studie.</p>
---	--	---	--	--	--

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Herbert C et al., 2012 Radiother Oncol 103: 228-232, 2012</p>	<p>mFU 60 Monate</p>	<p>Gleason 3+4: n=362 Gleason 4+3: n=77</p> <p>Geschätztes 5-J. bNED 97% (95%-CI 96-98%) bei Gleason \leq 6 und 94% (95%-CI 91-97%) bei Gleason 7 (log rank p=0,0037) Überleben bei Gleason 7 92 %</p>	<p>Weitere Analysen des 5-J-bNED zu Subkollektiven Gleason 3+4 und 4+3, zu Dosimetrien; multivariat signifikante Faktoren bezogen auf bNED: Gleason 7, Log iPSA, ADT</p>	<p>Methodische Einschränkungen einer populationsbasierten, retrospektiven Kohortenstudie</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden (Evidenzniveau IV der Studie).</p>										
<p>Keyes M et al., 2006 Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 (3), 825-834</p>	<p>Minimales FU 15,6 Monate</p>	<p>In den 4 konsekutiven Kohorten: - Pat.verteilungen signifikant different zu T2a und Gleason 7 und Risikogruppenverteilung; - Implantationscharakteristika signifikant different in PUTV, Anzahl der Nadeln, Anzahl der Seeds, Radio der Nadel zu PUTV bzw. Seeds pro Nadel; - Postimplantation signifikant different in CT-Volumen, CT/PUTV-Ratio, V100%, V150% und D90 Gy; - AUR-Rate signifikant different und einige Parameter der Katheterisierungsraten</p> <div data-bbox="555 730 954 1002" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>AUR rate and 4 consecutive cohorts</caption> <thead> <tr> <th>IPSS Cohort</th> <th>percentage AUR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-200</td> <td>16.50%</td> </tr> <tr> <td>201-400</td> <td>18.50%</td> </tr> <tr> <td>401-600</td> <td>9.50%</td> </tr> <tr> <td>601-805</td> <td>6.30%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Fig. 1. Acute urinary retention (AUR) rate in 4 consecutive cohorts of patients.</p> <p>Prozentsatz der AUR-Rate in Abhängig von IPSS</p>	IPSS Cohort	percentage AUR	0-200	16.50%	201-400	18.50%	401-600	9.50%	601-805	6.30%	<p>Weitere Auswertungen zu verschiedenen Faktoren, u. a. Risikogruppen und PUTV etc. und auch zur Lernkurve der akuten AUR; explorativ Auswertungen bezogen auf Anwender</p> <p>Diskussion der Autoren mit Bezugnahme auf weitere publizierte Studien und prädiktiven Faktoren für AUR</p>	<p>Methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>Kein Vergleich der LDR-BT zu anderen Therapieoptionen;</p> <p>Auswertungen innerhalb der Kohorte nach kumulativen Fallnummerngruppen (Subkohorten)</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Die Studie ergänzt bereits bestehende Erkenntnisse zur LDR-BT auf Evidenzstufe IV; innerhalb dieser Kohorte Hinweise auf mögliche Effekte einer Lernkurve bei Anwendung der LDR-BT (bezogen auf Subkohorten) mit Reduktion der AUR und Verbesserung der Nachplanung durch konsequente Erfahrung.</p> <p>Vollpublikation bereits in 03/2012 im für die G-BA-Beratungen zugänglichen Literaturordner gelistet; daher keine neue, bisher in den Beratungen nicht oder unzureichend gewürdigte Publikation</p>
IPSS Cohort	percentage AUR														
0-200	16.50%														
201-400	18.50%														
401-600	9.50%														
601-805	6.30%														

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)

Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Pardo Y et al., 2010 J Clin Oncol 28: 4687-4896, 2010</p>	<p>Mind. 3 J. nach Therapie</p>	<p>Nach Ausschluss von n=179 wegen endokriner Therapie Analyse mit n=435 (n=123 RP, n=127 EBRT, n=185 BT) mit signifikanten Unterschieden der Basiskriterien für Alter, PSA, T-Stadium, Risikogruppe und Prostatavolumen (u. a. geringste Werte für PSA, T, Risiko und PV bei BT) (Patienterzuteilung nach Patient-/Arztentscheidung)</p> <p>Nach BT und EBRT in den ersten 2 Jahren stärkere Beeinträchtigungen von Darm- und Harnwegsstörungen als nach RP; Störungen von Harn- und Sexualfunktion nach RP stärker als nach BT oder EBRT; Innerhalb der ersten 6-12 Monate Rekonvaleszenzen möglich; nur geringe Unterschieden nach 36 Mon., abgesehen von deutlichen Beeinträchtigungen mit Harninkontinenz und Sexualfunktion nach RP (deutlich schlechter als nach BT, EBRT)</p>	<p>Ergänzende Auswertungen nach RP-Verfahren (NSRP, NNSRP), sowie Auswertungen bezogen auf Ausmaß der Basiseinschränkungen (keine, wenig bis moderat, schwerwiegende) zu verschiedenen Parametern; Modellanalysen (GEEM) zur Evaluation der Assoziation der Behandlungsgruppe zu klinischen Variablen (Details siehe Publikation)</p>	<p>Methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>(u. a. Beobachtungsstudie; ungleiche Verteilungen in Basisparametern Alter, PSA, T, Risiko, PV zwischen den Therapieformen bzw. in SF-36 zwischen BT und EBRT; daher adjustierte GEEM-Analysen (tw. signifikant); Anteil NSRP 28%; Verblindung der Erhebung der Zielgröße ist nicht genannt; Vollständigkeit ausgewerteter zu geeigneter Patienten unter 80 % nach EBRT, ca. 84 % nach BT und ca. 89 % nach RP nach 36 Monaten).</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Die Studie ergänzt bestehende Erkenntnisse (Evidenzstufe IIb; methodische Mängel).</p>
<p>Pickles T et al., 2011 Brachytherapy 10: 9-14, 2011</p>	<p>mindest. 4 J. gefordert; mean 55 Mon.</p>	<p>Einschluss von n=1254 gemäß Einschlusskriterien; 58 % low risk; ca. 40 % intermediate risk, 65 % ADT Auswertungen zur BT-Erfahrung angegeben (11 Anwender mit median Erfahrungen 76 (0-316); 4 mit max. 50; 2 50-100. 3 100-200 und 2 > 300)</p> <p>Aktuelles 5-J. bNED (PSA < 0,4 ng/ml) 90,6% (geschätztes Outcome nach Nomogramm 86,8%M p=0,003) (nach Phoenix-Klassifikation 96% vs. 87 %)</p>		<p>Methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>(u. a. partielle Überschneidungen mit Pat.kollektiv in Herbert et al., 2012 möglich; Patientenselektion möglich, Vollständigkeit der Daten? eingeschränkte Angaben zur Therapie, Angaben zur chirurgischen Kohorte nicht ausreichend; (ältere Kohorte); retrospektive Auswertung gegenüber Nomogramm mit PSA-Parameter 0,4 ng/ml; Verblindung nicht angegeben; Vergleich zu Nomogrammschätzungen etc.)</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Begrenztes Evidenzniveau; eingeschränkte Aussagekraft der Studie.</p>
<p>Roeloffzen EMA et al., 2010 Int J Rad Oncol Biol Phys 76 (4): 1054-1060, 2010</p>	<p>mFU 6,4 Mon.</p>	<p>Fallserie der 127 Patienten mit u. a. T1b-T2b, Gleason \leq 7, mean iPSA 10,1, neoadjuvante ADT 22%; Rücklauf n=107 (ca. 84%)</p> <p>Deskriptive Darstellung der Ergebnisse zu verschiedenen Parametern, u. a. Harn-, Darmsymptomen, Sexualfunktion, emotionalen Scores (Graphiken) und tabellarisch (nach RAND-36, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR-25)</p>	<p>Ergänzende, über den zeitlichen Behandlungsverlauf (Basis bis nach 6 Jahren) vergleichende statistische Auswertungen (in 29 QoL-Parametern angegeben, davon 9 als signifikant und davon 2 als klinisch relevant angegeben)</p>	<p>Methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>(kleinere, monozentrische Fallserie ohne ausreichende Darstellung der Kontrolle von Störgrößen (u. a. hinsichtlich Vollständigkeit, definierter Einschlusskriterien, Patientenselektion etc.)? keine Kontrollgruppe, somit keine vergleichende Prüfung etc.)</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Evidenzstufe IV der Studie</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Shah C et al., 2012 Brachytherapy 2012, http://dx.doi.org/ 10.1016/j.brachy.2012</p>	<p>mFU zwischen 4,8 u. 6 J.</p>	<p>n=1328 mit niedrigem und intermediärem Risiko Patientenverteilungen unterschiedlich bezüglich Therapie (LDR, HDR, IMRT), iPSA, Gleason, Hormontherapie, T-Stadium, PSA-Nadir, mFU</p> <p>Darstellung der Outcomes (biochemisches Outcome, CSS, OS) zu den Therapieverfahren (LDR, HDR, IMRT); auch bezogen auf die Risikogruppen mit teilweise sign. Unterschieden; Tabellarische Listung von Kostengrößen zu den Therapieverfahren (weitere Details siehe Publikation)</p>	<p>Verschiedene ergänzende Analysen zu Kostengrößen</p> <p>Diskussion der Autoren zu Einschränkungen der Studie und verschiedenen Kosten- und Versorgungsaspekten in den USA</p>	<p>Deutliche methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>(u. a. Art und Differenzen in den Patientenzuteilungen zu Therapien, heterogene Kollektive, unzureichende Kontrolle von Störgrößen bzw. Angaben in der Publikation; Kostenkalkulationen auf Basis der gewählten Bezugsgrößen in den USA)</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Ergänzende Studienergebnisse auf Evidenzniveau III, ohne dass eine Übertragbarkeit für die Versorgung in Deutschland ausreichend möglich ist</p>
<p>Sylvester JE et al., 2011 Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 (2): 376-381, 2011</p>	<p>mFU 11,7 J., Spanne 3,6-18,6 J.</p>	<p>N=215; Patientencharakteristika angegeben: T1a-T2c; Gleason \leq 6; iPSA < 10 ng/ml 80,4% und > 10 ng/ml 18,9% angegeben; Gemischtes Kollektiv: D'Ámico-Niedrigisiko 73,5%, intermediäres Risiko 20,6%, hohes Risiko 5,1%</p> <p>Ergebnisse: für bNED 35,6% (mFU 15,4 J.), 15.-J.-BRFS: Niedrigisiko: 85,9%, intermediäres Risiko 79,9%, Hochrisiko 62,2% (p=0,006); 15.-J.-OS angegeben mit 37% (Alter bei Behandlung im Durchschnitt 70 J.); 15.-J.CCS-Auswertungen angegeben</p>	<p>Weitere Auswertungen des 15.-J.-BRFS nach iPSA, Stadium aufgezeigt; uni- und multivariate Analysen (nicht näher dargestellt) Angaben des geschätzten 15.-j.-OS mit Vergleich zu SEER-Daten Vergleichende Angaben zu einer RP-Kohorte aus 1985-2005 (diese hier nicht näher dargestellt; Verweis auf Referenz)</p>	<p>Eingeschränkte Aussagekraft der Studie</p> <p>(u. a. prospektiv angelegte, monozentrischen Kohorte ohne ausreichenden Vergleich der 15 J.-Langzeitergebnisse der LDR-BT zu Behandlungsalternativen; hier lediglich als Hinweis bezogen auf die initialen Implantationsergebnisse zu verstehen sind Angaben zur RP-Kohorte gemäß Referenz)</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Evidenzstufe IV der Studie</p>
<p>Taira AV et al., 2012 Int J Rad Oncol Biol Phys 84 (2): 396-401, 2012</p>	<p>mFU 7,4 J.</p>	<p>Pat. mit kleiner Prostata (\leq 20 cm³) in n=167 (8,3%); diese im Vergleich zu Pat. mit größerer Prostata (> 20 cm³): signifikant unterschiedlich in u. a. in Alter, FU, Gleason, Anzahl Biopsien, V100, D90, T, Isotop, Strahlentherapie, ADT, PSA, perineuraler Invasion und Risikogruppe (nicht Diabetes, KHK Hypercholesterinämie, aber Tabakkonsum); Keine Unterschiede nach 10 Jahren in bPFS, CSS, ACM</p>	<p>Weitere Stratifikation nach ADT-Einsatz bzw. zu univariat und multivariaten Faktoren bezogen auf bNED, CCS, ACM</p> <p>Autoren diskutieren ihre Ergebnisse, betonen die hohe Qualität der BT</p>	<p>Methodische Einschränkungen der Studie</p> <p>Vergleich von heterogenen Unterkollektiven innerhalb einer Fallserie; Aussagekraft eingeschränkt.</p> <p>Alle BT durch einen Anwender</p> <p>Keine vergleichende Studie zur Prüfung der LDR-BT gegenüber anderen Therapiealternativen; sondern andere Fragestellung</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden.</p> <p>Evidenzstufe IV der Studie</p>

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)

Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

<p>Vickers A et al., 2012 Eur Urol 62: 204-209, 2012</p>	<p>FU bis 2006 (SPCG-4- Studie mFU 12 J.)</p>	<p>Auswertung von RP (n=347) und WW (n=348) (Patientencharakteristika angegeben) Kumulatives Prostatakarzinom-spezifisches Sterberisiko nach 10 Jahren: 9,5% vs. 14,1%; Darstellung der kumulativen Risikoreduktion durch RP in Abhängigkeit von Alter, Gleason und Stadium (PSA nicht im Model) für patientenindividuelle Abschätzungen; Ebensolche Abschätzungen auch für kumulative Risikoreduktion nach 10 Jahren durch RP bezogen auf Prostatakarzinommetastaseninzidenz</p>	<p>Weitere Analysen, u. a. Sensitivitätsanalyse bezogen auf PSA Autoren geben u. a. neuere Strategien, wie Active Surveillance, chirurgische Erfahrung zu bedenken</p>	<p>Statistische Modellanalyse auf Basis der Ergebnisse des RCT SPCG-4 zur Abschätzung individueller Zugewinne durch RP statt WW; Aussagen sind zu beziehen auf die dort eingeschlossenen Patienten und Behandlungen; sie zeigen Hinweise bezogen auf individuelle Konstellationen (Alter, Gleason, Stadium) auf. Keine vergleichend die LDR-BT prüfende Studie</p>	<p>Keine systematische Analyse der LDR-BT; andere Fragestellung. Keine im Rahmen des G-BA-Beratungsverfahrens zur Methodenbewertung der LDR-BT bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als ausreichend relevant und/oder als bisher unzureichend gewürdigt zu bewertende Studienerkenntnis.</p>
<p>Zilli T et al., 2011 Int J Rad Oncol Biol Phys 81 (4): e377-383, 2011</p>	<p>mFU 34,4 Mon.</p>	<p>Monozentrische Auswertung von n=250; Niedrigrisiko 78,4%, intermediäres Risiko 21,6% Neoadjuvante ADT 3,2%; weitere Patientenkriterien angegeben Detailliertere Angaben zu Patientenkriterien, Dosimetrieparametern und den Toxizitätsauswertungen, u. a. bezüglich AUR (mit Angaben zu Durchführungsparametern), CTCAE (späte Gi- bzw. Gu-Toxizität) sowie Spättoxizität bezogen auf ED u. a.</p>	<p>Ergänzende uni- und multivariate Regressionsanalysen der späten genitourethralen Toxizität zu verschiedenen Variablen (u. a. Alter, Durchführungsparameter, wie Anzahl von Nadeln, Dosimetriekriterien etc.) Diskussion mit Bezugnahme auf andere Studien und Einschränkungen der Studie.</p>	<p>Methodische Einschränkungen (u. a. retrospektive, monozentrische Analyse („chart review“); kleine Kohorte; keine Angaben zur Nachplanung der Urethra (keine Katheterisierung); unzureichende Daten zur rektalen Toxizität; bereits von Autoren angemerkt) Eingeschränkte Aussagekraft der Studie</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden. Evidenzstufe IV der Studie</p>
<p>Zimmermann J, 2011 (abstract, 228 oral)</p>	<p>mFU 38,79 Mon.</p>	<p>N-1023, ausgewertet n=1018 Verteilung zu LR, IR und HR angegeben LDR-BT-mono (n) LR IR HR mit EBRT (n) 474 305 74 mit ADT (n) 10 48 103 bNED (%) 80 109 91 TTP (Mon.) 96,66 92,04 91,88 TTP (Mon.) 50 26 38,75</p>	<p>Weitere Auswertungen u.a. bezogen auf bNED bzw. iPSA, Gleason, Rezidive Hinweis des Autors, dass Daten „...still have to mature...“</p>	<p>Abstract, Keine Vollpublikation Keine weitere Bewertung der Daten aufgrund der Einschränkungen möglich</p>	<p>Gesicherte Nutzenbelege zur LDR-BT mit Nachweis der Über-, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit in Gegenüberstellung zur EBRT oder RP können nicht abgeleitet werden. Keine ausreichend belastbare Publikation bzw. Datenlage.</p>

Legende: ABS: American Brachytherapy Society; ACM: all cause mortality; ACR: American College of Radiology; ADT: androgen deprivation therapy, Androgen-deprivierende Therapie; ASTRO: American Society for Radiation Oncology; BF: biochemical failure; bPFS: biochemical progression free survival, biochemisches progressionsfreies Überleben; BPS: benignes Prostata-syndrom; BRFS: biochemical relapse-free survival; BT: Brachytherapie; CSS: cause-specific survival; CRPC: castration resistant prostate cancer, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAU: European Association of Urology; EBRT: external beam radiotherapy; ED: erectile Dysfunction; EPIC: Expanded Prostate Cancer Index Composite; FU: follow up, Nachbeobachtung; GEEM: General Estimation Equation Model; Gi: Gleason; Gi: gastrointestinal; Gu: genitourethral; HDR: high dose rate; HIFU: high intensity focused ultrasound; HR: high risk, Ho-

Anlage GKV-SV/KBV (Position 1/Position A) zur Würdigung der Stellungnahmen
zur Änderung der KHMe-RL bzw. zum QS-Beschlussentwurf (Stand 15.10.2012)
Anlage_Tabellarische Würdigung der eingereichten Studienunterlagen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bez. Änderung KHMe-RL_Position 1

chrisiko; HRQOL: health related quality of life, gesundheitsbezogene Lebensqualität; ¹²⁵I: ¹²⁵Iodine, ¹²⁵Jod; IPSS: International Prostate Symptom Score; IR: intermediate risk, intermediäres Risiko; J: Jahre; LDR-BT: low dose rate brachytherapy; LoE: Level of Evidence gemäß Centre for Evidence-based Medicine, Oxford; LR: low risk; Niedrigrisiko; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; mFU: median follow-up, mediane Nachbeobachtungszeit; MFS: metastases free survival, metastasenfreies Überleben; NSRP: nerve sparing prostatectomy, Nervschonende Prostatektomie; NNSRP: non-nerve sparing prostatectomy, nicht-Nervschonende Prostatektomie; PCRS: Prostate Cancer Results Study Group; iPSA: initialer PSA; PV: prostate volume, Prostatavolumen; OS: overall survival; QoL: quality of life; ¹⁰³Pd: ¹⁰³Palladium; SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results; SF-12 MCS: Short form-12 Mental Component Score; SF-12 PCS: Short Form-12 Physical Component Score; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SPCGRT: Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial; TTP: time to progression, Zeit bis Tumorprogression; tw.: teilweise; UHN: University Health Network; WW: Watchful Waiting.

D-2.2.2 Anlage der DKG: Auswertung der Literatur aus den schriftlichen Stellungnahmen

Anlage DKG (Position 2/Position B) zur Würdigung der Stellungnahmen zur Änderung der KHMe-RL bzw.zum QS-Beschlusstwurf (Stand 15.01.2013)

Auswertung der von den Stellungnehmern eingebrachten Publikationen

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden insgesamt 20 Publikationen übermittelt, deren Auswertung nachfolgend dargestellt ist. Sofern zweckmäßig, wurde dabei auf die im G-BA üblicherweise verwendeten Auswertungsbögen zurückgegriffen.

Auswertungen anhand Auswertungsbogen:

(Anmerkung: Die in den nachfolgenden Auswertungsbögen enthaltenen englischsprachigen Textteile wurden den jeweiligen Publikationen entnommen)

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Adamovich E, Wallner KE. Gleason score 7 prostate cancer treated with interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation and androgen deprivation therapy: Is the primary pattern on needle biopsy prognostic? Brachytherapy (2012) Article in press Internet (Zugriff 28.11.12): http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2012.05.002 Peer review Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (der Brachytherapie bei Patienten mit primärem Gleason 3 und 4 bei Stanzbiopsie Gleason 7 (Fallserie) Vergleichsstudie in Bezug auf den primären Gleason Score 3 versus 4 (Diagnostische Vorhersagewahrscheinlichkeit des Gleason Score)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Study from the Department of Radiation Oncology, Tacoma/Valley Radiation Oncology Centers, Tacoma, WA, the Department of Radiation Oncology, Schiffler Cancer Center, Wheeling Jesuit University, Wheeling, WV, and the Department of Veteran's Affairs, Puget Sound Healthcare System, Seattle, WA Keine Aussage zu potentiellen Interessenkonflikten.
5	Indikation	Prostatakarzinom Gleason 7
6	Fragestellung Zielsetzung	To evaluate the effect of primary Gleason pattern on biochemical progression-free survival (bPFS), cause-specific survival (CSS), and overall survival (OS) in Gleason 7 prostate cancer patients treated with low-dose-rate (LDR) interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation therapy (XRT) and androgen deprivation therapy (ADT). Treatment outcomes were

		compared between patients with primary Gleason pattern 3 and 4.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Einschlusskriterien:</u> Between April 1995 and June 2011, 932 consecutive patients with Gleason score 7 (546 with primary Gleason pattern 3 and 386 with primary Gleason pattern 4) prostate cancer underwent permanent interstitial implant by a single brachytherapist (GSM). The primary Gleason score (3 vs. 4) was assigned according to the predominant architectural pattern (>50%) in the malignant component of the submitted biopsy specimens. Biopsy slides were reviewed by a single pathologist (EA) before formulating a treatment plan. All patients underwent brachytherapy implant more than 3 years before analysis.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung berichtet
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	932 Männer, keine Drop-outs
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Compared with primary Gleason pattern 3, the Gleason pattern 4 patients had a statistically higher pretreatment PSA and percentage of positive biopsy cores (PPCs). The Gleason pattern 4 patients also received XRT more frequently and had a higher incidence and average duration of ADT use. Baseline-Unterschiede wurden versucht, durch Subgruppen-Analysen zu kontrollieren.
Intervention		
11	Prüfintervention	Low-dose-rate (LDR) interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation therapy (XRT) and androgen deprivation therapy (ADT)
12	Vergleichsintervention	-
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Gleason pattern 3+4 versus 4+3
14	Studiendesign	Retrospektive Auswertung einer klinischen Kohorte
15	Zahl der Zentren	Unklar; vermutlich ein Zentrum.
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	Median followup of 7.4 years
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Biochemical progression-free survival (bPFS), cause-specific survival (CSS), and overall survival (OS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	With a median followup of 7.4 years, the 10- and 14-year bPFS, CSS, and OS for the entire Gleason 7 study group were 95.7/95.7%, 98.6/98.6% and 77.2/64.3%, respectively. When biochemical control was evaluated as a function of primary Gleason

		pattern, the primary pattern 3 had a statistically higher 10- and 14-year bPFS (97.8/97.8% vs. 93.1/93.1%, p=.006). The Gleason pattern 3 patients also trended toward a higher 10- and 14-year CSS (99.3/99.3% vs. 96.9/96.9%, p=.058). OS was not statistically different between the two Gleason 7 cohorts.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Punkt 22.
24	Fazit der Autoren	Gleason 7 prostate cancer patients treated with LDR interstitial brachytherapy have an excellent long-term outcome. There was a small but statistically significant advantage in bPFS and a trend toward improved CSS in patients with a primary Gleason pattern of 3.
25	Abschließende Bewertung	In dieser Studie wird der Effekt des Gleason-Musters auf das biochemisch progressionsfreie Überleben (bPFS), das krankheitsspezifische Überleben (CSS) und das Gesamtüberleben (OS) bei 932 Patienten mit Gleason 7 Prostatakarzinom erhoben, die sich einer Brachytherapie unterzogen hatten. Es wird über ein exzellentes Outcome bei geringen (statistisch signifikanten) Vorteilen bezüglich des bPFS bei Patienten mit primärem Gleason Muster 3 berichtet wird. Insbesondere vor dem Hintergrund des Einbezugs ergänzender externer Strahlentherapie und Hormontherapie bei einem nicht geringen Teil der Patienten ist die Aussagekraft in Bezug auf die gesonderte Betrachtung der Brachytherapie eingeschränkt. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. Functional Outcomes and Complications Following Radiation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. European Urology (2012) 112–127 Peer review Ja
2	Dokumententyp	Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese.
3	Bezugrahmen	Prostate cancer (PCa) patients havemany options within the realms of surgery or radiation therapy (RT). Technical advancements in RT planning and delivery have yielded different approaches, such as external beam, brachytherapy, and newer approaches such as image-guided tomotherapy or volumetric-modulated arc therapy. The selection of the optimal RT treatment for the individual is still a point of discussion, and the debate centres on two important outcomes—namely, cancer control and reduction of side-effects.
4	Erkrankung Indikation	/ Prostate cancer (PCa)

5	Fragestellung Technologie /	To critically review and summarise the available literature on functional outcomes and rectal sequelae following RT for PCa treatment.
6	Methodik	<p>Literatursuche: A Medline search was conducted in March 2010 and updated in September 2010 to identify original articles, review articles, and editorials addressing the outcomes after external beam, brachytherapy, tomotherapy, and newer approaches of RT for PCa treatment by combining the following terms: prostate cancer, radiotherapy, external beam radiation, IMRT, conformal RT, brachytherapy, quality of life, functional outcomes, tomotherapy, and arc therapy. Manuscripts were restricted to the English language.</p> <p>Ein- und Ausschlusskriterien: The search results were restricted to those studies using validated questionnaires for assessment of baseline characteristics and outcomes. Moreover, because erectile dysfunction (ED) is not an immediate side-effect of RT, only articles with follow-up >24 mo after treatment were included, as referenced</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Level of Evidence (LoE) was assigned according to the Centre for Evidence-Based Medicine rating scheme. Manuscripts published between 1999 and February 2010 as well as randomised trials were selected primarily, but well-designed control studies (eg, nonrandomised comparative studies and quality of life [QoL] studies) were also included. The articles with the highest LoE were identified with the consensus of all of the collaborative authors and were critically reviewed. Finally, important QoL contributions to this field, which report on functional outcomes and QoL changes, were also included.</p> <p>Datensynthese: Keine explizite Angabe zur qualitativen oder quantitativen Datensynthese. Keine quantitative Datensynthese. Narrative Beschreibung der Ergebnisse.</p>
7	Ergebnisse	<p>Ergebnisse der Literatursuche: Overall, 442 records were identified through database searching. Cross-referencing identified 112 additional records. Based on the selection criteria given above, 132 articles were included in the review.</p> <p>Ergebnisse zu den Outcomes: Related to nonuniform definition of their assessed functional end points and uneven standards of reporting, only a minority of series retrieved could be selected for analyses. Moreover, patterns of patient selection for different types of RT, inherent differences in the RT modalities, and the presence or absence of hormonal treatment also limit the ability to synthesise results from different publications or perform meta-analyses across the different treatment types. Nonetheless, several studies agree that recent technical improvements in the field of RT planning and delivery enable the administration of higher doses with equal or less toxicity. Regardless of</p>

		<p>the type of RT, the most frequently considered functional end points in the published analyses are gastrointestinal (GI) complications and rectal bleeding. Established risk factors for acute or late toxicities after RT include advanced age, larger rectal volume, a history of prior abdominal surgery, the concomitant use of androgen deprivation, preexisting diabetes mellitus, haemorrhoids, and inflammatory bowel disease (IBD). Similarly, mild acute irritative urinary symptoms are reported in several studies, whereas total urinary incontinence and other severe urinary symptoms are rare. Pre-treatment genitourinary complaints, prior transurethral resection of the prostate (TURP), and the presence of acute genitourinary toxicity are suggested as contributing to long-term urinary morbidity. Erectile dysfunction (ED) is not an immediate side-effect of RT, and the occurrence of spontaneous erections before treatment is the best predictor for preserving erections sufficient for intercourse. In addition, the use of magnetic resonance imaging (MRI) permits a reduction in the dose delivered to vascular structures critical for erectile function.</p> <p>Brachytherapie:</p> <p>Gastrointestinal toxicity:</p> <p>Zelevsky et al. reported on the incidence of late GI toxicity after 125I lowdose-rate (LDR) brachytherapy in 248 patients treated between 1989 and 1996. The 5-yr incidence of late RTOG grade 2 rectal bleeding was 9%, and one patient (0.4%) developed a grade 4 rectal complication (LoE 2c). The addition of external-beam radiation therapy (EBRT) did not affect the incidence of rectal morbidity, nor did the selection of isotope, the addition of hormone therapy, or case order (LoE 3a)</p> <p>Rectal sequelae:</p> <p>The dose–volume relationship for rectal bleeding after permanent seed prostate brachytherapy was examined by Snyder et al. The authors demonstrated that if the volume of rectal wall receiving the prescribed dose (RV100) is maintained at <1.3 ml, the risk of RTOG grade >2 proctitis is <5%. The current recommendation of the American Brachytherapy Society is to maintain the RV100 <1ml Compared to those patients who received EBRT, patients in the brachytherapy group reported significant detriments in urinary irritation or obstruction as compared with baseline (LoE 1b). Long-term total urinary incontinence and other severe urinary symptoms (indicating a complication of RTOG grade >2) are rare.</p> <p>Urinary toxicity:</p> <p>Large prostate volume, previous TURP, worse comorbidities, and higher preimplant IPSS have been identified as risk factors for urinary toxicity (LoE 2c). Kollmeier et al. reported a substantial risk of incontinence if permanent brachytherapy is followed by transurethral resection for obstructive symptoms (LoE 3a). Conversely, Mabweesh et al. reported only a negligible risk of incontinence after minimal channelling TURP performed in patients with prolonged postimplant retention and who had failed to respond to medical therapy (LoE 3b)</p>
--	--	--

	<p>The relationship among preoperative IPSS scores, peak flow rate (PFR), and the risk of catheterisation following 125I brachytherapy was examined in 207 patients by Martens et al. Multivariate analysis revealed that preimplant PFR was most predictive of subsequent urinary retention, along with preimplant prostate volume. Men with a PFR <10 ml/s had an incidence of retention of 30% compared to 3% for those with a PFR >20 ml/s. Because the IPSS score was not independently predictive, the authors suggest that pretreatment IPSS scores combined with the urinary flow study provided a more objective evaluation of urinary function and allowed some men with higher subjective scores to be treated safely (LoE 3a).</p> <p>The impact of timing of the cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam for reducing retention rates after permanent brachytherapy was recently examined in a phase 3 trial. The examined end points within this trial were prostate oedema at 1 mo, IPSS at 1 and 3 mo, and any need for catheterisation. No reduction in the risk of postimplant urinary retention was recorded in those patients, who started meloxicam 1 wk prior versus concurrent with brachytherapy. Baseline prostate volume was confirmed as the primary predictor for postimplant retention (LoE 1b). Similarly, a double-blind placebocontrolled study in patients undergoing 125I brachytherapy revealed that starting tamsulosin (0.8 mg/dl) before treatment did not significantly affect urinary retention rates but did have a positive effect on urinary morbidity during follow-up (LoE 1b).</p> <p>Merrick et al. examined temporal trends in the changes of late lower urinary tract symptoms (LUTS) after permanent brachytherapy. The authors evaluated the severity of LUTS by using a 1-to-10-scale questionnaire and found that symptoms tended to peak by 1 mo in 50% of patients, with nearcomplete resolution by 4 yr in 546 patients (median follow up: 26 mo; LoE 3a). Similarly, Stone et al. assessed 325 patients and recorded an increase in the mean IPSS score at 6 mo of 5.6 points but no long-term morbidity, with scores being only 0.41 points above baseline at 4 and 5 yr (LoE 3a)</p> <p>Erectile dysfunction:</p> <p>Gillan et al. used magnetic resonance (MR) angiography to visualise the internal pudendal arteries in men undergoing permanent brachytherapy. The authors demonstrated that these arteries receive a low but calculable (mean maximum: 17 Gy) dose from permanent brachytherapy, indicating that dose to the internal pudendal arteries is probably not a factor in ED after prostate brachytherapy (LoE 3a) Schiff et al. found that earlier use of PDE-5Is following brachytherapy was associated with better long-term erectile function. A temporary detrimental effect of permanent brachytherapy with or without the addition of hormone therapy on erectile function is reported by Mabeesh et al. (LoE 3a). The mean erectile function score dropped within 3 mo but recovered at the end of the first year and was maintained until 2 yr after treatment, regardless of the addition of neoadjuvant hormone therapy. The authors concluded that the detrimental effect of permanent brachytherapy with or without the addition of hormone therapy on erectile function is reversible, and recovery is expected by 1 yr after treatment in most patients</p>
--	---

8	Ökonomische Evaluation	Nicht durchgeführt
8.1	Methodik ökonomischen Evaluation der	entfällt
8.2	Ergebnisse ökonomischen Evaluation der	entfällt
9	Fazit der Autoren	In the future, further improvement in RT planning and delivery will decrease side-effects and permit administration of higher doses. Related to the anatomy of the prostate, these higher doses may favour rectal sparing while not readily sparing the urethra and bladder neck. As a consequence, there may be a future shift from dose-limiting long-term rectal morbidity towards long-term urinary morbidity. In the absence of prospective randomised trials comparing different types of surgical and RT-based treatments in PCa, the introduction of validated tools for reporting functional and clinical outcomes is crucial for evaluating and identifying each individual's best treatment choice.
10	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um einen systematischen Review mit qualitativer Informationssynthese zu funktionalen Outcomes und Komplikationen bei radiotherapeutischer Behandlung des Prostatakarzinoms, wobei gastrointestinale Beschwerden und rektale Blutungen neben eher vorübergehenden Harntraktbeschwerden und erektilen Dysfunktionen im Vordergrund stehen. Da RCT bislang fehlen, sollten nach Auffassung der Autoren validierte Berichtsinstrumente zur funktionalen und klinischen Outcome-Erfassung Anwendung finden, um eine best-mögliche individuelle Entscheidung für chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlungen treffen zu können. Wenngleich eine systematische, transparente Suche vorgenommen wurde, mangelt es an Details zum Vorgehen bei Qualitätsbewertung der Studien und Datensynthese, so dass nicht alle Kriterien des systematischen Reviews erfüllt sind. Es wird zwar die Qualität anhand der Levels of Evidence im Expertenkonsens kategorisiert, aber das Vorgehen nicht präzisiert. Das Review schließt Studien bis Evidenzstufe II ein und ergänzt den Erkenntnisstand zum Nutzen der Brachytherapie. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Chen, R. C. et al Individualizing Quality-of-Life Outcomes Reporting: How Localized Prostate Cancer Treatments Affect Patients With Different Levels of Baseline Urinary, Bowel, and Sexual Function J Clin Oncol 27:3916-3922 (2009)

		Peer review Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	<p>Study from the Center for Outcomes Research, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Massachusetts General Hospital; Harvard Radiation Oncology Program; Harvard Medical School; and Boston University School of Public Health, Boston; and Center for Health Quality, Outcomes, and Economic Research, Edith Nourse Rogers Memorial Veterans Hospital, Bedford, MA.</p> <p>Supported in part by Agency for Healthcare Research and Quality Grant No. HS08208.</p> <p>The author(s) indicated no potential conflicts of interest.</p>
5	Indikation	Prostate cancer
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Although it is the most powerful predictor of early prostate cancer treatment-related complications and quality-of-life (QOL) outcomes, most studies do not stratify results by baseline function. Further, reporting functional outcomes as averaged numerical results may obscure informatively disparate courses. Using levels of treatment-related dysfunction, we address these problems and present the final QOL outcomes of our prospective cohort study of patients with early prostate cancer.</p> <p>Questions:</p> <p>(1) Does stratifying QOL analysis by baseline function identify qualitatively different outcomes between patients with different baseline sexual, urinary, and bowel function compared with data reported for the entire treatment cohorts?</p> <p>(2) Does presenting outcomes by level of function enrich the standard presentation, changes in mean scale scores?</p>
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Patients with untreated localized prostate cancer seeking consultation at Massachusetts General Hospital, Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women's Hospital, Beth Israel-Deaconess Medical Center, or MetroWest Medical Center between 1994 and 2000 were invited to participate. We required that the baseline questionnaire be completed before treatment began, but not that treatment occur at the recruitment site. -complete follow-up -patients with treatment modalities: radical prostatectomy (RP), external-beam radiation therapy (EBRT) and brachytherapy (BT).
8	Anzahl der zu behan-	409 Patienten, keine Fallzahlplanung berichtet

	delnden Patienten	
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	409 Patienten: Excluding 84 patients who stopped participating before the 36-month questionnaire, 438 patients (84%) with complete follow-up comprised the study population. Patients who dropped out did not statistically significantly differ demographically, clinically, or in baseline QOL scores from those who did not. We report the results of 409 patients who chose the three most common treatment modalities: RP, EBRT and BT
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Treatment groups included 127 patients who received RP, including 74 patients who received nerve-sparing surgery (NSRP) and 53 patients who received non-nerve-sparing surgery (NNSRP); 190 patients who received EBRT; and 92 patients who received BT. In general, study patients were socioeconomically advantaged, with 98% white, more than half with a college degree, and median income more than \$40,000 (Table 1). Patients who underwent RP, particularly NSRP, and patients who underwent BT were younger ($P<.001$) and had less comorbid disease ($P<.003$) than patients who underwent EBRT. Patients who underwent BT had lower-risk cancers than those in the other treatment groups ($P<.001$).
Intervention		
11	Prüfintervention	Siehe Punkt 12
12	Vergleichsintervention	RP, EBRT and BT (primäres Interesse war nicht der Vergleich der Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen, sondern der Vorher-Nachher-Vergleich der Behandlung bei Stratifizierung nach funktionalem Baseline-Status)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Siehe Punkt 12
14	Studiendesign	Prospektive Kohortenstudie
15	Zahl der Zentren	3 bzw. 4 Zentren (siehe auch Punkt 7)
16	Randomisierung	Nicht anwendbar, da Kohortenstudie
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht anwendbar, da Kohortenstudie
18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	36 Monate
20	Erhebung der primären Zielkriterien	We measured urinary, sexual, and bowel function using our validated Prostate Cancer Symptom Indices (PCSI) scales. Four parallel distress indices measured the distress patients attributed to symptoms. Each functional and distress index is scored between 0 to 100, with a higher score indicating worse function. Details of the psychometric evaluation of the PCSI scales have been presented previously. In addition, by comparing patient-reported function with corresponding distress, we classified levels of function into normal, intermediate, and poor; normal function describes a patient with no distressful symptom within a functional domain.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen:

		<p>Analyzing QOL outcomes stratified by baseline function revealed that different levels of baseline sexual, bowel, and urinary function produced distinctive 36-month outcomes after localized prostate cancer treatments (Table 2; Appendix Figs A1 through A4, online only). Baseline Sexual Dysfunction and Urinary Obstruction/Irritation were prevalent, whereas far fewer patients had pretreatment Urinary Incontinence or Bowel Problems. In general, patients with normal baseline function, and thus greater potential for lost function, reported greater increases in dysfunction than those with preexisting dysfunction (intermediate or poor function).</p> <p>However, all treatment modalities produced large increases in Sexual Dysfunction scores. The magnitude of impact of EBRT or surgical treatment on sexual function was similar for men who had normal or intermediate baseline function. Patients with poor baseline sexual function had little further increase of their already highly elevated dysfunction scores after any treatment. BT patients with normal baseline function seemed to preserve function better, compared with both similar patients receiving other treatments and patients who underwent BT with intermediate function.</p> <p>Mean post-treatment changes in Bowel Problems scores were much smaller, although the modestly greater score increases in patients with normal versus intermediate baseline function were highly statistically significant. The increased 36-month Bowel Problems scores were clinically expected complications of EBRT and BT, but the clinical significance of the small, opposite mean changes after RP for patients with normal and intermediate baseline function is unclear, despite statistical significance. Too few patients had poor baseline bowel or urinary incontinence functions for analysis.</p> <p>As expected, RP increased Urinary Incontinence more than EBRT and BT, but only for BT, with surprisingly large improvement among patients with intermediate function, were the differences between functional groups statistically significant.</p> <p>Examining changes in Urinary Obstruction/Irritation scores revealed that patients with poor pretreatment dysfunction benefited from treatment. RP patients experienced the largest score decrease, followed by EBRT. For each treatment, score changes differed by pretreatment levels of function.</p> <p>Ergebnisse bei Stratifizierung nach funktionalem Baseline-Status: Different levels of baseline sexual, bowel, and urinary function produced distinctive treatment related changes from baseline to 36 months. In general, the average scale increases in dysfunction were greatest among patients with normal baseline function, although patients with normal and intermediate baseline function had similar increases in sexual dysfunction. For patients whose baseline urinary obstruction/irritation was poor, both average scale scores and most patients' level of function improved after treatment, particularly after surgery.</p>
23	Unerwünschte	... werden berichtet: Siehe Punkt 22

Therapiewirkungen		
24	Fazit der Autoren	The use of functional levels to stratify treatment-related outcomes by pretreatment functional status and to display the proportions of patients with improved, stable, or worsened function after treatment provides information that more specifically conveys the expected impact of treatment to patients choosing among localized prostate cancer treatments.
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine Studie zum Vorher-Nachher-Vergleich von Lebensqualität in der Behandlung von Prostatakrebspatienten in frühem Stadium bei Stratifizierung nach funktionalem Baseline-Status und zum Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen RP, EBRT und BT. Demnach zeigt die BT und EBRT vor allem gastrointestinale Probleme, die RP vor allem Harntraktbeschwerden (Inkontinenz) und die RP wie auch EBRT vor allem erektile Dysfunktionen. Gleichwohl der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen nicht primäres Ziel der Studie war, ergänzt die Studie den Erkenntnisstand zum Nutzen der Brachytherapie auf Evidenzstufe II. Sie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Crook, J. M. et al Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial J Clin Oncol 29:362-368. (2011) Peer review: Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit Vergleichsgruppe (teilweise randomisiert)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	Study from the University of Toronto, University Health Network, and Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario, Canada. The author(s) indicated no potential conflicts of interest.
5	Indikation	favorable-risk prostate cancer (Gleason score \leq 6, prostate-specific antigen [PSA] $<$ 10, stage T1 to T2a)
6	Fragestellung Zielsetzung	health-related quality of life (HRQOL) at a mean of 5.3 years for 168 trial-eligible men who either chose or were randomly assigned to RP or BT following a multidisciplinary educational session
Population		

7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - favorable-risk prostate cancer patients with Gleason score ≤ 6, prostate-specific antigen [PSA] <10, stage T1 to T2a - The American College of Surgeons Oncology Group phase III Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial (SPIRIT) comparing radical prostatectomy (RP) and brachytherapy (BT) closed after 2 years due to poor accrual. To promote informed and unbiased patient decisions, trialeligible patients at the University Health Network(UHN)were invited to attend a multidisciplinary educational session before undergoing individual urology or radiation oncology consultations. Among the men attending these sessions, 190 underwent either BT or RP, either by choice or according to random assignment. These men are the subject of thisQOLcomparison in a single snapshot at a median of 5.2 years following treatment.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p>N=190</p> <p>Power-Berechnungen werden nicht berichtet</p>
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>radical prostatectomy (RP) versus brachytherapy (BT)</p> <p>After initial lack of accrual, a multidisciplinary educational session was introduced for eligible patients. In all, 263 men attended 47 sessions. Of those, 34 consented to random assignment, 62 chose RP, and 94 chose BT. Five years later, these 190 men underwent HRQOL evaluation. Response rate was 88.4%.</p> <p>Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern werden nicht berichtet.</p>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p>Median age of the entire cohort was 60 years (range, 45 to 73 years) with patients in the BT cohort being an average of 2 years older than patients in the RP cohort (median age for BT, 61.4 years; for RP, 59.4 years; $P=.05$).None of the comorbidities assessed, including diabetes, heart disease, and hypertension, showed a difference between the two intervention cohorts (Table 2). Only 7.1% were current smokers while 52.4% were former smokers, and 39.5% were lifetime non-smokers. A college education or higher was reported in 81.6%. Mean baseline PSA was similar (5.5 ng/mL for BT and 5.3 ng/mL for RP; $P=.38$), although mean baseline International Prostate symptom Score (IPSS) was lower in the BT cohort (5.8 v 8.6; $P=.02$).</p>
Intervention		
11	Prüfintervention	Brachytherapy (BT)
12	Vergleichsintervention	Radical prostatectomy (RP)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	parallel
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Keine spezifischen Angaben, da Rekrutierung für RCT nicht gelungen
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine spezifischen Angaben, da Rekrutierung für RCT nicht gelungen

18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	HRQOL evaluated in the range of 3.2 to 6.5 years after treatment with median follow-up of 5.2 years
20	Erhebung der primären Zielkriterien	HRQOL evaluation by using the cancer-specific 50-item Expanded Prostate Cancer Index Composite, the Short Form 12 Physical Component Score, and Short Form 12 Mental Component Score.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Gesamtüberleben und Behandlungswirksamkeit waren weitere wesentliche Outcome-Parameter des ursprüngl. geplanten RCT, werden in dieser Publikation aber nicht berichtet
22	Ergebnisse	Of 168 survey responders, 60.7% had BT (9.5% randomly assigned) and 39.3% had RP (9.5% randomly assigned). Median age was 61.4 years for BT and 59.4 for RP ($P = .05$). Median follow-up was 5.2 years (range, 3.2 to 6.5 years). For BT versus RP, there was no difference in bowel or hormonal domains, but men treated with BT scored better in urinary (91.8 v 88.1; $P = .02$) and sexual (52.5 v 39.2; $P = .001$) domains, and in patient satisfaction (93.6 v 76.9; $P < .001$).
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Punkt 22
24	Fazit der Autoren	„Although treatment allocation was random in only 19%, all patients received identical information in a multidisciplinary setting before selecting RP, BT, or random assignment. HRQOL evaluated 3.2 to 6.5 years after treatment showed an advantage for BT in urinary and sexual domains and in patient satisfaction.“
25	Abschließende Bewertung	In dieser Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 5,2 Jahren Follow-Up eines ursprünglich geplanten RCT von BT versus RP bei Prostatakrebspatienten untersucht. Da die Rekrutierung für das RCT nicht möglich war, wurde ein nicht-randomisierter Vergleich unternommen. Dabei zeigt sich die Überlegenheit von BT gegenüber RP. Die Studie ergänzt den Erkenntnisstand zum Nutzen der Brachytherapie auf Evidenzstufe II. Sie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Goldner, G. et al Comparison between external beam radiotherapy (70 Gy/74 Gy) and permanent interstitial brachytherapy in 890 intermediate risk prostate cancer patients Radiotherapy and Oncology 103 (2012) 223–227 Peer review Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen)
3	Einordnung in die Evi-	III: Retrospektiv vergleichende Studien

	denzkategorie gemäß Verfahrensordnung	
4	Bezugsrahmen	Study from the Department of Radiation Oncology, Medical University of Vienna, Austria; b Department of Radiation Oncology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. The authors declare that there are no conflicts of interest.
5	Indikation	All patients were intermediate-risk patients according to the NCCN classification as well as described by Chism et al. Showing T-stage T2b–T2c and/or GleasonScore 7 (=intermediate grade) and/or maximal initial PSA > 10–20 ng/ml [17,18]. T-stage was described according to the 2002 American Joint Committee on Cancer system. Within this sequential cohort a total of 945 patients could be identified in the two local databases.
6	Fragestellung Zielsetzung	Aim of this analysis was to compare biochemical no evidence of disease (bNED) rates in intermediate-risk prostate-cancer patients treated at two centres of excellence using different approaches: permanent interstitial brachytherapy (BT) and external beam radiotherapy (EBRT).
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Patients with histological proven primary prostate cancer treated from 1998 to 2008 either at the Department of Radiation Oncology at the University Medical Centre of Utrecht, The Netherlands or at the Department of Radiotherapy at the Medical University of Vienna, Austria were part of this retrospective analysis. All patients were intermediate-risk patients
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	N=890; Powerkalkulationen werden nicht berichtet.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Within this sequential cohort a total of 945 patients could be identified in the two local databases. Patients with insufficient information of follow-up – 55 patients (6%) – were excluded, resulting in a study population of 890 intermediate-risk patients. In Utrecht 601 patients received I-125 BT applying a dose of 144 Gy. In Vienna 289 patients were treated by EBRT, applying a local dose of 70 Gy in 105 patients and 74 Gy in 184 patients.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Permanent interstitial brachytherapy (=Utrecht patients) was performed in 601 patients. Median number of seeds implanted was 75 (33–127). Median maximal pre-treatment PSA was 11.7 ng/ml and 52% of these patients (n = 314) were presenting with a GleasonScore 2–6. Additional hormonal therapy received 142/601 patients (24%). External beam radiotherapy (=Vienna patients) was applied to 289 patients, of whom 105 patients (36%) were treated up to a local dose of 70 Gy and 184 patients (64%) received a dose of 74 Gy. Median maximal pre-treatment PSA was 10.5 ng/ml and 51% of these patients (n = 148) were presenting with a GleasonScore 2–6. Additional hormonal therapy received 191/289 patients (66%) for a limited period of 6 months (Table 1). Aufgrund von Baseline-Unterschieden erfolgten multivariate Analysen (siehe auch Punkt 22)
Intervention		
11	Prüfintervention	Permanent interstitial brachytherapy

		Patients treated in Utrecht received a transperineal implantation with I-125 seeds as monotherapy with an average seed activity of 0.45 mCi and a planned dose of 144 Gy according to the TG43 protocol of the American Association of Physicists in Medicine guidelines. Median number of seeds implanted was 75 (33–127)
12	Vergleichsintervention	External beam radiotherapy Patients treated in Vienna received three-dimensional conformal radiotherapy in supine position using a four-field-box technique with individualised blocks and rectal balloon. The gross tumour volume/clinical target volume (GTV/CTV) was defined based on a series of CT and MRI slices and included the prostate and the base of the seminal vesicles. The safety margin around the CTV was 10 mm in all directions applying a dose of 70 Gy and in case of 74 Gy a 5 mm posterior margin was used for the first 8 Gy followed by 66 Gy with a margin of 10 mm in all directions, again. Patients were treated up to a total dose of 70–74 Gy, 2 Gy per fraction 5 times a week. Dose was prescribed to the ICRU-reference point with at least 95% of the PTV receiving the prescribed dose. Additional hormonal therapy was recommended for duration of at least 6 months.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	Zwei Behandlungsarme, parallel, Registerdaten aus zwei Zentren
15	Zahl der Zentren	Zwei Zentren
16	Randomisierung	Nicht anwendbar, da retrospektiv vergleichende Studie
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht anwendbar, da retrospektiv vergleichende Studie
18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	Median follow-up was 48 months (1–150 months) for all patients, 45 months (1–128 months) for the permanent interstitial brachytherapy patients and 54 months (2–150 months) for the EBRT patients, respectively.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Biochemical no evidence of disease (bNED) and follow-up All measures of time were calculated from the last day of radiotherapy. In Utrecht follow-up was performed at intervals of 3 months for the first year and at an interval of 6 months thereafter. In Vienna patients were seen during the first 3 years after radiotherapy every 3–6 months and at least once a year thereafter. Biochemical no evidence of disease (bNED) was defined according to the Phoenix definition, with absolute nadir +2 ng/ml rise or in case of the start of hormonal therapy due to rising PSA.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	Median follow-up was 48 months (1–150). 5-Year actuarial bNED-rates were 81% for BT-patients and 75% for EBRT-patients (67% for 70 Gy and 82% for 74 Gy), respectively. In univariate analysis no difference between BT and EBRT could be detected. In multivariate analysis including tumour-stage, GleasonScore, initial PSA, hormonal therapy and treatment-centre (BT vs. EBRT) only T-

		stage, GleasonScore and PSA were found to be significant. Additional analysis including radiation dose showed the same outcome.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Punkt 22.
24	Fazit der Autoren	„Intermediate-risk prostate cancer patients treated by permanent interstitial brachytherapy show biochemical tumour-control-rates which are comparable to EBRT of 74 Gy“
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine retrospektiv vergleichende Studie, welche die „biochemical no evidence of disease (bNED) rates“ zwischen BT (in Utrecht) und EBRT (in Wien) bei Patienten mit intermediärem Prostatakrebs untersucht, wobei sich Gleichwertigkeit der Behandlungsgruppen in Bezug auf ihre biochemischen Outcomes zeigt. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Grimm, P. et al Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group BJU International 109 , Supplement 1 , 22 – 29 (2012) Peer review Ja
2	Dokumententyp	Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse)
3	Bezugrahmen	The Prostate Cancer Results Study Group (see author list: different scientists from universities and institutions of USA, Netherlands and UK are involved) was formed to evaluate the comparative effectiveness of prostate cancer treatments. This international group conducted a comprehensive literature review to identify all studies involving treatment of localized prostate cancer published during 2000 – 2010. Conflict of interest Peter Grimm receives royalties from Oncura Ltd and Bard Medical. Stephen Langley receives funding from Oncura Ltd for medical consultancy and to attend medical conferences.
4	Erkrankung / Indikation	Prostate cancer including low-, intermediate- and high-risk groups
5	Fragestellung / Technologie	Comprehensive review of the literature comparing risk stratified patients by treatment option and with long-term follow-up. Treatment options are: surgery (radical prostatectomy [RP] or robotic RP),

		<p>external beam radiation (EBRT) (conformal, intensity modulated radiotherapy, protons), brachytherapy (low dose rate and high dose rate), cryotherapy or high intensity focused ultrasound/HIFU).</p> <p>PSA has been identified as the most sensitive tool for measuring treatment effectiveness. To date, comprehensive unbiased reviews of all the current literature are limited for prostate cancer</p>
<p>6</p>	<p>Methodik</p>	<p>Systematisches Vorgehen:</p> <p>Literatursuche:</p> <p>Timeframe: Papers published during 2000 – 2010</p> <p>Databases: PubMed, Medline, Google Scholar and Elsevier</p> <p>Key words: see Table 1</p> <p>Criteria for inclusion of a study on treatment of localized prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients must be stratified into recognizable pretreatment risk groups, low, intermediate and high risk, using D'Amico, Zelefsky or NCCN stratification • Standard endpoint used to measure biochemical relapse-free survival: ASTRO, Phoenix and PSA < 0.2 ng/mL (for surgery) • Clinical staging conducted and not pathological staging alone • EBRT must be minimum 72 Gy IMRT/conformal • All treatment modalities considered: brachytherapy (including HDR), surgery, IMRT, HIFU, cryotherapy, protons • Results published in peer-reviewed journals only • Low risk accepted minimum number of patients was 100 • Intermediate risk accepted minimum number of patients was 100 • High risk accepted minimum number of patients was 50 • Minimum median follow-up was 5 years <p>(Abbreviations: NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ASTRO, American Society for Radiation Oncology; IMRT, intensity modulated radiotherapy; HDR, high dose rate; HIFU, high intensity focused ultrasound.)</p> <p>Qualitätsbewertung:</p> <p>Nicht näher ausgeführt, außer folgende Einschlusskriterien: Ergebnisse müssen in einem Journal mit Peer-Review publiziert sein und eine Mindestzahl an Studienteilnehmern wird gefordert</p> <p>Datenextraktion/-dokumentation:</p> <p>Keine näheren Angaben zum Vorgehen und zur Dokumentation der Studiencharakteristika als auch des Ausschlusses von Studien</p> <p>Quantitative Datensynthese/ Meta-Analyse:</p> <p>Statistical analysis of the data involved calculating the standard deviational ellipse (SDE) for each treatment group using R (Package aspace, version 3.0, 2011; http://cran.r-project.org/web/packages/aspace/index.html). The SDE was centred on the weighted mean for all the data points in the treatment group. The ellipse generated represents 1 SD about the</p>

		weighted mean where data points were weighted by the natural logarithm of the number of patients in the study. A minimum of four data points was required in order to calculate an SDE.
7	Ergebnisse	<p>Ergebnisse der Literatursuche:</p> <p>A total of 848 of the batch of over 18 000 published abstracts were initially identified as treatment-related papers. The percentage of papers by treatment modality meeting PCRS criteria was as follows: high intensity focused ultrasound 1/30 (3%); robotic radical prostatectomy 3/59 (5%); radical prostatectomy 24/260 (9%); proton therapy 2/13 (15%); cryotherapy 5/31 (16%); EBRT 39/222 (18%); and brachytherapy 66/213 (31%). The total number of patients for each treatment type is shown in Table 3 . In total, the studies analysed reported on 52 087 patients. (see also Table 3, Number of patients in each treatment group and according to risk group category)</p> <p>Ergebnisse Outcome (biochemical-free (prostate-specific antigen/PSA)-free progression:</p> <p>Outcome from the first analysis is shown in Figure 1 – 3 and represents the PSA progression-free survival outcomes by treatment modality for low-, intermediate and high-risk groups [4 – 69] . In low-risk patients, higher average PSA progression free survival was reported for brachytherapy than for RP or EBRT. There was limited reporting with the other therapies although some of the individual studies showed comparable outcomes to RP and EBRT. In intermediate-risk patients, higher average progression-free survival was reported for brachytherapy (permanent seeds and high dose rate) approaches than for RP or EBRT. For high-risk patients combination regimens of androgen deprivation therapy, EBRT and brachytherapy had higher progression-free survival than surgery, EBRT or brachytherapy alone.</p>
8	Ökonomische Evaluation	Keine ökonomische Evaluation
8.1	Methodik der ökonomischen Evaluation	entfällt
8.2	Ergebnisse der ökonomischen Evaluation	entfällt
9	Fazit der Autoren	<p>A statistical analysis (standard deviational ellipse) of the study outcomes suggested that, in terms of biochemicalfree progression, brachytherapy provides superior outcome in patients with low-risk disease. For intermediate-risk disease, the combination of EBRT and brachytherapy appears equivalent to brachytherapy alone. For high-risk patients, combination therapies involving EBRT and brachytherapy plus or minus androgen deprivation therapy appear superior to more localized treatments such as seed implant alone, surgery alone or EBRT. It is anticipated that the study will assist physicians and patients in selecting treatment for men with newly diagnosed prostate cancer.</p> <p>This is the first large scale comprehensive review of the literature comparing risk stratified patients by treatment option and with long-</p>

		term follow-up. The results of the studies are weighted, respecting the impact of larger studies on overall results. The study identified a lack of uniformity in reporting results amongst institutions and centres.
10	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um systematisches Review zum Vergleich der Behandlungsoptionen von risikostratifizierten Prostatakrebspatienten in Bezug auf die biochemische PSA-freie Progression im Langzeit-Follow-Up. Dabei zeigt sich die Brachytherapie bei Niedrigrisiko überlegen, bei Intermediärrisiko gegenüber der Kombination mit EBRT äquivalent und bei Hochrisiko in Kombination mit EBRT und mit oder ohne Androgendeprivation überlegen gegenüber eher lokalisierten Therapien. Das systematische Review zeigte eine umfangreiche, transparente Literaturrecherche und Meta-Analyse auf. Die Qualitätsbewertung und Datendokumentation sind allerdings nicht näher beschrieben, so dass die Aussagekraft hinsichtlich der zugrundeliegenden Daten aus den Originalstudien schwer einzuordnen ist. Das Review schließt Studien bis Evidenzstufe II ein und ergänzt den Erkenntnisstand zum Nutzen der Brachytherapie. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Herbert, C. et al Outcomes following iodine-125 brachytherapy in patients with Gleason 7, intermediate risk prostate cancer: A population-based cohort study Radiotherapy and Oncology 103 (2012) 228–232 Peer review Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Study from the Department of Radiation Oncology, and Surveillance and Outcomes Unit, BC Cancer Agency, Vancouver, Canada Conflict of interest The authors declare no conflicts of interest in connection with this work.
5	Indikation	Gleason 7 prostate cancer
6	Fragestellung Zielsetzung	To evaluate outcome in patients with Gleason 7 prostate cancer treated with iodine-125 brachytherapy at the British Columbia Can-

		cer Agency.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Between 20/07/98 and 07/02/06, 1547 consecutive patients underwent interstitial low dose rate prostate brachytherapy with ¹²⁵ Iodine at the British Columbia Cancer Agency (BCCA); 47 of these men were enrolled in a phase III randomised control trial and were excluded leaving 1500 for analysis. From the start of our programme until February 2005, all patients with Gleason 7 or initial PSA (iPSA) >10 ng/mL were required to have 3 months neoadjuvant and 3 months adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) by protocol; after that date the use of ADT became optional in Gleason 7 patients. In addition, patients with Gleason 4 + 3 disease were initially ineligible for brachytherapy with the first implant in this patient population performed December 4, 2001. The cut-off date for the study allowed a minimum 48 month interval between implant date and the time of analysis. All externally reported pathology specimens were centrally reviewed prior to treatment.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	The study had power to detect a 7% difference between the 3 + 4 and 4 + 3 groups
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	From this population-based cohort, 439 patients were identified with Gleason 7 disease, 362 (82%) with primary pattern 3 and 77 (18%) with primary pattern 4 disease.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Primary pattern 3 and 4 patients were well matched with no significant differences between them (see Table 1).
Intervention		
11	Prüfintervention	Interstitial low dose rate prostate brachytherapy with ¹²⁵ Iodine
12	Vergleichsintervention	-
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Gleason 3 + 4 versus 4 + 3 using the Phoenix definition of biochemical recurrence; Gleason ≤ 6 versus Gleason 7
14	Studiendesign	-
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum
16	Randomisierung	Nicht anwendbar, kein RCT
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht anwendbar, kein RCT
18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	The date of brachytherapy implant was considered day 0 for follow-up. Patients were assessed in clinic at 6 weeks post-implant and then every 6 months for 2–3 years, and then annually. PSA and testosterone measurements were done every 6 months. Laboratory values, physical examination and toxicity were recorded and entered prospectively into a secure electronic database. Median follow-up was 60 months (range 1–141) for the whole cohort and 56 months (range 1–131) for the patients with Gleason 7 dis-

		ease. Median follow-up was 57 months (range 1–131) for the 3 + 4 patients and 50 months (range 1–98) for the 4 + 3 patients.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Data were analysed for overall survival and biochemical relapse as defined by the Phoenix definition (an increase in PSA level by 2 ng/mL or greater more than nadir)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	Median follow-up was 60 months. Estimated 5 year bNED was 97% for patients with Gleason score \leq 6 and 94% for patients with Gleason 7 disease ($p = 0.037$). Estimated bNED was 95% and 94% for 3 + 4 and 4 + 3, respectively ($p = 0.791$). There was no difference in bNED between implants achieving $D90 \geq$ versus $<$ the median value (150.5 Gy) or \geq versus $<$ 140 Gy. Patient outcomes for the Gleason 7 group are shown in Table 2. Biochemical relapse occurred in 23 according to the Phoenix definition. Metastatic disease is present in nine, local recurrence (clinical or biopsy proven) has been documented in three, and three men with recurrent disease have died.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	-
24	Fazit der Autoren	„I-125 brachytherapy with 6 months of ADT demonstrates excellent bNED rates in Gleason 7 disease. We found no evidence of a difference between patients with Gleason 3 + 4 versus 4 + 3 disease.“
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine Therapiestudie mit Vorher-Nach-Vergleich zur „biochemical no evidence of disease“ (bNED) bei Prostatapatienten, die mit Brachytherapie behandelt wurden. Es wurde dabei auch der Vergleich zwischen Gleason 3 + 4 versus 4 + 3 vorgenommen, wobei sich insgesamt sehr gute Ergebnisse zeigten. Zwischen Gleason 3 + 4 versus 4 + 3 fand sich kein Unterschied. Sie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.

	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Pardo, Y. et al Quality-of-Life Impact of Primary Treatments for Localized Prostate Cancer in Patients Without Hormonal Treatment J Clin Oncol 28 (2010) Peer review Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	Multizentrische Studie in Spanien The author(s) indicated no potential conflicts of interest.

5	Indikation	Localized prostate cancer
6	Fragestellung Zielsetzung	Our objective was to compare the quality of life (QoL) impact of the three most common primary treatments on patients who were not receiving adjuvant hormonal treatment.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Consecutive outpatients from 10 Spanish hospitals were enrolled from April 2003 to March 2005. Inclusion criteria were stages T1 or T223 and no previous transurethral prostate resection. For the purpose of this analysis, patients who received neoadjuvant or adjuvant hormonal therapy were excluded. Decisions on treatment options were made jointly by patients and physicians.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	N=435 (A total of 179 patients were excluded as a result of having received hormone treatment, resulting in a final sample of 435 patients.) Power-Kalkulationen werden nicht berichtet.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Brachytherapy (n=185, 3-Jahres-Follow-Up: n=155, Response: 83,8%) Radical prostatectomy (n=123, 3-Jahres-Follow-Up: n=109, Response: 88,6%) External-beam radiotherapy (n=127, 3-Jahres-Follow-Up: n=100, Response: 78,7%)
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	There were statistically significant differences by treatment group at baseline for age, PSA, T stage, risk group, and prostate volume. Those receiving radical prostatectomy tended to be younger, whereas the lowest values for PSA, T stage, risk group, and prostate volume were seen in the prostate brachytherapy group. However, pretreatment QoL scores were similar among treatment groups. Berücksichtigung der Baseline-Unterschiede in multivariaten Analyse-Methoden (Differences between groups were tested by analysis of variance. Distribution of outcome at 3 years was examined by stratifying according to baseline status. Generalized estimating equation models were constructed to assess the effect of treatment over time.)
Intervention		
11	Prüfintervention	In the brachytherapy group, participants received 125I, and the prescription dose was 144 Gy to the reference isodose (100%) according to the Task Group 43 (TG-T43). ²⁴ The median dose of D90 and V100% was 158 Gy and 93%, respectively.
12	Vergleichsintervention	The surgery group underwent radical retropubic prostatectomy, and the nerve-sparing technique was used at the surgeon's discretion.
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	External-beam radiation was 3D conformal. Treatment was delivered with 1.8 Gy to 2.0 Gy daily fractions to a mean dose of 73.7Gy (standard deviation [SD] 5.0) to the prostate planning target volume.
14	Studiendesign	3 Behandlungsarme, parallel
15	Zahl der Zentren	10 spanische Zentren; Interventionen wie unter Punkt 11-13 beschrieben, kein Hinweis auf Unterschiede zwischen den Kranken-

		hausbehandlungen, so dass von Vergleichbarkeit auszugehen ist.
16	Randomisierung	Nicht anwendbar; Kohortenstudie
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht anwendbar; Kohortenstudie
18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	Baseline (vor Behandlung) und 1, 3, 6, 12, 24, 36 Monate (nach Behandlung)
20	Erhebung der primären Zielkriterien	QoL was assessed before and after treatment with the Short Form-36 and the Expanded Prostate Cancer Index Composite. Verblindung der Outcome-Messung wird nicht explizit angeführt, aber zu den Follow-Up-Zeitpunkten zentral per Telefoninterview erfasst.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	Compared with the brachytherapy group, the prostatectomy group showed greater deterioration on urinary incontinence and sexual scores but better urinary irritative-obstructive results (-18.22, -13.19, and +6.38, respectively, at 3 years; $P < .001$). In patients with urinary irritative-obstructive symptoms at baseline, improvement was observed in 64% of those treated with nerve-sparing radical prostatectomy. Higher bowel worsening (-2.87, $P = .04$) was observed in the external radiotherapy group, with 20% of patients reporting bowel symptoms.
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Punkt 22
24	Fazit der Autoren	„Radical prostatectomy caused urinary incontinence and sexual dysfunction but improved preexisting urinary irritative-obstructive symptoms. External radiotherapy and brachytherapy caused urinary irritative-obstructive adverse effects and some sexual dysfunction. External radiotherapy also caused bowel adverse effects. Relevant differences between treatment groups persisted for up to 3 years of follow-up, although the difference in sexual adverse effects between brachytherapy and prostatectomy tended to decline over long-term follow-up. These results provide valuable information for clinical decision making.“
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, welche die Brachytherapie bei Prostatakrebepatienten mit Prostatektomie und externer Radiotherapie vergleicht. Dabei werden auf zweithöchsten Evidenzniveau Aussagen zur Lebensqualität generiert: Die Brachytherapie zeigte bessere Ergebnisse hinsichtlich Inkontinenz und sexueller Dysfunktion als die Prostatektomiegruppe, aber schlechtere hinsichtlich irritativ-obstruktiver Harntraktfunktionen; Die Gruppe mit externer Radiotherapie hingegen wies stärkere Darmbeschwerden auf. Als methodische Schwäche der Studie ist z.B. der Follow-Up-Verlust von über 20% nach 3 Jahren in der Brachytherapiegruppe (Response nur 78,7%) anzuführen. Wenngleich die Verblindung der Outcome-Messung nicht explizit angeführt wurde, so ist bei zentraler telefonischer Erfassung der Le-

		<p>bensqualität von Unabhängigkeit der Messung auszugehen. Die Studie ergänzt den Erkenntnisstand zum Nutzen der Brachytherapie auf Evidenzstufe II. Sie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.</p>
--	--	--

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Pickles, T. et al Comparative 5-year outcomes of brachytherapy and surgery for prostate cancer Brachytherapy 10 (2011) 9-14 Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe und mit Vergleichen aus teilweise nicht gleichen Zeitfenstern
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudie
4	Bezugsrahmen	<p>Study from the BCCA PB Program, Vancouver Clinic, British Columbia Cancer Agency, Canada and the Department of Quantitative Health Sciences, Cleveland Clinic, Cleveland, OH</p> <p>Keine Aussage zu potentiellen Interessenkonflikten</p>
5	Indikation	Low- and intermediate-risk prostate cancer
6	Fragestellung Zielsetzung	To compare the predicted outcome by radical retropubic prostatectomy (RRP) of patients actually treated with prostate brachytherapy (PB) for low- and intermediate-risk prostate cancer, using a surgical nomogram.
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Consecutive patients treated with PB at the British Columbia Cancer Agency from the first implant on July 20, 1998 to February 1, 2005 were eligible, so as to give a potential minimum followup of 4 years at data closeout in February 2009. Patients treated with surgery, who comprise the nomogram data were treated between 1987 and 2003. Eligibility for PB was defined as men with low-risk disease (defined as pretreatment PSA <10 ng/mL, Gleason score [GS] <6, and clinical stage <T2b) and a "low-tier" group of intermediate-risk disease (defined as clinical stage <T2c and either PSA of 10e15 ng/mL with GS <6 or GS of 7 with PSA <10 ng/mL). Rarely (<3%), patients outside these guidelines were also treated. Patients with intermediate-risk disease and those with low-risk cancer with a prostate volume >40 cm³ in the first year of the program and 50 cm³ thereafter were treated with 3 months of neoadjuvant and 3 months of concurrent androgen deprivation therapy (ADT), comprising a luteinizing hormone releasing hormone agonist with 1 month of antiandrogen.</p>

		Power-Kalkulationen werden nicht berichtet.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	N=1254
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Alle Patienten wurden entsprechend der Selektionskriterien eingeschlossen und ausgewertet. Eine differenzierte Darstellung der Vergleichsgruppen und ihrer jeweiligen Anzahl fehlt.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Siehe Punkt 9. Die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen ist nicht abgebildet; nomogrammbasierter Vergleich.
Intervention		
11	Prüfintervention	Prostate brachytherapy (PB)
12	Vergleichsintervention	Radical retropubic prostatectomy (RRP)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	Zwei Behandlungsarme, parallel
15	Zahl der Zentren	Ein Zentrum.
16	Randomisierung	Nicht anwendbar, kein RCT
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht anwendbar, kein RCT
18	Verblindung der Behandlung	nein
19	Beobachtungsdauer	The median followup is 56 months.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Biochemical relapse was defined as a rising PSA of at least 0.4 ng/mL or secondary intervention, whichever came first. This definition of biochemical relapse was used as the primary endpoint as it matched that of the comparator nomogram. Patients whose PSA “bounced” above the relapse threshold, but then declined spontaneously to <0.4 ng/mL (i.e., without any intervention) were classified as nonfailing.</p> <p>The following data elements were required by the nomogram: PSA, stage, Gleason sum, year of treatment, use of ADT, and brachytherapist experience</p> <p>Prognostic features of each patient and brachytherapist experience were entered into a nomogram of surgical outcomes that incorporates surgeon experience. The definition of failure was a rising prostate specific antigen (PSA) 0.4 ng/mL or secondary intervention. Comparisons of actual PB outcome vs. predicted surgical outcome were compared using the log-rank test.</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	A secondary analysis using the Phoenix (nadir \geq 2) definition was also undertaken
22	Ergebnisse	One thousand two hundred fifty-four patients were treated in this era, and all are included for analysis. The median followup is 56 months. Forty-six percent have stage T1, and 54% have stage T2

		<p>cancer. Twenty-five percent have Gleason 7 disease, and the median PSA is 6.3 ng/mL (range, 0.3e19.6 ng/mL). Fifty-eight percent have low-risk disease, and 41% have intermediate-risk disease. Androgen deprivation therapy was used for 6 months in 92% of intermediate-risk and 46% of low-risk cases. The median PSA at last followup is 0.06 ng/mL.</p> <p>Five-year biochemical no evidence of disease rate with PB is 90.6%, and that predicted with RRP is 86.8%, p=0.003.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe unter Punkt 22.
24	Fazit der Autoren	Excellent PB outcomes are observed that exceed that predicted from the use of RRP.
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine vergleichende Kohortenstudie mit 1254 Patienten mit Prostatakrebs von niedrigem bis mittlerem Risiko, die mit Brachytherapie (PB) behandelt und nomogrammbasiert mit den Outcomes von Prostatektomiepatienten (RRP) verglichen werden. Die „no evidence of disease rate“ liegt für PB bei 90.6% und die vorhergesagte für RRP beläuft sich auf 86.8%, p=.003. Es handelt sich um prospektiv erhobene Registerdaten. Methodische Schwächen äußern sich z.B. darin, dass die Interventionen nicht detailliert beschrieben werden und die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen nicht detailliert nachvollzogen werden kann (z.B. Unterschiede in Bezug auf das Alter). Die Studie ergänzt den Erkenntnisstand zum Nutzen der Brachytherapie auf Evidenzlevel II. Sie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, ergeben sich aus dieser Studie keine neuen Erkenntnisse, welche eine Änderung der Position 2 erforderlich macht.</p>

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Roeloffzen, E. M. A. et al Health-related Quality of life up to six years after ¹²⁵I Brachytherapy for early-stage prostate cancer Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 76, No. 4, pp. 1054–1060, 2010 Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds wird nicht genannt
2	Studientyp	<p>Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe Fallserie</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrens-	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien

	ordnung																																															
4	Bezugsrahmen	<p>Departments of Radiation Oncology and yUrology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands</p> <p>Department of Radiation Oncology, M. D. Anderson Medical Center, Houston, TX</p> <p>Conflict of interest: none.</p>																																														
5	Indikation	Lokalisiertes Prostatakarzinom																																														
6	Fragestellung Zielsetzung	Prospektive Untersuchung der langfristigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) von Patienten 6 Jahre nach einer ¹²⁵ I Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom.																																														
Population																																																
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Table 1. Patient characteristics (n = 127)</th> </tr> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age at implantation (y)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>50-78</td> </tr> <tr> <td>Tumor stage (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> T1b</td> <td>1 (0.8)</td> </tr> <tr> <td> T1c</td> <td>82 (65)</td> </tr> <tr> <td> T2a</td> <td>43 (34)</td> </tr> <tr> <td> T2b</td> <td>1 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>Gleason sum-score (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 2-6</td> <td>55 (43)</td> </tr> <tr> <td> 7</td> <td>72 (57)</td> </tr> <tr> <td>Pretreatment PSA (ng/mL)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Mean</td> <td>10.1</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td>1.7-38</td> </tr> <tr> <td>Pretreatment TURP (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>2 (2)</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>125 (98)</td> </tr> <tr> <td>Neoadjuvant hormonal therapy (n)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>28 (22)</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>99 (78)</td> </tr> <tr> <td>Mean pretreatment prostate volume (cm³)</td> <td>37.8 ± 11.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbreviations:</i> PSA = prostate-specific antigen; TURP = transurethral resection of prostate. Data in parentheses are percentages.</p> <p>(Tabelle entstammt der Publikation)</p> <p>Eine explizite Erwähnung von Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt nicht.</p>	Table 1. Patient characteristics (n = 127)		Characteristic	Value	Age at implantation (y)		Mean	65	Range	50-78	Tumor stage (n)		T1b	1 (0.8)	T1c	82 (65)	T2a	43 (34)	T2b	1 (0.8)	Gleason sum-score (n)		2-6	55 (43)	7	72 (57)	Pretreatment PSA (ng/mL)		Mean	10.1	Range	1.7-38	Pretreatment TURP (n)		Yes	2 (2)	No	125 (98)	Neoadjuvant hormonal therapy (n)		Yes	28 (22)	No	99 (78)	Mean pretreatment prostate volume (cm ³)	37.8 ± 11.4
Table 1. Patient characteristics (n = 127)																																																
Characteristic	Value																																															
Age at implantation (y)																																																
Mean	65																																															
Range	50-78																																															
Tumor stage (n)																																																
T1b	1 (0.8)																																															
T1c	82 (65)																																															
T2a	43 (34)																																															
T2b	1 (0.8)																																															
Gleason sum-score (n)																																																
2-6	55 (43)																																															
7	72 (57)																																															
Pretreatment PSA (ng/mL)																																																
Mean	10.1																																															
Range	1.7-38																																															
Pretreatment TURP (n)																																																
Yes	2 (2)																																															
No	125 (98)																																															
Neoadjuvant hormonal therapy (n)																																																
Yes	28 (22)																																															
No	99 (78)																																															
Mean pretreatment prostate volume (cm ³)	37.8 ± 11.4																																															
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	127 Patienten; über eine Fallzahlplanung wird nicht berichtet																																														
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>127 Patienten</p> <p>Bei der Erhebung 6 Jahre nach der Therapie konnten 102 Patienten einbezogen werden. Von den übrigen 25 Patienten waren 15 verstorben, 3 verweigerten die Erhebung und 7 waren aus ungenannten Gründen nicht verfügbar.</p>																																														
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt																																														
Intervention																																																
11	Prüfintervention	¹²⁵ I Brachytherapie																																														
12	Vergleichsintervention	entfällt																																														

13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	einarmig
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein
19	Beobachtungsdauer	6 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) mithilfe folgender Befragungsinstrumente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RAND-36 generic health survey - Cancer-specific European Organization for Research and Treatment of Cancer core questionnaire (EORTC QLQ-C30) - Tumor-specific EORTC prostate cancer module (EORTC QLQ-PR25) <p>Die Erhebung erfolgte vor der Behandlung sowie 1 Monat, 6 Monate, 1 Jahr und 6 Jahre nach der Behandlung.</p> <p>Veränderungen wurden dann als klinisch relevant angesehen, wenn der Unterschied ≥ 10 Punkte betrug.</p>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	<p>Im Ergebnisteil der Publikation sind die ermittelten Werte zu den einzelnen Variablen der Befragungsinstrumente und bezogen auf die Erhebungszeitpunkte detailliert in einer Tabelle dargestellt.</p> <p>Im Abstract werden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst: Overall, the HRQOL at 6 years after ^{125}I prostate brachytherapy did not significantly differ from baseline.</p> <p>Although a statistically significant deterioration in HRQOL at 6 years was seen for urinary symptoms, bowel symptoms, pain, physical functioning, and sexual activity ($p < .01$), most changes were not clinically relevant.</p> <p>A statistically significant improvement at 6 years was seen for mental health, emotional functioning, and insomnia ($p < .01$).</p> <p>The only clinically relevant changes were seen for emotional functioning and sexual activity.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Eine spezifische Darstellung unerwünschter Therapiewirkungen abseits der in den Erhebungen enthaltenen Aspekte erfolgt nicht.
24	Fazit der Autoren	This is the first study presenting prospective HRQOL data up to 6 years after ^{125}I prostate brachytherapy. HRQOL scores returned to

		approximately baseline values at 1 year and remained stable up to 6 years after treatment. ¹²⁵ I prostate brachytherapy did not adversely affect patients' long-termHRQOL.
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine Fallserie, bei der die gesundheitsbezogene Lebensqualität bis 6 Jahre nach einer Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom mithilfe dreier Instrumente erhoben wird. Für den Großteil der untersuchten Variablen wird berichtet, dass sich nach 6 Jahren kein als klinisch relevant eingestuftes Unterschied (≥ 10 Punkte) im Vergleich zu vor der Behandlung findet. Dieser ergab sich lediglich bei der Variable „Sexual activity“ mit einer Verringerung der mittleren Punktzahl und bei „Emotional functioning“ mit einer Erhöhung der mittleren Punktzahl. Die Studie besitzt eine Reihe von methodischen Schwächen (z. B. Unklarheiten zur Patientenauswahl, Berichts- und Darstellungsmängel), die die Aussagekraft der Studie einschränken. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, liefert diese Studie keine Erkenntnisse, die eine Änderung der Bewertung gemäß Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Shah, C. et al Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer Brachytherapy - (2012) („Article in Press“)- Peer review Ja
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds werden nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe einschließlich ökonomischer Auswertungen
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Department of Radiation Oncology, Oakland University William Beaumont Hospital, Royal Oak, MI Conflicts of interest: None
5	Indikation	Low and intermediate prostate cancer
6	Fragestellung Zielsetzung	Evaluation der Cost-effectiveness und der Outcomes der low-dose-rate (LDR)- und high-dose-rate (HDR)- Brachytherapie im Vergleich zur Intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) bei Patienten mit low/intermediate Risk Prostatakarzinom
Population		
7	Studienpopulation;	Einschlusskriterien:

	relevante Ein- und Ausschlusskriterien	PSA \leq 20 ng/ml Gleason Score \leq 7 Klinisches Stadium \leq T2b
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	1328 Patienten, keine Erwähnung einer Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	1328 Patienten
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	LDR-Brachytherapie: 207 Patienten HDR-Brachytherapie: 252 Patienten IMRT-Strahlentherapie: 869 Patienten Tabellarische Darstellung von Charakteristika der Behandlungsgruppen, dabei signifikante Unterschiede in Bezug auf Alter, PSA, Gleason Score, Hormontherapie, T-Stadium, PSA nadir und Follow-up-Zeitraum
Intervention		
11	Prüfintervention	LDR-Brachytherapie
12	Vergleichsintervention	HDR-Brachytherapie IMRT-Strahlentherapie
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
14	Studiendesign	3
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	Nein
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein
19	Beobachtungsdauer	Median in Jahren: LDR-Brachytherapie: 6.0 HDR-Brachytherapie: 4.8 IMRT-Strahlentherapie: 6.0
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Biochemische Kontrolle/Versagen , Krankheitspezifisches Überleben Gesamtüberleben Daneben wurden aufgrund einer Reihe von Annahmen die Kosten der 3 Therapieoptionen errechnet. Dabei wurde u. a. auf die Medicare Ambulatory Payment Classification und die „physician fee screen reimbursement rates“ zurückgegriffen.

21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine																																																																																																						
22	Ergebnisse	<p>Table 4 Five-year clinical outcomes</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clinical outcomes</th> <th>All patients (%)</th> <th>LDR (%)</th> <th>HDR (4 fractions, %)</th> <th>IMRT (%)</th> <th>p-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">All patients (n = 1436)</td> </tr> <tr> <td>Biochemical control</td> <td>90.2</td> <td>86.9</td> <td>87.4</td> <td>91.7</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>Cause-specific survival</td> <td>99.8</td> <td>99.5</td> <td>100</td> <td>99.7</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>Overall survival</td> <td>89.3</td> <td>89.5</td> <td>98.0</td> <td>87.2</td> <td><0.001*</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Low-risk patients</td> </tr> <tr> <td>Biochemical control</td> <td>92.2</td> <td>86.6</td> <td>90.5</td> <td>96.4</td> <td>0.006*</td> </tr> <tr> <td>Cause-specific survival</td> <td>99.9</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td>Overall survival</td> <td>92.3</td> <td>87.9</td> <td>98.0</td> <td>92.1</td> <td>0.003*</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Intermediate-risk patients</td> </tr> <tr> <td>Biochemical control</td> <td>86.8</td> <td>89.4</td> <td>75.2</td> <td>87.5</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td>Cause-specific survival</td> <td>99.6</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>99.5</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td>Overall survival</td> <td>84.8</td> <td>100</td> <td>98.0</td> <td>82.3</td> <td>0.03*</td> </tr> </tbody> </table> <p>LDR = low-dose-rate; HDR = high-dose-rate; IMRT = intensity-modulated radiation therapy. * Statistically significant.</p> <p>Table 5 Reimbursement and costs by treatment modality</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment modality</th> <th>Medicare facility reimbursement (in \$)</th> <th>Medicare professional reimbursement (in \$)</th> <th>Hormonal therapy costs (in \$)*</th> <th>Total reimbursement (in \$)</th> <th>Institutional costs (in \$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDR</td> <td>5,767</td> <td>2,420</td> <td>1,751</td> <td>9,938</td> <td>2,395</td> </tr> <tr> <td>HDR</td> <td>12,240</td> <td>4,245</td> <td>1,029</td> <td>17,514</td> <td>5,467</td> </tr> <tr> <td>IMRT</td> <td>24,596</td> <td>4,374</td> <td>386</td> <td>29,356</td> <td>23,665</td> </tr> </tbody> </table> <p>LDR = low-dose-rate; HDR = high-dose-rate; IMRT = intensity-modulated radiation therapy. * Cost calculated by multiplying yearly cost derived from Snyder et al. (11) and percentage of patients receiving hormonal therapy.</p> <p>(Die beiden Tabellen entstammen der Publikation)</p> <p>Im Abstract werden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst: Overall, no differences in 5-year biochemical control (BC) or cause-specific survival were noted among treatment modalities.</p> <p>The calculated reimbursement for LDR brachytherapy, HDR brachytherapy with four fractions, and IMRT was \$9,938; \$17,514; and \$29,356, respectively. HDR and LDR brachytherapy were statistically less costly to Medicare and the institution than IMRT (p<0.001), and LDR brachytherapy was less costly than HDR brachytherapy (p=0.01 and p<0.001). Incremental cost-effectiveness ratios for cost to Medicare for BC with IMRT were \$4045 and \$2754 per percent of BC for LDR and HDR brachytherapy, respectively. Incremental cost-effectiveness ratio using institutional cost comparing IMRT with LDR and HDR brachytherapy was \$4962 and \$4824 per 1% improvement in BC.</p>	Clinical outcomes	All patients (%)	LDR (%)	HDR (4 fractions, %)	IMRT (%)	p-Value	All patients (n = 1436)						Biochemical control	90.2	86.9	87.4	91.7	0.11	Cause-specific survival	99.8	99.5	100	99.7	0.69	Overall survival	89.3	89.5	98.0	87.2	<0.001*	Low-risk patients						Biochemical control	92.2	86.6	90.5	96.4	0.006*	Cause-specific survival	99.9	100	100	100	0.74	Overall survival	92.3	87.9	98.0	92.1	0.003*	Intermediate-risk patients						Biochemical control	86.8	89.4	75.2	87.5	0.17	Cause-specific survival	99.6	100	100	99.5	0.83	Overall survival	84.8	100	98.0	82.3	0.03*	Treatment modality	Medicare facility reimbursement (in \$)	Medicare professional reimbursement (in \$)	Hormonal therapy costs (in \$)*	Total reimbursement (in \$)	Institutional costs (in \$)	LDR	5,767	2,420	1,751	9,938	2,395	HDR	12,240	4,245	1,029	17,514	5,467	IMRT	24,596	4,374	386	29,356	23,665
Clinical outcomes	All patients (%)	LDR (%)	HDR (4 fractions, %)	IMRT (%)	p-Value																																																																																																			
All patients (n = 1436)																																																																																																								
Biochemical control	90.2	86.9	87.4	91.7	0.11																																																																																																			
Cause-specific survival	99.8	99.5	100	99.7	0.69																																																																																																			
Overall survival	89.3	89.5	98.0	87.2	<0.001*																																																																																																			
Low-risk patients																																																																																																								
Biochemical control	92.2	86.6	90.5	96.4	0.006*																																																																																																			
Cause-specific survival	99.9	100	100	100	0.74																																																																																																			
Overall survival	92.3	87.9	98.0	92.1	0.003*																																																																																																			
Intermediate-risk patients																																																																																																								
Biochemical control	86.8	89.4	75.2	87.5	0.17																																																																																																			
Cause-specific survival	99.6	100	100	99.5	0.83																																																																																																			
Overall survival	84.8	100	98.0	82.3	0.03*																																																																																																			
Treatment modality	Medicare facility reimbursement (in \$)	Medicare professional reimbursement (in \$)	Hormonal therapy costs (in \$)*	Total reimbursement (in \$)	Institutional costs (in \$)																																																																																																			
LDR	5,767	2,420	1,751	9,938	2,395																																																																																																			
HDR	12,240	4,245	1,029	17,514	5,467																																																																																																			
IMRT	24,596	4,374	386	29,356	23,665																																																																																																			
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Es finden sich keine spezifischen Angaben – im Rahmen der ökonomischen Annahmen wird auf eine frühere Publikation verwiesen, in der sich vergleichbare Raten an in Bezug auf akute und chronische Nebenwirkungen der Therapiemodalitäten gezeigt hätten.																																																																																																						
24	Fazit der Autoren	In this study of patients with low and intermediate risk of prostate cancer, comparable outcomes at 5 years were noted between modalities with increased costs associated with IMRT.																																																																																																						
25	Abschließende	In dieser vergleichenden Studie werden die Outcomes (Biochemische Kontrolle/Versagen, Krankheitspezifisches Überleben, Gesamt-																																																																																																						

	Bewertung	überleben) der Therapieoptionen LDR-Brachytherapie, HDR-Brachytherapie und IMRT-Strahlentherapie bei Patienten mit low/intermediate Risk Prostatakarzinom untersucht und die costeffectiveness ermittelt. Es wird über vergleichbare Outcomes der drei Therapieoptionen berichtet und es werden Kostenvorteile für die Brachytherapieverfahren beschrieben. Die Studie besitzt methodische Schwächen (z. B. Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen, Berichtsmängel). Die ökonomischen Analysen orientieren sich eng an amerikanischen Verhältnissen. Die Aussagekraft der Studie ist insofern sehr eingeschränkt. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, liefert diese Studie keine Erkenntnisse, die eine Änderung der Bewertung gemäß Position 2 erforderlich macht.
--	------------------	---

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Sylvester, J. E. et al Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I ¹²⁵ prostate Brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Oct 1;81(2):376-81 Peer review Ja
1a	Hersteller	Seed-Hersteller wird in dieser Studie nicht genannt (bezüglich der Technik wird auf andere Studien verwiesen)
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Lakewood Ranch Oncology, Lakewood Ranch, FL Prostate Cancer Treatment Center, Seattle, WA University California, Irvine, CA Ohio University Eastern, St. Clairsville, OH Schiffler Cancer Center and Wheeling Jesuit University, Wheeling, WV Conflict of interest: John Sylvester and Peter Grimm are consultants for Oncura.
5	Indikation	Lokalisiertes Prostatakarzinom
6	Fragestellung Zielsetzung	Untersuchung zum 15-Jahres Überleben (biochemisch rezidivfreies Überleben, krankheitspezifisches Überleben und Gesamtüberleben) nach I ¹²⁵ Brachytherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und	Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom

	Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht explizit benannt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	215 konsekutiv behandelte Patienten
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	173 eingeschlossene Patienten (mindestens 3.6 Jahre Follow-up) Gründe für Beendigung des Follow up waren: biochemical failure, death of any cause initiation of androgen ablation therapy for any reason when patient was lost to follow-up
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	I ¹²⁵ Brachytherapie
12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	einarmig
15	Zahl der Zentren	Nicht explizit angegeben, wahrscheinlich 1
16	Randomisierung	keine
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein
19	Beobachtungsdauer	Die Interventionen erfolgten zwischen Januar 1988 und Dezember 1992; Ein Follow up wurde bis 2007 ermöglicht.
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Biochemisch rezidivfreies Überleben (BRFS), Krankheitspezifisches Überleben (CSS) Gesamtüberleben (OS)
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	keine
22	Ergebnisse	Im Abstract werden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst: Fifteen-year BRFS for the entire cohort was 80.4%. BRFS by D'Amico risk group classification cohort analysis was 85.9%, 79.9%, and 62.2% for low, intermediate, and high-risk patients, respectively. Follow-up ranged from 3.6 to 18.4 years; median follow-up was 15.4 years for biochemically free of disease patients. Overall median follow-up was 11.7 years.

		<p>The median time to BF in those who failed was 5.1 years. CSS was 84%. OS was 37.1%.</p> <p>Average age at time of treatment was 70 years.</p> <p>There was no significant difference in BRFS between low and intermediate risk groups.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	<p>There were no treatment-related deaths, cerebral vascular events, deep venous thromboses, sepsis, cardiopulmonary events, or other serious perioperative complications.</p>
24	Fazit der Autoren	<p>¹²⁵I monotherapy results in excellent 15-year BRFS and CSS, especially when taking into account the era of treatment effect.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Es handelt sich um eine Fallserie von 173 in die Auswertung eingeflossenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die im Zeitraum von 1988 bis 1992 mit einer Brachytherapie behandelt wurden. Das Follow up der Patienten betrug im Median 15.4 Jahre und es wurde nach biochemisch rezidivfreiem Überleben, krankheitspezifischem Überleben und Gesamtüberleben hin ausgewertet. Neben methodischen Schwächen (Änderungen im Dosierungsschema, Berichtsmängel) sorgen zwischenzeitliche Weiterentwicklungen in der Diagnostik (Gleason-Score) und den dosimetrischen Möglichkeiten, dass die Ergebnisse dieser Studie deutlichen Einschränkungen in ihrer Aussagekraft unterlegen sind. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, liefert diese Studie keine Erkenntnisse, die eine Änderung der Bewertung gemäß Position 2 erforderlich macht.</p>

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Taira, A. V. et al</p> <p>Prognostic Importance of Small Prostate Size in Men Receiving Definitive Prostate Brachytherapy</p> <p>Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Oct 1;84(2):396-401</p> <p>Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	<p>Hersteller der Seeds nicht genannt</p>
2	Studientyp	<p>Fallserie</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Western Radiation Oncology, Mountain View, California</p> <p>Schiffler Cancer Center, Wheeling Jesuit University, Wheeling, West Virginia</p> <p>Department of Pathology, Wheeling Hospital, Wheeling, West Virginia</p>

		Puget Sound Healthcare Corporation, Group Health Cooperative, University of Washington, Seattle, Washington Conflict of interest: none.
5	Indikation	Prostatakarzinom
6	Fragestellung Zielsetzung	Bedeutung einer kleinen Prostata für die Prognose bei Patienten, die eine Brachytherapie erhalten
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien werden nicht benannt. Patienten einer Prostatagröße $\leq 20 \text{ cm}^3$ wurden der Gruppe mit kleiner Prostata zugeteilt.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Es wird von 2024 (im Zeitraum von 1995 bis 2008) konsekutive behandelten Patienten berichtet.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	2024 Patienten 167 Patienten mit kleiner Prostata 1857 Patienten mit großer Prostata
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt (kleine und große Prostata; s. o.). In der Darstellung der klinischen und dosimetrischen Parameter finden sich zahlreiche signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (z. B. Alter, Gleason Score, PSA, Stadium, Anti-Androgen-Therapie, Tabakkonsum)
Intervention		
11	Prüfintervention	Brachytherapie
12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	Fallserie, deren Patienten anhand der Prostatagröße in zwei Gruppen aufgeteilt werden, um diese zu vergleichen.
15	Zahl der Zentren	Alle Brachytherapien wurden vom gleichen Therapeuten durchgeführt.
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein
19	Beobachtungsdauer	Mindestens 3 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Biochemisch progressionsfreies Überleben Krankheitsspezifisches Überleben Gesamtüberleben
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine
22	Ergebnisse	Im Abstract werden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst:

		<p>Median prostate size for the entire cohort was 32.7 cm³.</p> <p>For the 167 men with small prostates, median prostate size was 17.4 cm³.</p> <p>There was no difference in biochemical progression-free survival (95.2% vs 96.2%, PZ.603), cause-specific survival (97.7% vs 98.3%, PZ.546), or all-cause mortality (78.0% vs 77.2%, PZ.838) at 10 years for men with small prostates compared with men with larger prostates.</p> <p>On univariate and multivariate analysis, small prostate size was not associated with any of the primary outcome measures.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Eine Darstellung von unerwünschten Therapiewirkungen ist nicht erfolgt.
24	Fazit der Autoren	Men with small prostates treated with brachytherapy have excellent outcomes and are at no higher risk of treatment failure than men with larger glands. High-quality implants with adequate margins seem sufficient to address the increased adverse risk factors associated with small prostate size.
25	Abschließende Bewertung	Es handelt sich um eine Fallserie an 2024 Patienten mit Prostatakarzinom, mit der die prognostische Bedeutung einer kleinen Prostata ($\leq 20 \text{ cm}^3$) für Patienten mit Prostatakarzinom untersucht wird, die sich einer Brachytherapie unterziehen. Obgleich die Prostatakarzinomkrankung bei der Gruppe mit der kleinen Prostata im Durchschnitt schweren war, waren keine Unterschiede in Hinblick auf biochemisch progressionsfreies Überleben, krankheitsspezifisches Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten mit großer Prostata festzustellen. Die Studie besitzt eine Reihe methodischer (z. B. Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen [Alter, Tabak], Berichtsmängel) Schwächen. Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, liefert diese Studie keine Erkenntnisse, die eine Änderung der Bewertung gemäß Position 2 erforderlich macht.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Zilli, T. et al</p> <p>Urethra-sparing, intraoperative, real-time planned, permanent-seed prostate Brachytherapy: toxicity analysis</p> <p>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 4, pp. e377–e383, 2011</p> <p>Peer review Ja</p>
1a	Hersteller	Hersteller der Seeds nicht genannt
2	Studientyp	Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe Fallserie

3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Department of Radiation Oncology, Centre hospitalier de l'Université de Montreal_Hopital Notre-Dame, Montreal, QC, Canada T.Z. was supported in part by a fellowship grant from Sanofi-Aventis. Conflicts of interest: none.
5	Indikation	Low-Risk oder Intermediate Risk Prostatakarzinom
6	Fragestellung Zielsetzung	Toxizitäts-Outcome bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit einer Urethra-ausparenden, intraoperativen, „real-time geplanten konformalen Technik der ¹²⁵ I Brachytherapie behandelt wurden
Population		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: Biopsiebestätigtes Low-Risk oder Intermediate Risk Prostatakarzinom; Berücksichtigung eines Surveys zu „practice patterns in the United States“
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	250 Patienten (low-risk: 196; intermediate risk: 54)
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	250 Patienten wovon alle ein minimales follow up von 6 Monaten hatten. 232 Patienten konnten mehr als 12 Monate nachverfolgt werden. Über Drop-outs wurde nicht berichtet.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	entfällt
Intervention		
11	Prüfintervention	¹²⁵ I Brachytherapie (urethra-sparing, intraoperative, real-time planned permanent seed)
12	Vergleichsintervention	entfällt
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	entfällt
14	Studiendesign	1-armig
15	Zahl der Zentren	1
16	Randomisierung	entfällt
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein
19	Beobachtungsdauer	Follow-up-Intervalle: 1 Monat nach Implantation, danach alle 3-6 Monate

20	Erhebung der primären Zielkriterien	Gastrointestinale Akut- und Spättoxizität Urogenitale Akut- und Spättoxizität
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	entfällt
22	Ergebnisse	<p>250 Patienten wurden analysiert</p> <p>Davon hatten 130 Patienten ein Follow-up von mindestens 24 Monaten und gingen in die Evaluation der Spättoxizitäten ein</p> <p>Im Abstract werden die Ergebnisse wie folgt zusammengefasst: Mean IPSS peak was 9.5 ± 6.3 1 month after BT (mean difference from baseline IPSS, 5.3).</p> <p>No acute GI toxicity was observed in 86.8% of patients.</p> <p>The 3-year probability of Grade ≥ 2 late GU toxicity-free survival was $77.4\% \pm 4.0\%$, with Grade 3 late GU toxicity encountered in only 3 patients.</p> <p>Three-year Grade 1 late GI toxicity-free survival was $86.1\% \pm 3.2\%$. No patient presented Grade ≥ 2 late GI toxicity.</p> <p>Of patients with normal sexual status at baseline, 20.7% manifested Grade ≥ 2 erectile dysfunction after BT.</p> <p>On multivariate analysis, elevated baseline IPSS ($p = 0.016$) and high-activity sources (median 0.61 mCi) ($p = 0.033$) predicted increased Grade ≥ 2 late GU toxicity.</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	After implantation, 36 patients (14.4%) required catheterization for more than 2 days, including 10 patients (4%) needing self-catheterization (range, 2 weeks to 12 months).
24	Fazit der Autoren	Urethra-sparing IO BT results in low acute and late GU toxicity compared with the literature. High seed activity and elevated IPSS at baseline increased long-term GU toxicity.
25	Abschließende Bewertung	<p>In dieser Fallserie wird im Wesentlichen über Toxizitäts-Outcomes (Urogenital, Gastrointestinal) bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit einer Urethra-ausparenden, intraoperativen, „real-time“ geplanten konformalen Technik der ^{125}I Brachytherapie behandelt wurden, berichtet. Die dargestellten Toxizitätswerte wurden von den Autoren mit entsprechenden Werten aus anderen Studien in Bezug gesetzt und als niedrig eingestuft. Die Studie besitzt eine Reihe methodischer (z. B. retrospektiver Ansatz, Berichtsmängel) Mängel und inhaltlicher Schwächen (z. B. Unklarheit inwieweit die Urethra-Ausparung tatsächlich die Toxizität beeinflusst hat). Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Bezugnehmend auf die Methodenbewertung, die dem Stellungnahmeverfahren vorlag, liefert diese Studie keine Erkenntnisse, die eine Änderung der Bewertung gemäß Position 2 erforderlich macht.</p>

Kurzauswertungen:

Publikation	Kommentar
<p>Davis, B. J. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy Brachytherapy 11 (2012) 6-19</p>	<p>Es handelt sich um eine Leitlinie, die sich allein mit der Anwendung der Brachytherapie an der Prostata beschäftigt. Sie stellt ein Update einer früheren Fassung dar. Ihr Fokus liegt auf den Aspekten Patientenselektion, Workup, Behandlung, Postimplantationsdosimetrie und Follow-up. Das Leitlinien-Klassifikationsschema der AWMF zugrunde legend, wäre diese Leitlinie dem Typ S1 zuzuordnen. Einschätzungen zu Therapiealternativen sind nicht enthalten. Neue Erkenntnisse für die Methodenbewertung zur Brachytherapie lassen sich aus dieser Publikation nicht ableiten. Auch in Bezug auf die QS-Maßnahmen zur Brachytherapie liefert diese Publikation keine Erkenntnisse, die eine Änderung der gemäß Position B vorgesehenen Regelungen erforderlich machen.</p>
<p>Keyes, M. et al. Decline in urinary retention incidence in 805 patients after prostate brachytherapy: the effect of learning curve? Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 64, No. 3, pp. 825–834, 2006</p>	<p>In dieser Studie wird über eine Verringerung der Häufigkeit einer Urinretention nach Brachytherapie über die Anwendung an 805 Patienten hinweg berichtet. Die Autoren sehen diesen Effekt u. a. durch Änderungen bei der Nadelzahl, Modifikationen am Planungssystem und durch eine Lernkurve begründet. Die Studie war bereits in Zusammenhang mit der Frage von Mindestbehandlungszahlen im Rahmen des Erstellungsprozess der QS-Maßnahmen berücksichtigt worden. Insofern ergeben sich keine neuen Erkenntnisse.</p>
<p>Vickers, A. et al. Individualized Estimation of the Benefit of Radical Prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group Randomized Trial European Urology 62 (2012) 204 – 209</p>	<p>In der Studie wurde ausschließlich das Verfahren der Radikalen Prostatektomie untersucht.</p>
<p>Zimmermann, J. Results after 8 years of curative I-125 Brachytherapy in 1023 consecutive patients with low, intermediate and high risk prostate cancer (ESTRO2011)</p>	<p>Es handelt sich um eine Kongresspublikation in Abstractform, in der die Behandlungsergebnisse einer Institution aus acht Jahren Brachytherapieanwendung an Patienten mit Niedrig-, Intermediär- und Hochrisiko Prostatakarzinom berichtet werden. Der Autor stuft die dabei gewonnenen Ergebnisse, welche u. die biochemische Rezidivfreiheit und die Zeit bis zum Progress betrafen, als exzellent ein, gibt aber einschränkend zu bedenken, dass es keine Langzeitdaten sind. Der Publikationstyp lässt nur eine sehr eingeschränkte Bewertung der Studie zu.</p>
<p>Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e. V. Erhebungsbogen für Prostatazentren im DVPZ e.V. Version 3.2.1 vom 11.01.2011</p>	<p>Es handelt sich um einen Erhebungsbogen zu Prostatazentren für ein Zertifizierungsverfahren beim Dachverband der Prostatazentren Deutschlands. Es finden sich keine Ausführungen zum Erstellungsprozess. Mit Ausnahme vereinzelter Verweise auf die S3-LL-PCa bleibt die Evidenzgrundlage unklar. Neue Erkenntnisse in Hinblick auf die Methodenbewertung und die QS-Maßnahmen zur Brachytherapie lassen sich aus</p>

	diesem Dokument nicht ableiten.
Deutsche Krebsgesellschaft Erhebungsbogen für Prostatakrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft	Es handelt sich um einen Erhebungsbogen zu Prostatakrebszentren für ein Zertifizierungsverfahren bei der Deutschen Krebsgesellschaft. Es finden sich keine Ausführungen zum Erstellungsprozess. Mit Ausnahme eines Hinweises darauf, dass die S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms eingearbeitet wurde, bleibt die Evidenzgrundlage unklar. Neue Erkenntnisse in Hinblick auf die Methodenbewertung und die QS-Maßnahmen zur Brachytherapie lassen sich aus diesem Dokument nicht ableiten.

D-3 Mündliche Stellungnahmen nach 1. Kap. § 12 Verfo

Gemäß Kap. 1 § 12 Abs. 1 Verfo ist jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss der G-BA Stellung zu nehmen, und der eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen/Institutionen haben die Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme am 28.02.2013 wahrgenommen:

- Bundesverband Medizintechnologie e.V.
- Oncura GmbH
- Eckert & Ziegler BEBIG GmbH
- C. R. Bard GmbH

Das Wortprotokoll der Anhörung ist im Anhang zum Kapitel D (separates Dokument) abgebildet.

Die folgende Übersicht umfasst die Würdigung der vorgetragenen Argumente:

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
Herr Dr. Rybak (BVMed)	„Es ist natürlich ein Gemeinschaftswerk und nicht von einem Einzelnen erstellt. Auch von meiner Seite darf ich mich herzlich bedanken für die Möglichkeit, hier heute die verfasste Stellungnahme in wesentlichen Aspekten zu verdeutlichen und mit Nachdruck zu begründen.“	Einleitende Worte
	„Einleitend, was das Verfahren angeht, kann man sicherlich sagen, dass für uns die entscheidende Option die Position 2 ist, dass letztendlich eine uneingeschränkte – nennen wir es jetzt einmal so – Verordnungsfähigkeit aufrechterhalten bleibt. Dies aus einem ganz einfachen Grund: Wir haben es hier mit einem weltweit anerkannten Verfahren zu tun. Es ist seit Jahren Bestandteil der Regelversorgung in vielen europäischen und auch weltweiten Märkten. Auf der anderen Seite ist die angesprochene Evidenzlage vorlie-	<u>GKV/KBV:</u> Die Bewertung der Evidenzlage wurde in diesem Verfahren mehrfach durch das IQWiG durchgeführt (2007 und 2010). In 2012 erfolgte ein erneutes Literatur-Update durch die Fachberatung Medizin des G-BA und eine Bewertung der gefundenen Publikationen durch die AG Brachytherapie. Zusammenfassend kann hier festgestellt werden, dass es zwar neue Publikationen zur LDR-Brachytherapie beim frühen Prostatakarzinom gibt, seit der letzten Bewertung durch

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>gend nicht so, dass es zu einer Einschränkung kommen dürfte. Vielmehr kann die Evidenzlage, die wir vorgefunden haben, belegen, dass wir erhebliche Vorteile gegenüber den vergleichbaren hier in Betracht kommenden Therapiealternativen haben. Letztendlich ist es Sinn und Zweck dieses Verfahrens, dass wir zwischen den verschiedenen in Betracht kommenden Therapieoptionen vergleichen und dann entsprechend Vor- und Nachteile bzw. Nutzen herausarbeiten. Da zeigt die Datenlage, die in der Stellungnahme bereits belegt worden ist, ganz eindeutig, dass wir hier wesentliche und nachhaltige Vorteile gegenüber anderen Therapieverfahren haben. Umgekehrt muss man sagen, dass – es geht nicht darum, dass qualitative Kriterien in Frage gestellt werden sollen – im Falle einer Einschränkung Patienten gegebenenfalls ohne Not einer solchen Therapiealternative beraubt würden, was erhebliche Auswirkungen auf die bestehende Versorgung in Deutschland hätte, ohne dass sich hierfür sachgerechte Gründe finden ließen. Es ist der Kern dieser ganzen Stellungnahme, dass wir eben eine Evidenzlage auch bei den in Betracht kommenden Vergleichstherapien haben, die nicht darauf hindeutet, dass wir eine Überlegenheit anderer Therapieformen haben. Umgekehrt würde es zu einer einseitigen Diskriminierung der Therapieform führen, über die wir heute reden. ...“</p>	<p>das IQWiG aber keine vergleichenden Studien hohen Evidenzgrads hinzugekommen sind. Von einem Beleg einer Überlegenheit der Methode kann derzeit nicht ausgegangen werden.</p> <p>Die Meinung, dass es derartige Überlegenheitsbelege auch für die anderen Therapieoptionen (dies wären die Operation und die perkutane Bestrahlung) nicht gibt, wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen geäußert und an entsprechender Stelle gewürdigt.</p> <p><u>DKG:</u></p> <p>Der Stellungnehmer bekräftigt seine schon im schriftlichen Stellungnahmeverfahren mitgeteilte Unterstützung für den Beschlussentwurf gemäß Position 2 (Belassen der Methode als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer stationären Krankenhausbehandlung). Die Erläuterungen enthalten keine neuen Erkenntnisse. Eine Änderung an Position 2 ergibt sich daher nicht.</p>
<p>Frage DKG</p>	<p>„... Sie haben gerade angesprochen, dass die Evidenz Hinweise dafür gibt, dass es Vorteile der Brachytherapie gibt. Die Vorteile, soweit mir bekannt, beziehen sich zum großen Teil auch auf das Nebenwirkungsspektrum, aber die Wirkung der Brachytherapie selber, zumindest habe ich Sie so verstanden, wird eigentlich nicht mehr infrage gestellt, da sie international überall angewendet wird. Könnten Sie vielleicht noch einmal darstellen, was die Vorteile klinisch für den Patienten bedeuten würden?“</p>	
<p>Herr Dr. Kahmann (Eckert & Ziegler)</p>	<p>„... Es gibt sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit der Therapie eine aktuelle, etwa neun Monate alte Metaanalyse, die klar gezeigt hat, dass die Brachytherapie in dem Indikationsspektrum, in dem sie in Deutschland durchgeführt wird, klare Vorteile auch im Überleben gegenüber den Alternativen wie Radikaloperation oder auch externe Bestrahlung gezeigt hat. Es ist vom IQWiG auch früher schon festgestellt worden, dass die Brachytherapie</p>	<p><u>GKV/KBV:</u></p> <p>An dieser Stelle wird vom Stellungnehmer keine Referenz genannt. Vermutlich geht es um die Studie von Grimm et al.. Diese wurde bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens gewürdigt.</p>

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Vorteile zum Beispiel gegenüber externer Bestrahlung im Bereich der rektalen Komplikation hat, die wir als sehr, sehr gering einschätzen können. Wir haben praktisch keine Grad-III oder Grad-IV-Rektalkomplikationen bei unseren Patienten.“</p> <p><i>[Konkretisierung]</i></p> <p>„Na ja, Grad I oder Grad II wären so etwas wie vermehrter Stuhlgang, weiche Stuhlgänge, bisschen Schleimablagerung, Grad III wäre dann schon eine höhergradige Schädigung mit Blutauflagerungen oder auch mit Schmerzen, und Grad IV wären Ulcus oder gar eine Fistel.</p> <p>Das tritt bei der Brachytherapie praktisch nicht auf. Der Vorteil gegenüber der Radikaloperation ist in der kürzeren Narkose, der geringeren Zeit im Krankenhaus, in einem deutlich geringeren Inkontinenzrisiko, in einem deutlich niedrigeren Potenzrisiko zu sehen. Da gibt es klinisch deutliche Vorteile.“</p>	<p><u>DKG:</u></p> <p>„Wenngleich vom Stellungnehmer nicht namentlich genannt, geht es wahrscheinlich um die Studie von Grimm et al.. Diese wurde bereits im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens gewürdigt. Die Interpretation der Studie als auch die weiteren Anmerkungen des Stellungnehmers implizieren die Unterstützung von Position 2. Insofern resultieren aus den Ausführungen keine Änderungen an Position 2.</p>
<p>Frage PatV</p>	<p><i>„Es ist unbestritten, dass die Brachytherapie von den Patienten gerne gewählt wird, weil die Aufenthaltszeiten in den Kliniken sehr kurz sind. Das ist natürlich ein Riesenvorteil. Auf der anderen Seite muss ich einfach sagen, dass wir äußerst enttäuscht waren, als vonseiten des IQWiG dann festgestellt wurde, dass die Evidenzlage nicht ausreichend ist. Wir haben uns bei all unseren Überlegungen die Mühe gemacht und haben untersucht, ob in der letzten Zeit noch neuere Einsichten gekommen sind. Dabei haben wir festgestellt, dass das nicht der Fall ist. All dies hat uns dann dazu bewogen, die PREFERE-Studie auf den Weg zu bringen und mitzuhelfen, dass sie auf den Weg kam, damit die Männer endlich nach einer evidenzbasierten Grundlage behandelt werden und die Sache mit diesem Theater endlich aufhört. Wir sind zutiefst enttäuscht – das muss ich hinzufügen –, dass Sie eine Technik vertreten, die seit hundert Jahren existiert, deren Evidenz in letzter Konsequenz nach der deutschen wissenschaftlichen Beurteilungslage aber nicht ausreichend ist. Deshalb haben wir uns mit allen Mitteln hinter die PREFERE-Studie geklemmt und dafür gesorgt, dass sie finanziert wird und auf den Weg kommt. Wir können es einfach nicht ertragen, dass die deutschen Männer nicht evidenzbasiert behandelt werden. Meine Frage ist ...: Haben Sie irgendeine Studie laufen, wo Sie das nachweisen können und dass die Untersuchungen des IQWiG falsch sind?“</i></p>	
<p>Herr Dr. Dr. Köppen (Oncu- ra)</p>	<p>„Es sind zwei Dinge dazu zu sagen. Erstens. Die PREFERE-Studie ist eine sicherlich sehr anspruchsvolle, gute Studie, die auf den Weg gebracht wurde, sie wird nur in absehbarer Zeit keine Ergebnisse zeitigen. Das heißt, wir werden sehr, sehr lange warten müssen, bis wir bei dieser Studie, die immerhin elf Arme hat, die alle erst gefüllt werden müssen, ein Ergebnis haben. Ganz unabhängig davon ist zu sagen, dass die Evidenzlage</p>	<p><u>GKV/KBV:</u></p> <p>Zur Studie von Grimm s. oben, zur PREFERE-Studie ist anzumerken, dass sie keine 11 Arme hat, sondern lediglich die vier in der S-3-Leitlinie genannten Therapieoptionen vergleichend untersucht werden.</p>

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>bezüglich der LDR-Brachytherapie eindeutig ist. Denn in der Studie von Peter Grimm, der riesigen Metaanalyse, an der übrigens Dr. Machtens als Koautor beteiligt war, der vielleicht selber noch Stellung nehmen kann, wurden 57.000 Männer untersucht. Es wurde festgestellt, dass in den Risikogruppen, über die wir hier sprechen – das ist das niedrige und das intermediäre Risiko –, die Brachytherapie im Grunde genommen allen anderen Verfahren mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen ist. Keiner kommt heute an der Peter-Grimm-Studie vorbei. Stock und Stone haben Ende letzten Jahres für ein wesentlich ungünstiger gelagertes Patientenkollektiv, nämlich mit Histomorphologien Gleason 7 a und b, die wir primär gar nicht betrachtet haben, über eine große Anzahl von Männern publiziert, die exzellent abgeschlossen haben. Die Aussage, dass nicht ausreichend Evidenz vorhanden ist, ist also einfach nicht korrekt. Der muss man widersprechen. Die Grimm-Studie ist hochrangigst publiziert im „British Journal of Urology“, ist für jedermann nachlesbar. An diesen Ergebnissen und der Interpretation kommt kein Mensch vorbei.“</p>	<p><u>DKG:</u> Vorliegende Evidenz und in absehbarer Zeit erwartbare Evidenz haben im Rahmen der Gesamtabwägung eine unterschiedliche Einschätzung erfahren, was in zwei Beschlussentwürfen seinen Ausdruck findet. Die Diskussion an dieser Stelle bringt dies ausschnitthaft zum Ausdruck. Die geplante PREFERE-Studie stellt nach den vorliegenden Erkenntnissen keine spezifisch auf die Brachytherapie fokussierte Studie dar, sondern vergleicht, wie bislang kommuniziert, in Form von 11 Teilstudien vier Therapieoptionen miteinander. Die Durchführung der Studie ist bei einer Beschlussfassung gemäß Position 2 gleichermaßen möglich. Der Stellungnehmer spricht mit der langen Studiendauer einen Aspekt an, der für nicht unerhebliche Unwägbarkeiten steht. So ist offen, inwieweit die Behandlungssituation bestehend aus Diagnostik und Therapie im Jahr 2030 noch derjenigen entspricht, wie sie heutzutage, also bei Studienbeginn, vorliegt. Aus den Ausführungen des Stellungnehmers resultieren keine Änderungen an Position 2.</p>
<p>Frage Vorsitzender</p>	<p>[Widerspruch bzgl. Äußerung der Patientenvertretung?]</p>	
<p>Herr Dr. Kahmann (Eckert & Ziegler)</p>	<p>„Vehement widersprechen vielleicht nicht. Ich würde eine kleine Anmerkung machen wollen. Wir müssen uns immer gegenüber Therapien wie der Radikaloperation oder externer Bestrahlung vergleichen, die selbst keine Evidenz aufweisen. Das heißt, ich muss hier Äpfel mit Birnen vergleichen und weiß noch nicht einmal, ob die Birnen Birnen sind. Es gibt <i>eine</i> Studie für die Radikaloperation, die prospektiv randomisiert ist, mit einem Evidenzniveau, das das IQWiG verlangt und das auch Sie gerne hätten, und zwar nicht einmal gegen „active surveillance“, sondern „watchful waiting“. Die hat gezeigt, dass Patienten über 65 von</p>	<p><u>GKV/KBV:</u> Auch dies sind Aspekte, die bereits genannt wurden. Die Evidenzlage zur LDR-BT ist bereits ausführlich diskutiert und wird im Rahmen der Beratung erneut aktualisiert. Die Ergebnisse fließen in die zusammenfassende Dokumentation ein.</p> <p><u>DKG:</u> Die Ausführungen des Stellungnehmers liefern keine Er-</p>

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>der Radikaloperation überhaupt nicht profitieren. Insofern müsste man im Rückschluss, wenn Sie fordern, dass die Brachytherapie die Evidenz vorweist, natürlich für alle anderen Therapien auch Evidenz fordern. Dann dürften wir überhaupt nichts mehr machen. Insofern: Wir haben eine hochrangige Beobachtung, die Metaanalyse von Grimm, die uns ganz deutlich gezeigt hat, dass die Brachytherapie langfristig gesehen sogar besser ist als die Alternativen.“</p>	<p>kenntnisse, die nicht bereits im bisherigen Bewertungsverfahren einschließlich des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens berücksichtigt wurden. Änderungen bezüglich Position 2 ergeben sich daher nicht.</p>
<p>Herr Dr. Dr. Köppen (Oncu- ra)</p>	<p>„... Es könnte aus Ihrer Einlassung der Eindruck entstehen, die PREFERE-Studie sei aus der Taufe gehoben worden, um pro LDR-Brachytherapie zu sprechen. Das ist keineswegs der Fall, denn in der PREFERE-Studie sollen vier zunächst einmal als gleichwertig angesehene Modalitäten verglichen werden, und wir wissen erst in vielen, vielen Jahren, was herauskommen wird. Es ist also keine Studie, die primär die Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie nachweisen sollte.“</p>	<p><u>GKV/KBV:</u> Die Entstehungsgeschichte der PREFERE-Studie ist hinlänglich bekannt. Dem Stellungnehmer ist insoweit beizupflichten als die Studienergebnisse tatsächlich erst nach vielen Jahren verfügbar sein werden und dass es drei primäre Vergleiche (perkutane Bestrahlung, Active Surveillance, LDR-Brachytherapie) jeweils vs. radikale Prostatektomie geben wird.</p> <p><u>DKG:</u> Es wird auf die Ausführungen zu Aufbau und Dauer der PREFERE-Studie weiter oben verwiesen.</p>
<p><i>Frage DKG</i></p>	<p><i>„Ich habe eine Frage insbesondere an Sie als Hersteller, weil Sie die Entwicklung dieser Verfahren sicherlich sehr gut beurteilen können, einerseits rückblickend, aber auch prospektiv. Nehmen wir an, es käme jetzt zu diesem Aussetzungsbeschluss. Das hieße ja, dass der G-BA frühestens im Jahre 2030 eine leistungsrechtliche Beurteilung aufgrund dann vorliegender Daten vornehmen könnte. Ist da nicht zu erwarten, dass in der Zwischenzeit – es sind fast 20 Jahre – sich die Methode so weiterentwickelt, dass man eigentlich im Jahre 2030 ein Brachytherapieverfahren möglicherweise vorliegen hat, das dann gar nicht mehr dem entspricht, was in der Studie untersucht worden ist? Ich gebe das nur zu bedenken, weil sich im Bereich der Bildgebung sehr viel ändert. Ich möchte gar nicht die Diagnostik ansprechen, die da vorkommt. Ich wäre hier für Ihre Einschätzung sehr dankbar.“</i></p>	
<p>Herr Dr. Dr. Köppen (Oncu- ra)</p>	<p>„Wir sehen Tendenzen, aber es betrifft nicht nur die Brachytherapie, sondern auch andere Behandlungsverfahren, dass wir möglicherweise zu einem Punkt kommen, wo wir die Prostata fokal durch verbesserte Bildgebung behandeln können, wo wir gezielt bestimmte Areale, die wir als tumorverdächtig oder tu-</p>	<p><u>GKV/KBV:</u> Grundsätzlich ist bei einer derart langen Studiendauer natürlich immer davon auszugehen, dass sich die untersuchte Behandlungsart oder auch die Vergleichsbehandlungen im Zeitverlauf ändern können. Dies ist auch bei der PREFERE-</p>

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>morbeladen ansehen, isoliert behandeln, und den Rest der Brachytherapie nicht. Das hängt einfach mit der Verfeinerung der bildgebenden Verfahren zusammen. Ich glaube aber, dass sich an dem Grundduktus des Vorgehens à la longue nichts ändern wird. Es gab eine entscheidende Änderung vor wenigen Jahren, dass man die Planung, die früher grundsätzlich immer vor dem Eingriff durchgeführt wurde, jetzt online während des Eingriffs durchführen kann und damit sehr viel genauer vorgehen kann, sehr viel präziser arbeiten kann. Aber es ist aus meiner Sicht nicht zu erwarten, dass sich in absehbarer Zeit grundlegende Dinge ändern werden.“</p>	<p>Studie nicht auszuschließen. Der Stellungnehmer bestätigt aber selbst, dass sich das grundsätzliche Vorgehen bei der LDR-BT voraussichtlich nicht in nennenswertem Umfang ändern wird.</p> <p><u>DKG:</u> Die Ausführungen des Stellungnehmers wirken ein Stück weit uneindeutig, da einerseits auf die Tendenzen hin zu fokalen Therapieformen verwiesen wird, andererseits die Erwartung geäußert wird, dass sich in absehbarer Zeit keine grundlegende Dinge ändern werden. Es erscheint insofern sehr fraglich, dass mit dieser „absehbaren Zeit“ der Zeitraum bis zum Jahr 2030 adressiert worden ist.</p>
<p>Frage Geschäftsführung</p>	<p>„Wenn ich die Unterlagen aus dem Stellungnahmeverfahren richtig verstanden habe, dann handelt es sich in dem wesentlichen Outcome der Grimm-Studie um das biochemische PSA-freie progressionsfreie Überleben, im Prinzip also Surrogatendpunkt. Eingeflossen in dieses Review sind Studien bis Evidenzstufe II, also im Prinzip unkontrollierte Studien, Fallserien. Sie behaupten sozusagen, das würde die Überlegenheit der Brachytherapie beweisen. Das würde voraussetzen, dass es sich beim progressionsfreien Überleben auf der Basis von PSA um einen validierten Surrogatendpunkt handelt, bei dem nachgewiesen ist, dass er dafür steht, dass die Patienten tatsächlich länger überleben. Haben Sie dafür Evidenz?“</p>	
<p>Herr Dr. Dr. Köppen (Oncura)</p>	<p>„PSA ist letztlich der einzige Parameter und im Vergleich mit anderen Tumorentitäten eben ein außerordentlich verlässlicher Parameter, den wir haben. Er ist der einzige Tumormarker, den wir im Rahmen einer Verlaufskontrolle mit hoher Zuverlässigkeit einsetzen können. Ich betreue verschiedenste Tumorentitäten. Selbst wenn wir uns CA 12-5 beim Ovarialkarzinom denken, ist es nicht so sensitiv und spezifisch wie der PSA-Wert. – Vielleicht können Sie Ihre Frage noch einmal ein bisschen deutlicher formulieren.“</p>	<p><u>GKV/KBV:</u> Dies beantwortet zunächst nicht die Frage nach der Aussagefähigkeit des PSA-Wertes als patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p><u>DKG:</u> In den Bewertungsprozess fließen eine Reihe von Faktoren (z. B. Erkenntnisse zu den verschiedenen Überlebensparametern, Erkenntnisse zu Nebenwirkungen) ein. Das PSA-freie Überleben stellt einen dieser Faktoren dar. Aus den Ausführungen des Stellungnehmers resultieren keine Änderungen an Position 2.</p>

Stellungnehmer	Wortbeitrag	Würdigung
Frage Geschäftsführung	„... Wenn auf der Basis des progressionsfreien Überlebens durch den PSA-Wert behauptet wird, das würde beweisen, dass die Patienten länger überleben, dann müsste in irgendwelchen Studien gezeigt worden sein, dass das PSA-freie Überleben mit dem tatsächlichen Überleben korreliert ist. Die Frage war, ob es dafür Studien gibt.“	
Herr Dr. Dr. Köppen (Oncu- ra)	„Gibt es meines Erachtens nicht. Aber es werden immer beide Punkte betrachtet. Es wird die biochemische Rezidivfreiheit, also das PSA-freie Überleben, betrachtet, und es werden das gesamte Überleben und das tumorspezifische Überleben des Patienten betrachtet. Es sind verschiedene Formen des statistischen Überlebens, die in die Analysen einfließen.“	<p><u>GKV/KBV:</u> Relativ unspezifische Aussage. Es ist im gesamten Beratungsverfahren mittlerweile als unbestritten akzeptiert, dass das biochemisch-rezidivfreie Überleben nicht als primäres Zielkriterium für den Therapienutzen anzusehen ist.</p> <p><u>DKG:</u> In den Bewertungsprozess fließen eine Reihe von Faktoren (z. B. Erkenntnisse zu den verschiedenen Überlebensparametern, Erkenntnisse zu Nebenwirkungen) ein. Das PSA-freie Überleben stellt einen dieser Faktoren dar. Aus den Ausführungen des Stellungnehmers resultieren keine Änderungen an Position 2.</p>

D-4 Abschließende Würdigung der Stellungnahmen

GKV-SV/KBV:

Die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen (s. Abschnitt D-2 und D.3) einschließlich der Sichtung und Bewertung der beigefügten Literatur führte nicht zu Änderungen des Beschlussentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

DKG:

Aus den von den Stellungnehmern gemachten Ausführungen in den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen resultieren keine Änderungen an der Position 2 (Belassen der Methode als Leistung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung). Die detaillierte Würdigung der einzelnen Stellungnahmen ist unter D-2 und D-3 abgebildet.

D-5 Anhang: Dokumente des Stellungnahmeverfahrens

Die Dokumente des Stellungnahmeverfahrens vor Beschlussfassung, d.h. die zur Stellungnahme übermittelten Dokumente sowie die eingegangenen Stellungnahmen wurden aufgrund des Dateiumfanges in einem separaten Dokument abgebildet:

→ Siehe separates Dokument

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Position GKV-SV/KBV:

Der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (u. a. das krankheitsfreie Überleben, Gesamtüberlebens) weiterhin nicht ausreichend auf hohem Evidenzlevel vergleichend gegenüber den Behandlungsalternativen geprüft und daher nicht abschließend belegt. Es bestehen Hinweise auf mögliche Vorteile der LDR-Brachytherapie im Hinblick auf Nebenwirkungen und Lebensqualität. Aus der Update-Recherche 2010 des IQWiG ergeben sich allerdings zusätzliche Hinweise auf mögliche nachteilige Nebenwirkungen, die den angeführten Vorteilen entgegenstehen könnten. Eine zusätzliche, im Jahr 2012 durch den G-BA durchgeführte Update-Recherche ergab keine Publikationen von neuen Studien, die die vorgenannten Bewertungskriterien auf hohem Evidenzlevel untersucht haben. Insofern bestätigt die Update-Recherche das Fehlen des ausreichenden Belegs zu Nutzen und Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vor dem Hintergrund des in der sektorübergreifenden Bewertung festgestellten derzeit fehlenden Belegs des Nutzens der LDR-Brachytherapie und mit Blick auf die durch den GKV-Spitzenverband eingebrachte Studienkonzeption zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“ beschloss der G-BA am 17.12.2009 gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 seiner Verfahrensordnung (aF), die Beschlussfassung nach § 135 SGB V auszusetzen. Die LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann während der Aussetzung damit nicht im Rahmen einer ambulanten Krankenbehandlung zu Lasten der GKV erbracht werden. Für die ambulante aktive Behandlung der Patienten ist die in der Regel ambulant durchführbare perkutane Strahlentherapie verfügbar.

Es ist zu erwarten, dass im Rahmen der genannten Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung der LDR-Brachytherapie gewonnen werden können, auf deren Grundlage der G-BA zu einer Richtlinienentscheidung befähigt wird. Die Studienkonzeption ist in der Zwischenzeit in interdisziplinärer Kooperation medizinisch-wissenschaftlicher Experten, insbesondere der urologischen und radioonkologischen Fachdisziplinen, in ein prospektiv-randomisiertes Studienprotokoll der multizentrischen PREFERE-Studie umgesetzt worden. Die PREFERE-Studie hat im Januar 2013 die Patientenrekrutierung aufgenommen.

Angesichts des in der sektorübergreifenden Bewertung festgestellten derzeit fehlenden Belegs des Nutzens der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom befürwortet der G-BA auch im Rahmen seiner Überprüfung nach § 137c SGB V die Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 seiner Verfahrensordnung (nF). Die Aussetzung der Beschlussfassung ist für einen Zeitraum von 18 Jahren, entsprechend der Laufzeit der PREFERE-Studie vorzusehen.

Es ist angesichts des erfolgten Rekrutierungsbeginns weiterhin begründet zu erwarten, dass im Rahmen der genannten Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung der LDR-Brachytherapie gewonnen werden können, auf deren Grundlage der G-BA zu einer Richtlinienentscheidung befähigt wird. Die interstitielle Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) zur Behandlung von Patienten mit lo-

kal begrenztem Prostatakarzinom ist damit in der stationären Krankenbehandlung nicht von der Versorgung ausgeschlossen und kann zu Lasten der GKV erbracht werden. Für die stationäre aktive Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom stehen weiterhin die Prostatektomie und (sofern im Einzelfall erforderlich) die perkutane Strahlentherapie zur Verfügung.

Die wesentlichen Eckpunkte der Studienkonzeption sind bereits in die Beschlussfassung zur Aussetzung der Beratungen zur ambulanten LDR-Brachytherapie nach § 135 SGB V eingegangen. Die Aussetzung nach § 137c wird begleitet von Qualitätsanforderungen nach § 137 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V, die sich an den Anforderungen des Studienprotokolls orientieren, die wiederum der medizinischen Qualität der Leistungserbringung und der Patientensicherheit geschuldet sind.

Der G-BA überprüft aufgrund der bereits erfolgten Aussetzung der Beschlussfassung jährlich, ob Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufzunehmen sind; dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass, z. B. bei einem ausbleibenden Fortschritt der Studie, auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

Position DKG:

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. In Abhängigkeit bestimmter Risikofaktoren, des Alters und der mutmaßlichen Lebenserwartung kommen verschiedene Behandlungsstrategien zum Einsatz. Hierbei ist das im Allgemeinen langsame Voranschreiten der Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention zu beachten und eine Abwägung von durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahren gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen vorzunehmen.

Neben der diesem Bewertungsverfahren zugrundeliegenden LDR-Brachytherapie kommen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie als operatives Verfahren und die perkutane Strahlentherapie zum Einsatz. Auch ist eine Behandlungsstrategie mit einem kontrolliertem Zuwarten oder einer aktiven Überwachung (Watchful Waiting, Active Surveillance) möglich, bei der unterschiedlich invasiv ein Monitoring des Befundes erfolgt (körperliche Untersuchung, Ultraschall, PSA-Bestimmung, ggf. wiederholte Biopsien).

Eine Grundlage der Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie im G-BA bildeten die Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Eine umfassende Bewertung aus dem Jahr 2007 (Abschlussbericht) wurde 2010 im Sinne einer Update-Recherche ergänzt (Rapid Report). Zusammenfassend kommt das IQWiG im Jahr 2010 zu der Bewertung, dass die Qualität der vorhandenen Studien und ihre mangelnde Interpretierbarkeit nach wie vor nicht ausreichen, um den Nutzen oder Schaden der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den sonstigen Behandlungsoptionen belastbar zu beschreiben. Im Hinblick auf das Gesamt- und krankheitsspezifische sowie krankheitsfreie Überleben beziehungsweise krankheitsbedingte Beschwerden lagen laut IQWiG keine Belege für eine Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie oder der Strahlentherapie vor. In anderen HTA-Berichten wird jedoch darauf hingewiesen, dass die vorliegenden Daten Hinweise auf vergleichbare Behandlungsergebnisse von radi-

kaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und LDR-Brachytherapie liefern. In Bezug auf bestimmte Aspekte der Lebensqualität beziehungsweise gestörte Organfunktionen fanden sich laut IQWiG Hinweise auf Vorteile der LDR-Brachytherapie, jedoch zeigten sich in neueren Studien auch Hinweise auf mögliche Nachteile im Vergleich zu den anderen Verfahren.

In der vergleichenden Bewertung der genannten Therapieoptionen wurde deutlich, dass bisher lediglich für einen Vergleich zwischen der radikalen Prostatektomie und dem kontrollierten Zuwarten (Watchful Waiting) belastbare Daten aus einer randomisierten klinischen Studie vorliegen, wobei auch hier keine auf alle Patientenpopulationen übertragbaren Aussagen möglich sind. Für die übrigen Verfahren – einschließlich der LDR-Brachytherapie – liegen solche randomisierten Vergleiche mit ausreichend langer Verlaufsbeobachtung nicht vor. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass in bisher keiner Studie Hinweise für eine Unterlegenheit der Brachytherapie insbesondere gegenüber der perkutanen Strahlentherapie vorliegen. Auf dieser Basis erfolgte auch eine Empfehlung für die Brachytherapie als gleichberechtigte primäre Therapieoption in der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Alle Behandlungsstrategien sind mit unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen verbunden, die sich in Häufigkeit und Intensität unterscheiden. Auf Basis der vorliegenden Daten können die genannten Häufigkeiten bei den einzelnen Verfahren lediglich Hinweise auf ein im Vergleich zu einem anderen Verfahren gegebenenfalls höheres Risiko aufzeigen. Bei der Indikationsstellung sind diese Risiken jeweils offen zu benennen, um anschließend in Abstimmung zwischen Patient und Behandler zu einer individuellen Therapieentscheidung zu kommen.

Es lassen sich aus den vorliegenden Daten keine gesonderten Therapieempfehlungen für bestimmte Patientengruppen ableiten, wobei neben den Patientenpräferenzen die Faktoren Alter und mutmaßliche Lebenserwartung jedoch Eingang in die Indikationsstellung finden. Generalisierbare vergleichende Aussagen zur allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind derzeit nicht möglich.

Um die Datenlage zu verbessern wurden in der Vergangenheit bereits große randomisierte klinische Studien initiiert. Zwei dieser Studien (SPIRIT, START) mussten jedoch aufgrund von Problemen bei der Patientenrekrutierung weit unterhalb der geplanten Patientenzahlen abgebrochen werden. Dies wird mit den Problemen der Zustimmung der Patienten zu einer randomisierten Zuteilung erklärt und begründet sich auch durch die notwendige lange Nachbeobachtungszeit, sofern neben dem biochemisch rezidivfreien Überleben auch das Gesamtüberleben und die Prostatakarzinom-bedingte Mortalität als Endpunkte gewählt werden.

Ob die im Rahmen der Aussetzung der Beschlussfassung zur LDR-Brachytherapie im vertragsärztlichen Sektor initiierte Studie (PREFERE) in Anbetracht der vorgenannten Probleme die geplanten großen Patientenzahlen (7.600 Patienten in 4 Jahren) erreichen kann, bleibt abzuwarten. Aufgrund der notwendigen langen Nachbeobachtungszeit ist zudem mit dem Vorliegen von Ergebnissen nicht vor dem Jahr 2030 zu rechnen. Dies wirft die Frage auf, ob zu diesem Zeitpunkt aufgrund des medizinischen Fortschritts noch gegenüber heute vergleichbare Bedingungen bestehen werden.

Die PREFERE-Studie fokussiert sich im Übrigen nicht speziell auf die Brachytherapie sondern untersucht vergleichend die vier (nach S3-Leitlinie) primären Therapieoptionen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Sie ist auch bei einem Beschluss, der das Belassen der Brachytherapie als Leistung der gesetzlichen Kranken-

versicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung vorsieht, gleichermaßen durchführbar.

Eine Aussetzung der im Jahr 2013 durch den G-BA zu treffenden leistungsrechtlichen Entscheidung für 17 Jahre gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA erscheint mit Hinblick auf die bislang schon vorliegenden Erkenntnisse zur Brachytherapie nicht gerechtfertigt. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass keine Nachrangigkeit der LDR-Brachytherapie gegenüber der externen Strahlentherapie erkennbar ist. Auch in anderen Ländern stellt die LDR-Brachytherapie bereits ein Verfahren der Routineversorgung dar.

In Würdigung aller vorgenannten Aspekte werden Nutzen und medizinische Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als in ausreichendem Maße gegeben angesehen.

Hinsichtlich der sektorspezifischen Bewertung ist festzustellen, dass die LDR-Brachytherapie prinzipiell ambulant wie auch stationär durchgeführt werden kann. Die Indikationsstellung zur stationären Behandlung wird maßgeblich durch das Vorliegen von Komorbiditäten, Risikofaktoren und einem sich daraus ergebenden erhöhten Überwachungs- und Nachbehandlungsbedarf begründet.

In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine entsprechenden, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Evaluationen vor. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden.

Die Anwendung der Brachytherapie setzt eine angemessene Aufklärung über Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieverfahren voraus. Hierbei kann auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms rekuriert werden.

Zusammenfassend hält es der G-BA bei dieser Konstellation für gerechtfertigt, die LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zu belassen.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die interstitielle LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) erforderlich und bleibt Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Position Patientenvertretung:Stellungnahme der Patientenvertreter vom 06.10.2011

Die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms nennt sowohl in der Erstfassung vom September 2009 als auch in der aktualisierten Version Version 2.0 (1. Aktualisierung) als Therapieoptionen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom:

5.3.1. Radikale Prostatektomie

5.13	Statement	2011
Level of Evidence 1+	Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [60; 71; 97; 148; 267; 351]	
	Gesamtabstimmung: 90 %.	

5.3.2. Perkutane Strahlentherapie

5.19	Statement	modifiziert 2011
Level of Evidence 2+	Die perkutane Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen (3D-konformalen) Bestrahlungsplanung ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen.	
	Literatur: [368-372]	
	Gesamtabstimmung: 97 %.	

sowie die LDR-Brachytherapie für niedriges Risikoprofil.

5.3.3. Brachytherapie**5.3.3.1. LDR-Brachytherapie.**

5.27	Statement	2011
Level of Evidence 2+	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	
	Literatur: [149; 368; 413-417]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

und bei entsprechender Indikation die Option einer verzögerten Behandlung:

5.2. Active Surveillance

5.6	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Active Surveillance informiert werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

5.8	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Voraussetzung für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sollen folgende Parameter sein: <ul style="list-style-type: none"> • PSA-Wert \leq 10 ng/ml; • Gleason-Score \leq 6; • cT1c und cT2a; • Tumor in \leq 2 Stanzten; • \leq 50 % Tumor pro Stanze. 	
Level of Evidence 2-3	Literatur: [273; 274]	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

Außer der radikalen Prostatektomie, für die als einzige lokale Therapie in einem Vergleich mit „Watchful Waiting“ der Nachweis einer Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des tumorspezifischen Überlebens erbracht wurde, gibt es keine Studie hohen Evidenzgrads, welche die in der S3-Leitlinie aufgeführten Therapieoptionen miteinander vergleicht.

Um die Evidenzlage hinsichtlich der Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom niedrigen Risikoprofils zu verbessern, ist eine randomisierte präferenzbasierte Studie konzipiert, in der die 4 Optionen Aktive Überwachung, Radikale Prostatektomie, Perkutane Radiotherapie und LDR-Brachytherapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte verglichen werden sollen.

Die Studie geht davon aus, dass sich keine der infrage kommenden Therapieoptionen als überlegen, gleichwertig oder unterlegen erwiesen hat.

Diese Maßnahme wird von den Vertretern des BPS begrüßt und unterstützt.

Da bisher keine ausreichende Evidenz vorliegt, die eine der Vorgehensweisen präferiert, sollten bis zum Vorliegen von belastbaren Studienergebnissen die 4 Vorgehensweisen als gleichwertig betrachtet werden.

Wir halten es für notwendig, dass die Situation jährlich überprüft wird, wie es auch in der Stellungnahme der GKV-SV und KBV im Kap. 4 Abs. IV vorgeschlagen wird.

F Bürokratiekostenermittlung

Die Verfahrensordnung des G-BA wurde mit Wirkung vom 17. August 2012 im Kapitel 1 um den § 5a „Verfahren der Bürokratiekostenermittlung“ ergänzt.

Durch die - in den Beschlussentwürfen zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung enthaltenen - Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerfO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.