



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation

**Beratungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 Satz
1 SGB V und § 137c Absatz 1 SGB V und § 136
Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V**

**Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal
begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem
Risikoprofil**

Stand:17.09.2020 (vorläufige Version)

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

1. **Antrag zur Beratung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 135 SGB V**
2. **Antrag zur Beratung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 137c SGB V**
3. **Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
4. **Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
5. **Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
6. **Zusammenfassung der Inhalte der Einschätzungen**
7. **Literaturrecherchen und -listen**
8. **Beauftragung des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur interstitiellen LDR Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Rapid Report**
9. **Abschlussbericht des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur interstitiellen LDR Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (Auftrag N17-04) - Rapid Report**
10. **Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG (Auftrag N17-04) - Rapid Report**
11. **Dokumentation von Studien, die im Zuge der Literaturrecherche des IQWiG (Auftrag N17-04) identifiziert wurden und sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen**
12. **Beauftragung des IQWiG Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Patienteninformation gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V,**
13. **Abschlussbericht des IQWiG zur Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Auftrag P19-02) – Addendum zum Auftrag N17-04**
14. **Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG (P19-02)**
15. **Beschlussentwurf über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL), der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
16. **Tragende Gründe zum Beschluss über die Änderung der KHMe-RL, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
17. **Beschlussentwurf über die Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL), der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
18. **Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der MVV-RL, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

19. **Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
20. **Anlage I (Patienteninformation) zum Beschluss über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
21. **Tragende Gründe zum Beschluss über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
22. **Bürokratiekostenermittlung**
23. **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ermittlung von Medizinprodukteherstellern,**
24. **Schriftliche Stellungnahmen**
25. **Wortprotokoll der Anhörung**
26. **Stellungnahme Fachberatung Medizin: LDR-Brachytherapie gegenüber roboter-assistierter Prostatektomie: Kursorische Auswertung dreier Studien und Häufigkeit der roboter-assistierten Prostatektomie in Deutschland**
27. **Stellungnahme Fachberatung Medizin: Die Rolle des Gleason-Scores 7a bei der Risiko-Klassifikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms**
28. **Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung**
29. **Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

1. Antrag zur Beratung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 135 SGB V

Verband der
Angestellten-
Krankenkassen e.V.

AEV - Arbeiter-
Ersatzkassen-
Verband e.V.

Arbeitsgemeinschaft Koordinierungsausschuss				
Einladung am: 02. Mai 2002				
Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen				
Bereich				
Arge	KoA	BuA/K	BuZÄ/K	A-K
Erankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: 0 22 41 / 108 - 0 Telefax: 0 22 41 / 108 - 248 Internet: www.vdak-aev.de				

VdAK / AEV • 53719 Siegburg

Arbeitsausschuss
"Ärztliche Behandlung"
des Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
Auf dem Seidenberg 3 A

53721 Siegburg

Ihre Ansprechpartnerin:
Petra Hadank
Durchwahl: 332, Fax: 248
Petra.Hadank@vdak-aev.de
2141/111/HK/St

24. April 2002

zu To: 48.1

Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

hier: Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

Sehr geehrte Damen,
sehr geehrte Herren,

hiermit stellen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V den Antrag auf Bewertung der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom.

Die interstitielle Brachytherapie ist einschließlich der erforderlichen Bestrahlungsplanung ein Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung und kann im ambulanten Bereich im Rahmen der GKV entsprechend des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit den Ziffern 7041 (4.500 Punkte) und 7046 (2.200 Punkte) abgerechnet werden. Die notwendige Anästhesie als Periduralanästhesie oder Vollnarkose wird ebenfalls als Sachleistung vorgehalten und ist mit den EBM-Ziffern 461 ff. abrechenbar.

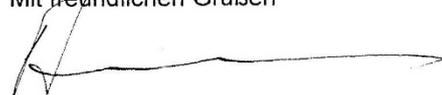
Technische Weiterentwicklungen haben eine Optimierung der Implantationstechnik und Dosimetrieplanung ermöglicht. Die Kosten für eine interstitielle Brachytherapie werden im Wesentlichen durch die hohen Radionuklidekosten bestimmt, für die nach Ansicht der Medizinischen Dienste der Krankenkassen der ausgewiesene EBM-Punktwert nicht auch nur annähernd kostendeckend ist.

Davon ausgehend, dass der Inhalt der EBM-Ziffern 7041 und 7046 nicht einer interstitiellen Brachytherapie mit Seeds-Implantation von Prostatakarzinomen entspricht, gehen wir vorbehaltlich eines anderen Prüfergebnisses des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V davon aus, dass diese Form der interstitiellen Brachytherapie als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode anzusehen ist.

Anliegend übermitteln wir Ihnen zu dem angesprochenen Themenbereich die Grundsatzstellungnahme des MDK Berlin-Brandenburg vom Dezember 2000 sowie die Stellung-

nahme des Kompetenzzentrums Onkologie beim MDK Nordrhein vom 31.07.2001 zwecks Berücksichtigung der angeregten Beratungen. Ferner erhalten Sie das Urteil des SG Berlin vom 19.10.2001 – S 75 KR 1913/01 –.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Johannes Bruns

Anlage

2. Antrag zur Beratung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom 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

3. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 12. Februar 2018
BAnz AT 12.02.2018 B4
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Wiederaufnahme der Bewertung der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Vom 8. Februar 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung künftig in der vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V bzw. weiterhin in der Krankenhausbehandlung gemäß § 137c SGB V erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 21. September 2017 werden die Beratungen zu folgendem Thema wieder aufgenommen:

„Bewertung der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden: brachytherapie@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3191/>

Berlin, den 8. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

4. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Fragebogen



des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Abgabe von Einschätzungen zur Wiederaufnahme: Bewertung der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

Vom 8. Februar 2018

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung künftig in der vertragsärztlichen Versorgung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V bzw. weiterhin in der Krankenhausbehandlung gemäß § 137c SGB V erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Interstitielle Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (kurz: Brachytherapie) in der Krankenhausbehandlung und in der vertragsärztlichen Versorgung und wurde vom G-BA am 21. September 2017 nach vorheriger Aussetzung wiederaufgenommen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

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 G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung 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 Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

Fragebogen

zur Bewertung der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR)
Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß
§§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

Erkrankung/Indikationsstellung	
1. Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein?	
2. Welche Klassifikation und Stadieneinteilung sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom?	
3. Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es?	
Nutzen und medizinische Notwendigkeit	
4. Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom?	
5. Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom Aussagen machen.	
6. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom?	
7. Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie?	
8. Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom?	
9. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der	

<p>Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können.</p>	
<p>10. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können.</p>	
<p>Wirtschaftlichkeit</p>	
<p>11. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.</p>	
<p>Voraussetzungen zur Anwendung</p>	
<p>12. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein?</p>	
<p>Ergänzung</p>	
<p>13. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	

5. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Uniklinik Würzburg Michael Flentje MD	13.02.2018	ja	nein
2	Charité – Universitätsmedizin Berlin Dr. med. Arne Grün	15.02.2018	ja	nein
3	MVZ MediClin Bonn GmbH Prof. Dr. med. Michael Pinkawa	26.02.2018	ja	ja
4	Diakonie Klinikum Dietrich Bonhoeffer GmbH ¹	28.02.2018	ja	nein
5	Urologisches Gesundheitszentrum Bad Schwartau Prof. Dr. med. Andreas Böhle	05.03.2018	ja	nein
6	BPS e.V. Ernst-Günther Carl	07.03.2018	ja	nein
7	Urologische Klinik München Planegg Dr. med R. Djamali-Leonhard	11.03.2018	ja	nein
8	Eckert & Ziegler BEBIG GmbH Sebastian Mildschlag	12.03.2018	ja	nein
9	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie und Deutsche Röntgengesellschaft	12.03.2018	ja	nein
10	BVMed Bundesverband Medizintechnologie e.V. Olaf Winkler	12.03.2018	ja	nein
11	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Prof. Dr. Grimm	12.03.2018	ja	ja
12	Praxiszentrum Alstertal Dr. med. Jörg Zimmermann	13.03.2018	ja	ja
13	Brachy Zentrum Berlin Dr. Frank Kahmann	13.03.2018	ja	ja
14	Elekta GmbH Rolf Küster	14.03.2018	ja	nein
15	Dr. Sprenk	15.03.2018	ja	nein
16	Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM) Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic	06.04.2018	ja	nein

Anmerkung: Die jeweiligen Literaturverweise im Text beziehen sich auf die angehängten Literaturlisten. Die hochgestellten Fußnoten beziehen sich auf die Literaturverweise direkt auf der jeweiligen Seite.

¹ Einschätzung handschriftlich eingereicht, deshalb Angaben ohne Gewähr

6. Zusammenfassung der Inhalte der Einschätzungen

• A Erkrankung/Indikationsstellung

<ul style="list-style-type: none"> Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Hoch, im frühen Stadium wahrscheinlich Verfahren mit bestem Verhältnis Effektivität, Verträglichkeit und Kosteneffizienz
Charité	Aufgrund der Invasivität des Verfahrens und damit verbundenen technischen Aufwands (OP, Anästhesie, Station) bei gleichzeitig immer besser werdenden nicht-invasiven strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden wird das Verfahren trotz exzellenter Daten gerade im niedrig und niedrig-intermediären Risikobereich an Relevanz weiter verlieren und nur noch von vereinzelt spezialisierten Institutionen angeboten werden
MediClin Bonn	Im Jahr werden in Deutschland etwa 50.000 Prostatakarzinome neu diagnostiziert. Aktuell wird in Deutschland bei etwa 500 Patienten jährlich eine interstitielle LDR-Brachytherapie eingesetzt. Maximal könnten etwa 5000 Patienten jährlich behandelt werden.
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	5% Radiatio, 25% Brachytherapie, 35% Active Surveillance, 35% Radikale Prostatektomie
Urologisches Gesundheitszentrum	<p>Die Seed Brachytherapie ist in Deutschland erheblich unterrepräsentiert. Während 2015 etwa 25000 radikale Prostataresektionen in Deutschland stattfanden, lag die Rate der Seed Brachytherapien im gleichen Zeitraum etwa bei 3900 (www.destatis). Die medizinische Relevanz ist bei hoher Effektivität und niedriger Nebenwirkungsrate als sehr hoch einzuschätzen.</p> <p>Neuere Publikationen und eigene Daten zeigen zumindest eine Gleichwertigkeit der therapeutischen Effektivität in Bezug auf die Rezidivrate (BRFS, biochemical-recurrence-free survival rate), Zeit bis Metastasierung (metastasis-free survival rate), und Zeit bis zum (tumorspezifischen) Tod (tumor-specific survival rate) [1-21].</p> <p>Die Nebenwirkungsrate ist bei erfahrenen Therapeuten [22] und korrekter Indikationsstellung niedrig [23-25], schwere Komplikationen sind äußerst selten [25-29].</p> <p>Im indirektem Kohortenvergleich einer Vielzahl von Publikationen zur RPE und anderen Therapieverfahren ist die Effektivität der Brachytherapie bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risikoprofil als gleichwertig, im Hochrisikobereich sogar als höherwertig einzuschätzen [30].</p>
BPS e.V.	S3 Leilinie Kapitel 5.2 Absatz 5.7. soweit AS als Thema mit kurativem Ansatz ist sollte Brachy neben perkutaner Strahlentherapie und RPE empfohlen werden
Urologische Klinik München Planegg	<p>Die LDR Brachytherapie ist eine gemäß allen renomierten internationalen Leitlinien eine empfohlene primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. (1,2,3,4,5,6,7,8, 24,47)</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass innerhalb der letzten 15 Jahre auf der Basis des PSA-Vorsorgescreeenings und der immer besseren Bildgebung das Prostatakarzinom immer früher und damit in immer günstigeren Tumorstadien detektiert wird, werden zukünftig noch mehr die minimal invasiven Therapieoptionen an Bedeutung gewinnen. Anhand der aktuellen Studienlage erscheint es dabei sogar</p>

<ul style="list-style-type: none"> Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>wahrscheinlich, dass das Dose Enhancement bzw. die fokale Prostatakrebstherapie am Karzinomherd im Sinne einer individuellen Präzisionsmedizin selbst bei Organerhalt eine wachsende Rolle spielen wird, da die Brachytherapie alle Anforderungen an eine fokale Therapie erfüllt. (keine Lageänderung von Prostata und Enddarm, keine Variabilität durch unterschiedliche Behandler, Intensitätsmoduliert, Image guided, 3-Dimensional, Monotherapie)</p> <p>Es ist unbestritten, dass die LDR-Brachytherapie die mit Abstand „minimal invasivste“ Therapieoption des lokoregionären Prostatakarzinoms darstellt und zwar in der „whole gland“-Therapie wie auch in der „Fokaltherapie“. (12,49,53,54)</p> <p>Damit ist sie den Alternativverfahren, insbesondere der radikalen Prostatektomie, die weitaus höhere Komplikationsraten aufzeigt, überlegen.</p> <p>Desweiteren zeigt die LDR-Brachytherapie gemäß der aktuellen Datenlage in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben, auf das metastasenfremde Überleben und auf das Overall Survival equieffektive Heilungserfolge wie die radikale Prostatektomie oder die intensitätsmodulierte externe Radiatio. (13,14,15,16,17,18;19,20,50,)</p> <p>Aktuell werden in den USA 19% aller lokal begrenzten Prostatkarzinome mit der LDR-Brachytherapie behandelt.</p> <p>Im Vergleich zur Radikaloperation und externen Radiatio ist die Brachytherapie mit Seeds die preisgünstigste Therapieoption (41,2,43) und es davon auszugehen, dass auf der Basis bisheriger Erläuterungen die Indikationen und damit die Therapiezahlen für die permanente Seedimplantation trotz optimierter Bestrahlungsverfahren von außen und dem derzeitigen Trend der robotischen Chirurgie ansteigen werden.</p> <p>Zudem haben aktuelle prospektiv randomisierte Studien den signifikanten Vorteil im progressionsfreien Verlauf und im tumorspezifischen Überleben der Kombinationstherapie IMRT (46 Gy) mit anschließendem sequentiellen Brachytherapie-Boost mit Seeds (110Gy) nach externer Radiatio beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit ungünstigen mittlerem Risiko und hohem Risikoprofil gezeigt, so dass diese Therapieoption in der hochrangigen aktuellen ASTRO Guideline 2017 als Option definiert wurde und eine Ausweitung und Zunahme der Seedimplantation auch auf diese Risikogruppe zu erwarten ist (21-34,51).</p>
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen grundsätzlich folgende Therapieoptionen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radikale Prostatektomie • Perkutane Strahlentherapie • LDR-Brachytherapie • HDR-Brachytherapie • Active Surveillance (Aktive Überwachung) • Watchful Waiting (langfristiges Beobachten) • HIFU • Kryotherapie • IRE • VTP • RFA • LITT • Hormontherapie <p>Hierbei sind jedoch hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), Kryotherapie/Kältetherapie Irreversible Elektroporation (IRE), Vaskuläre photodynamische Therapie (VTP), Fokale Brachytherapie, Radiofrequenzablation</p>

- **Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein?**

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>(RFA), Laserinduzierte Thermotherapie (LITT) als experimentelle Therapieverfahren zu werten.(1) Die Hormontherapie ist nur bei Patienten mit niedriger Lebenserwartung indiziert. Eine HDR- Brachytherapie soll entsprechend der S3 Leitlinie (2) bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils nur ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden.</p> <p>Gemäß der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (2) werden jedoch ausschließlich folgende Therapieoptionen als primäre Option zur Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms mit einem niedrigen Risikoprofil empfohlen:</p> <p>Active Surveillance, die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die interstitielle LDR-Brachytherapie.</p> <p>Dank technischer Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls, des CTs und der computergesteuerten Dosimetrie in den achtziger Jahren gelang es die Qualität der der LDR-Brachytherapie stark zu verbessern und die LDR-Brachytherapie zu einer Renaissance zu verhelfen. In Nordamerika wurden in den letzten 25 Jahren mehr als 800.000 Patienten mit der LDR-Brachytherapie behandelt (3).</p> <p>In Deutschland erfuhr die LDR-Therapie seit 1998 eine erhebliche Aufwertung und ist im heutigen Therapiegeschehen letztendlich als Standard etabliert. Von 2006 - 2009 wurden in Deutschland über 10.000 Patienten mit der interstitiellen Brachytherapie behandelt (4).</p> <p>Derzeit wird die LDR-Brachytherapie in über 60 Therapiezentren in Deutschland angeboten. Nach den uns vorliegenden Auswertungen der von Krankenhäuser abgerechneten Patienten werden derzeit ca. 1.000 Patienten pro Jahr mit dieser Therapie im stationären und teilstationären Bereich in Deutschland behandelt.</p> <p>Die Etablierung der interstitielle LDR-Brachytherapie als primäre Behandlungsmethode für die lokalisiere Prostatakreberkrankung sowohl national als auch international, konnte auch aufgrund des Nebenwirkungsprofils erreicht werden (22, 59, 60, 61, 62, 63, 64). Dieses unterscheidet sich positiv von anderen Behandlungsmethoden und ist im Hinblick auf Effektivität der Behandlung und Outcome gegenüber anderen Behandlungsoptionen keine Nachrangigkeit erkennen lässt.</p> <p>Hinsichtlich der Einschätzung des medizinischen Stellenwerts der interstitiellen LDR Brachytherapie sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Heilungsraten • Schonung von angrenzenden Organen bewirkt geringes Nebenwirkungsprofil • Keine Entfernung der Prostata • minimal invasiv • Behandlungszeit: durchschnittlich 120 min • Regenerationszeit: 3-4 Tage <p>Die aufgeführten Merkmale resultieren in einer hohen Akzeptanz bei den Patienten.</p> <p>Für den eingetretenen Rückgang in der Anwendungshäufigkeit können unterschiedliche Gründe aufgeführt werden. Zum einen kann an dieser Stelle die Aktualität der Interdisziplinären Leitlinie S3 (2) angeführt werden, da hier als Grundlage ältere wissenschaftliche Erkenntnisse verwendet werden und neueren Entwicklungen (Anpassung Klassifizierungssystem, Kombination LDR + EBRT, Erweiterung der geeigneten Risikoklassen um günstiges, mittleres Risiko) aktuell nicht berücksichtigt werden.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	Die Einstufung als NUB-Methode und nicht aktualisierte Grundsatzgutachten seitens MDS beeinträchtigen die Wirtschaftlichkeit der Therapieoption und in der Folge den Aufbau von Erfahrung, Wissen und Qualität. Die Anerkennung der Brachytherapie in den internationalen Richtlinien ist konträr zu den diffizilen Gegebenheiten für die Anwendung der Therapie in Deutschland.
DEGRO und DRG	C61 Neuerkrankungen Jg 2014: 57370 (Prognose 2018: 60700) 74% werden in einem frühen Stadium (T1 oder T2) diagnostiziert. (RKI; Krebs in Deutschland, 11. Ausg. 2017)
BVMed	<p>Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie² gehören zu den primären Therapieoptionen zur Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms mit einem niedrigen Risikoprofil nur die Active Surveillance, die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die interstitielle LDR-Brachytherapie.</p> <p>Durch technische Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls, des CTs und der computergesteuerten Dosimetrie in den achtziger Jahren wurde die Methode der LDR-Brachytherapie qualitativ stark verbessert und die LDR-Brachytherapie erlebte eine Renaissance. In Nordamerika wurden in den letzten 25 Jahren mehr als 800.000 Patienten mit der LDR-Brachytherapie behandelt.¹</p> <p>In Deutschland erfuhr die LDR-Therapie seit 1998 eine erhebliche Aufwertung und ist aus dem heutigen Therapiegeschehen letztendlich nicht mehr wegzudenken. Von 2006 - 2009 wurden in Deutschland über</p> <p>10.000 Patienten mit der interstitiellen Brachytherapie behandelt.² Derzeit wird die LDR-Brachytherapie in über 60 Therapiezentren in Deutschland angeboten. Nach den uns vorliegenden Auswertungen der von Krankenhäuser abgerechneten Patienten werden derzeit ca. 1.000 Patienten pro Jahr mit dieser Therapie im stationären und teilstationären Bereich in Deutschland behandelt.</p> <p>Die interstitielle LDR-Brachytherapie hat sich daher sowohl national als auch international als eine primäre Behandlungsmethode des lokal begrenzten Prostatakarzinoms etabliert hat, die sich hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils positiv von anderen Behandlungsmethoden unterscheidet und im Hinblick auf Effektivität der Behandlung und Outcome gegenüber anderen Behandlungsoptionen keine Nachrangigkeit erkennen lässt.</p> <p>Die medizinische Relevanz der LDR Brachytherapie kann mit einen Verweis auf folgende Merkmale der Therapie belegt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hohe Heilungsraten 2. Schonung von angrenzenden Organen bewirkt geringes Nebenwirkungsprofil 3. Erhalt der Prostata 4. Gering invasiv 5. Kurze Behandlung – und Regenerationszeit <p>Die genannten Attribute machen die Therapieoption für Patienten sehr Angenehm und interessant. Die möglichen Gründe für den eingetretenen Rückgang in der Anwendungshäufigkeit sind vielfältig. Zum einen kann an dieser Stelle die Aktualität der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms angeführt werden. Die angeführte Literatur ist veraltet und berücksichtigt keine neueren Entwicklungen (Anpassung Klassifizierungssystem, Kombination LDR + EBRT, Erweiterung der geeigneten Risikoklassen um günstiges, mittleres Risiko).</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Einstufung als NUB-Methode und nicht aktualisierte Grundsatzgutachten seitens MDS beeinträchtigen die Wirtschaftlichkeit der Therapieoption und in der Folge den Aufbau von Erfahrung, Wissen und Qualität. Die Anerkennung der Brachytherapie in den internationalen Richtlinien ist konträr zu den diffizilen Gegebenheiten für die Anwendung der Therapie in Deutschland.</p> <p>Darüber hinaus steigt das Interesse an Kombinations-Therapien von Hormonen, Brachytherapie und externer Strahlentherapie für das mittlere und hohe Risiko (siehe Studien-Anlage: „ASCENDE-RT: An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low- Dose-Rate Brachytherapy Boost to a D Dose-Escalated External Beam Boost for High- And Intermediate-Risk Prostate Cancer“).</p>
DGU	<p>Über die Häufigkeit der LDR Brachytherapie sind der DGU keine konkreten Zahlen bekannt. Es gibt wenige Zentren, die über große Fallzahlen verfügen (z.B. Henkel/Kahmann in Berlin) und eine größere Anzahl Kliniken die in geringerem Maße LDR-Brachytherapien durchführen. Insgesamt ergibt sich der Eindruck, dass die Fallzahlen bundesweit in den letzten Jahren eher rückläufig sind. Zur medizinischen Relevanz s. 7.</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Die medizinische Relevanz der Methode „LDR Brachytherapie“ ist bezüglich ihrer grundsätzlichen Charakteristiken sehr hoch. Die Methode ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hochkurativ (1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,27,28,35,36) 2. organerhaltend 3. einzeitig und mit nur sehr geringer Invasivität durchführbar 4. mit geringen Nebenwirkungen durchführbar, oft geringer als von Radikaloperation oder EBRT (16,17,18,19,32,33,34) <p>Sie ist daher bei Patienten, die von der Methode wissen, sehr attraktiv und somit hochrelevant.</p> <p>Die LDR-Brachytherapie ist eine interdisziplinäre Methode, die in Kooperation eines strahlenfachkundigen Arztes und einem Urologen erfolgt. Da sich sowohl die (etablierten) strahlentherapeutischen wie urologischen Interessensgruppen daran nicht gewöhnen können und ein flächendeckendes Angebot von LDR-Brachytherapie die Behandlungszahlen sowohl von Radikaler Prostatektomie wie auch EBRT erheblich reduzieren würde, wurde die LDR-Brachytherapie daher von beiden Gruppierungen behindert bzw. blockiert.</p> <p>Die Häufigkeit ihrer Anwendung geht in der Folge in den letzten Jahren etwas zurück und liegt derzeit bei etwa 5-8 % aller Neubehandlungen in Deutschland. Konkret kann dies an mehreren Faktoren liegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die deutsche S3-LL Prostatakarzinom ist in den Kapiteln zur LDR-Brachytherapie inkl. der Konsultationsfassung 2017 veraltet, das Autorenteam der Kapitel zur LDR-Brachytherapie weist insgesamt nur wenig, teils gar keine eigene Erfahrung mit der Methodik auf. So sind zum Beispiel die Anpassungen des Gleason-Scores der ISUP Updates 2005 und 2014 (29,30,31) nicht berücksichtigt. 2. Neue Erkenntnisse sind aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von wissenschaftlichen Publikationen, die nach 2010 veröffentlicht wurden sind, nicht erfasst. 3. Die LDR-Brachytherapie gilt in Deutschland – initial als Folge der ablehnenden Einschätzungen der Fachverbände - immer noch als NUB-Methode. Dies führt dazu, daß viele Leistungen stationär innerhalb des DRG-Systemes erbracht werden müssen. Ebenfalls inzwischen veraltete Grundsatzgutachten des MDS gehen davon aus, daß mit der

- **Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein?**

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Radikaloperation und externen Bestrahlung den Versicherten ausreichende Standardtherapien zur Verfügung stehen. Dies führt in einigen (vielen) Kliniken dazu, daß mit der LDR-Brachytherapie <u>keine</u> Erlöse generiert werden können, weil die Behandlungen als Fehlbelegung qualifiziert werden. Dies wiederum führt dazu, daß auch keine Erfahrung mit der Methodik vorliegt und in der Folge der Aufbau der erforderlichen Behandlungsqualität beeinträchtigt wird.</p> <p>4. In den Tumorkonferenzen werden naturgemäß zumeist Verfahren empfohlen, für die bei den Leistungserbringern eine hohe Expertise vorliegt, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien stehen und deren Finanzierung gesichert ist.</p> <p>5. Die Faktoren nach 1.-4. führen trotz international weitestreichender Anerkennung für die LDR-Brachytherapie zu einer rel. geringen Indikationsstellung. Es darf durchaus angenommen werden, daß hierdurch schon manchem Patienten auch erhebliche Nachteile entstanden sind, weil keine adäquate Aufklärung über die Methode stattgefunden hat.</p> <p>Ziel der vorliegenden Untersuchung des G-BA und des IQWiG sollte es m.E. daher sein,</p> <ol style="list-style-type: none"> a. eine wissenschaftlich korrekte Darstellung des derzeitigen medizinischen Standes der LDR-Brachytherapie auch unter Berücksichtigung des Evidenzlevels konkurrierender Verfahren zu geben und diesen auch in die nächste Fassung der S3-Leitlinie zu implementieren – es kann nicht sein, daß bzgl. des Evidenzlevels andere Maßstäbe angelegt werden als für die Standardverfahren - , b. einen weiterhin angemessenen Qualitätssicherungsrahmen zu definieren und c. für eine adäquate <u>sichergestellte</u> Vergütung dieser interdisziplinären Leistung zu sorgen, z.B., indem die Fehlbelegungsprüfung dieser Leistung (DRG M07Z) ausgesetzt wird. <p>Es wird geschätzt, daß - sollten faire (vergleichbare) Voraussetzungen geschaffen sein und vor allem die Vergütung auch durchsetzbar sein - etwa 30 % der Patienten sich für eine LDR-Brachytherapie entscheiden würden. Dies entspricht auch den bisher noch unpublizierten Erfahrungen der PREFERE-Studie.</p> <p>Es wäre ferner aus Sicht der mit der Methode erfahrenen Ärzte wünschenswert, die LDR-Brachytherapie nicht mehr ausschließlich als isolierte Methode für die Behandlung eines Prostata-Frühhkarzinomes zu sehen, sondern sie <u>auch im Kontext der anderen strahlentherapeutischen Verfahren sachgerecht</u> zu bewerten. Eine solche neutral beschreibende Bewertung, gemeinsam im Konsens verfasst von jeweils hochrangigen Experten der LDR-Brachytherapie, der HDR-Brachytherapie und der IMRT-EBRT liegt bereits vor (4) und könnte als Grundlage dienen. Eine Bewertung durch Fachgesellschaften, deren federführende Mitglieder die Methode als Konkurrenz sehen und zudem keine eigenen nennenswerten Erfahrung haben, kann nicht dem hohen Maßstab, den der G-BA und das IQWiG an sich selber formulieren – den zudem auch Politik wie auch die Gesellschaft als selbstverständlich voraussetzen - gerecht werden.</p> <p>Mittlerweile ist die LDR-Brachytherapie über das Frühstadium hinaus im lokal fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (12,20,25,27,28,35,36) einsetzbar und hierbei in Kombination mit einer EBRT und ADT einer alleinigen EBRT und ADT auch in einer <u>randomisierten</u> Studie signifikant überlegen (12).</p> <p>Die LDR-Brachytherapie kann vor dem Hintergrund einer sich immer weiter individuell orientierenden Medizin für Teilbehandlungen der Prostata im Frühstadium eingesetzt werden. Sie ist m.E. die ideale fokale Therapiemethode, die dennoch</p>

<ul style="list-style-type: none"> Wie schätzen Sie die jeweilige Häufigkeit und medizinische Relevanz der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	auch bei fokaler Anwendung in der Lage ist, die jeweilige perikapsuläre Region nebenwirkungsarm mitzubehandeln (37).
Brachy Zentrum Berlin	<p>Die Brachytherapie mit Seeds (LDR-Brachytherapie) ist ein seit mehr als 20 Jahren weltweit anerkanntes und etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Die Einführung moderner Ultraschalltechniken mit Verbesserung des transrektalen Ultraschalls und insbesondere die verbesserten Möglichkeiten der Dosisplanung durch moderne Computertechnik haben das Verfahren rapide nach Vorne gebracht. Innovationsfreudige Gesundheitssysteme wie in den USA haben diese moderne Therapie schnell aufgegriffen und in das Standardrepertoire der Behandlungsoptionen aufgenommen.</p> <p>Die Notwendigkeit der engen Zusammenarbeit zwischen Urologen und fachkundigem Arzt im Umgang mit umschlossenen radioaktiven Stoffen erschwert die Etablierung des Verfahrens in der Praxis. In Deutschland hat auch die zeitweise eingeschränkte Erstattung der Therapie sowie Verhinderungstaktiken der Kassen und der Berufspolitik die Etablierung der Brachytherapie und die flächige Verbreitung verzögert bis behindert.</p> <p>Die Brachytherapie ist jedoch in den deutschen S3-Leitlinien als eine der Standardtherapien etabliert und sollte deshalb jedem Patienten, der diese Therapie wünscht, zur Verfügung stehen.</p> <p>In den USA wurden in den letzten 25 Jahren mehr als 800.000 Patienten mit der LDR-Brachytherapie behandelt. ² (Grand View Research, 2017)</p> <p>In Deutschland war die Entwicklung aus den o.g. Gründen deutlich langsamer. Seit der Jahrtausendwende wurden mehr als 20.000 Patienten behandelt. Dabei gibt es ein paar große Zentren (Brachy Zentrum Henkel und Kahmann, Berlin; Dr. Zimmermann, Hamburg) die jeweils mehr als 200 Patienten pro Jahr therapieren und ca. 50 kleinere Zentren. Derzeit werden nach Auskünften der Industrie ca. 1.000 Patienten pro Jahr in Deutschland mit der Brachytherapie behandelt.</p>
Elekta GmbH	<p>C61 Neuerkrankungen Jg 2014: 57370 (Prognose 2018: 60700)</p> <p>74% werden in einem frühen Stadium (T1 / T2) diagnostiziert.</p> <p>(RKI; Krebs in Deutschland, 11. Ausg. 2017)</p>
Dr. Sprenk	Anwendbar bei ca. 25% der Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom
Klinikum Gießen-Marburg	Inzidenz der T1/2 Prostata-Ca (Krebsregister NRW): ca. 70% (2002/3) vs. ca. 50% (1992-5) und somit durch die wirksamen Früherkennungs-Programme ansteigend

<ul style="list-style-type: none"> • Welche Klassifikation und Stadieneinteilung sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	TNM Einteilung PSA Wert, Gleason Score
Charité	Risikoeinteilung nach NCCN (T-Stadium, PSA Wert, Gleason-Wert); niedrige und niedrig intermediäre Stadien bis Gleason 7a zeigen die besten Daten; darüber hinaus können Größe der Prostata und Nebenerkrankungen des Patienten Ausschlusskriterien darstellen
MediClin Bonn	Grundlage für die Therapieentscheidung bilden Alter, Komorbiditäten, Lebenserwartung, PSA-Wert, klinisches TNM-Stadium, Gleason score, Anzahl/Anteil der befallenen Stenzen, Prostatavolumen sowie Miktionsymptomatik
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	[...] 3+3 = 6 Hat 2 positive Stenzen bei 12 Biopsien Einseitiger Befall der Prostata
Urologisches Gesundheitszentrum	Behandlungsindikationen werden interdisziplinär gestellt und entsprechen den aktuellen Leitlinien. Bei speziellem Patientenwunsch wird die Therapie als Sonderindikation durchgeführt. <u>Es kann vereinfacht gelten, dass bei Ausschluß von medizinischen Kontraindikationen für die Seed Brachytherapie (s.u.) dieselben Indikationen wie für eine RPE gelten können.</u> Unter Einschluß individueller Situationen können WHO-Risikogruppe I (low-risk) und WHO Gruppe II (intermediate risk) mittels Seed Brachytherapie Monotherapie behandelt werden, während WHO Gruppe III mittels Hormonentzug, externer Bestrahlung und anschließender Seed Brachytherapie behandelt werden können.
BPS e.V.	T1 T2
Urologische Klinik München Planegg	Für die Stadieneinteilung wird die TNM-Klassifikation (<i>Classification of Malignant Tumors</i>) herangezogen. Als lokal begrenzt werden dabei die klinischen Stadien cT1-2 angesehen, wobei zur Therapieentscheidung gegenwärtig der PSA-Serumwert und der histologische Gleason-Score mit herangezogen werden, um eine möglichst „risikoadaptierte“ Therapie für den Patienten auswählen zu können. In Abhängigkeit vom Risikoprofil werden zusätzlich Bildgebungstechniken, wie z. B. Knochenszintigraphie, CT, multiparameter MRT-Untersuchungen oder ein PSMA PET zum systemischen und optimierten lokalen Staging vor Therapiebeginn durchgeführt.
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Das lokal begrenzte Prostatakarzinom ist als bösartiger Tumor der Prostata definiert, der innerhalb der Prostatakapsel ohne Beteiligung der Lymphknoten oder anderer peripherer Organe wächst. Klinisch ist dieser Tumor als < T2b definiert. Aus pathologischer Sicht gilt ein Prostatakarzinom als organbegrenzt, wenn es ≤ pT2, pN0, pM0 ist. Die Wahrscheinlichkeit, ein organbegrenzt Prostatakarzinom zu finden, sinkt mit steigendem Serum-PSA Wert und höherem Gleason-Grad in der Stanzbiopsie.
DEGRO und DRG	Grundlage ist die Einteilung nach D'Amico Niedriges Risiko: Gleason Score < 7, PSA < 10 ng/ml, cT1a – cT2a

<ul style="list-style-type: none"> • Welche Klassifikation und Stadieneinteilung sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Mittleres Risiko: cT2b / 2c, PSA 10 ng/ml – 20 ng/ml, Gleason Score 7 (a / b)</p> <p>Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml, \geqcT3a, Gleason Score 8 - 10</p>
BVMed	<p>Das lokal begrenzte Prostatakarzinom ist als bösartiger Tumor der Prostata definiert, der innerhalb der Prostata kapsel ohne Beteiligung der Lymphknoten oder anderer peripherer Organe wächst. Klinisch ist dieser Tumor als < T2b definiert. Aus pathologischer Sicht gilt ein Prostatakarzinom als organbegrenzt, wenn es \leq pT2, pN0, pM0 ist. Die Wahrscheinlichkeit, ein organbegrenzt Prostatakarzinom zu finden, sinkt mit steigendem Serum-PSA Wert und höherem Gleason-Grad in der Stanzbiopsie.</p>
DGU	<p>Gemäß Prostatakarzinom-S3-Leitlinie soll zur Stadieneinteilung die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen werden. Die Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst.</p> <p>Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird (nach D'Amico) bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriges Risiko: PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a. • Intermediäres Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b. • Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c <p>Diese Risikoklassifizierung liegt vielen klinischen Studien zugrunde, die Parameter PSA-Wert, Gleason-Score und T-Kategorie sind die Basis von Nomogrammen (1).</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Grundlagen der Behandlungsplanung beim Prostatakarzinom sind die Parameter „PSA-Wert, Gleason-Score und klinisches Tumorstadium“. Diese drei Parameter werden üblicherweise zusammengefasst, um sog. „Risikogruppen“ (Low, Intermediate, High) zu bilden.</p> <p>Die in Deutschland (in der S3-LL, 8) gebräuchliche Risikogruppeneinteilung stammt von d'Amico 1998. Sie wurde initial anhand von Patientendaten nach Radikaler Prostatektomie erstellt.</p> <p>Die Problematik solcher Risikogruppierungen liegt im Detail, von den drei Einflussgrößen ist nur der PSA-Wert eindeutig und zeitkonstant definiert:</p> <p>Die verlässliche Bestimmung des klinischen Tumorstadium (Tastbefund) hängt vom Geschick und der Erfahrung des Untersuchers ab. Problematisch ist dies in Verbindung mit der Verwendung der d'Amico Klassifikation, weil in dieser ein beidseitig tastbarer Tumor (cT2c), selbst wenn er ansonsten günstige Parameter wie PSA < 10 ng/ml und Gleason 3+3=6 aufweist, als Hoch-Risiko-Karzinom betrachtet wird und (fälschlich) als nicht geeignet für die LDR-Brachytherapie erachtet wird.</p> <p>In der d'Amico-Klassifikation gilt ein Gleason 3+3=6 Tumor als Low risk, Gleason 3+4 aber bereits als intermediate risk. Vor dem Hintergrund der in den letzten 12 Jahren erfolgten Updates der Gleason-Einteilung kommt es dadurch zu einem Bias in der Stadienzuordnung der Patienten (29,30,31). Die meisten Tumoren, die bis 2005 als Gleason \leq 6 bezeichnet wurden und für die LDR-Brachytherapie als geeignet galten, werden nach den Updates des Gleason Scores als 3+4 oder sogar 4+4 klassifiziert und dann nicht mehr als geeignet für die LDR-BT bezeichnet, obwohl sich die biologischen Eigenschaften des Tumors nicht verändert haben und gute Ergebnisse durch LDR-Brachytherapie belegt waren/sind.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Welche Klassifikation und Stadieneinteilung sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Brachy Zentrum Berlin	<p>Prostatatumoren werden zunächst nach dem TNM-System eingeteilt. Die lokal begrenzten Prostatatumoren sind die der T-Klassifikation 1 und 2. Es dürfen keine Metastasen vorhanden sein, also N0M0.</p> <p>In Abhängigkeit vom klinischen Parametern wie der rektale Tastbefund, dem PSA-Wert, der Ausbreitung des Tumors und dem Gleason-Score der Biopsie werden die Prostatatumoren in Risikogruppen (niedriges - mittleres und hohes Risiko) stratifiziert. Dies ist wichtig zur Beratung des Patienten aber auch für die Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapieoptionen in Studien. Als Beispiel für eine Risikoklassifizierung ist hier die Klassifikation nach d'Amico:</p> <p>Niedriges Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Summe \leq 6 und • klinisches Stadium T1/T2a und • Prozentsatz befallener Stenzen < 50 % oder • zwar sonst mittleres Risiko, aber nur eine positive Stanze <p>Mittleres Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Summe 7, oder • klinisches Stadium T2b • zwar sonst niedriges Risiko, aber mit über 50 % positiver Stenzen, oder • zwar sonst Hochrisiko, aber nur eine positive Stanze <p>Hohes Risiko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleason-Summe \geq 8 oder PSA > 20 ng/ml und mehr als eine positive Stanze oder • klinisches Stadium T2c-T3a, oder • zwar sonst mittleres Risiko, aber mehr als 50 % positiver Stenzen
Elekta GmbH	<p>Grundlage ist die Einteilung nach <i>D'Amico</i></p> <p><u>Niedriges Risiko:</u> Gleason Score <6, PSA <10ng/ml, cT1a–cT2a</p> <p><u>Mittleres Risiko:</u> Gleason Score 7(a/b), PSA 10–20ng/ml, cT2b/2c</p> <p><u>Hohes Risiko:</u> Gleason Score 8–10, PSA >20 ng/ml, \geqcT3a</p>
Dr. Sprenk	TNM-Stadium und Gleason-Score, Anzahl der positiven Stanzbiopsien
Klinikum Gießen-Marburg	<p>a. TNM Klassifikation maligner Tumoren, UICC, Wiley-VCH, 8.Auflage, 2017</p> <p>b. D'Amico Risiko-Klassifikation basierend auf TNM, Gleason Score und initialem PSA: J Clin Oncol 1999; 17: 168-172</p>

<ul style="list-style-type: none"> Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Allgemeinzustand, Lebenserwartung, Patientenwunsch : Kontinenz, Potenz. Kontraindikation Prostatagröße > 100 ml, ausgeprägte Miktionsbeschwerden
Charité	Risikoeinteilung nach NCCN (T-Stadium, PSA Wert, Gleason-Wert); niedrige und niedrig intermediäre Stadien bis Gleason 7a kommen primär in Frage; darüber hinaus können Größe der Prostata und Nebenerkrankungen des Patienten oder medikamentöse dauerhafte Blutverdünnung Ausschlusskriterien darstellen
MediClin Bonn	Alle unter Punkt 2 erwähnten Kriterien sind für die Indikationsstellung wichtig. Ein Prostatavolumen >60cm ³ , schwacher Harnstrahl (Qmax<10ml/s), IPSS(Prostatasymptomscore)>10, größerer TURP(transurethrale Resektion der Prostata)-Defekt und relevanter Restharn sind Kontraindikationen. Wie bei der Therapie anderer Karzinome (z.B. gynäkologisch) kann auch die Brachytherapie beim Prostatakarzinom als Monotherapie (alleinige Therapie) oder eine mit der perkutanen Radiotherapie kombinierte Therapie durchgeführt werden. Kandidaten für die Monotherapie sind Patienten mit niedrigem und günstigem mittleren Risikoprofil. Patienten mit aggressiveren Tumoren sind Kandidaten für eine kombinierte Therapie (Brachytherapie als Boost). Die kombinierte Therapie (perkutan Radiotherapie mit LDR-Brachytherapie) wird in Deutschland sehr selten durchgeführt (besser etabliert für den Boost ist die HDR-Brachytherapie).
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	Bessere [...] Erhaltung der Lebensqualität Prostata ≥ 50 %
Urologisches Gesundheitszentrum	(Leitliniengerechte Indikationsstellung und Sonderindikationen siehe auch 2.) Wesentliche medizinische <u>Kontraindikationen</u> für die Seed Brachytherapie sind erhebliche Miktionsbeschwerden, Restharmengen > 100 ml, Prostatagröße > 60 ml. Kontraindikationen für eine Seed Brachytherapie <u>Monotherapie</u> ist der WHO Risikostatus III (Hochrisikogruppe, entsprechend Gleason Gruppe 7b, 8, 9). Hier sollte eine Kombinationstherapie mit externer Bestrahlung erfolgen [30-33].
BPS e.V.	Soweit AS Voraussetzungen gegeben sind und der Größe der Prostata 60 ml nicht überschreitet, keine Miktionsbeschwerden und keine chronischen Darmentzündungen
Urologische Klinik München Planegg	In Anlehnung an die von D' Amico-Risikoklassifikation wird das lokal begrenzte Prostatakarzinom wie folgt risikostratifiziert: Niedriges Risiko: <ul style="list-style-type: none"> • <i>PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Summe ≤ 6 und</i> • <i>klinisches Stadium T1/T2a und</i> • <i>Prozentsatz befallener Stenzen < 50 %</i> Mittleres Risiko: <ul style="list-style-type: none"> • <i>PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Summe 7, oder</i> • <i>klinisches Stadium T2b</i> Hohes Risiko: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gleason-Summe ≥ 8 oder PSA > 20 ng/ml und mehr als eine positive Stanze oder</i>

- **Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es?**

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>klinisches Stadium T2c-T3a</i> <p>Eine weitere gängige in der Praxis verwendete Risikoklassifizierung ist die Risikoklassifizierung der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die das lokal begrenzte Prostatakarzinom in die Risikogruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Very low risk - Low risk - Intermediate risk - high risk und - very high risk <p>klassifiziert. (1)</p> <p>Die Brachytherapie als Monotherapie ist eine Leitlinientherapieoptionen für Patienten mit einem lokal begrenzten Niedrigrisiko Prostatakarzinom sowie für Patienten mit einem lokal begrenzten günstigen mittleren Risikokarzinom (1-8). Entsprechend der aktualisierten internationalen Leitlinien (ASTRO, ABS, NCCN) ist die Brachytherapie mit Seeds als sequentieller Boost als Kombinationstherapie nach IMRT (46 Gy) mit reduzierter Dosis (110 Gy) aufgrund der nachgewiesenen besseren Langzeitergebnisse eine zu bevorzugende Therapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom der hohen - und sehr hohen Risikogruppe (1,5,24).</p> <p>Ebenso kann die Brachytherapie geeigneten Patienten in kurativer Intention bei einem histologisch gesicherten Lokalrezidiv nach EBRT als Salvagetherapieoption angeboten werden, sodass dem Patienten die Nebenwirkungen einer Salvageradikaloperation mit einer bekanntermaßen hohen Inzidenz einer signifikanten Harninkontinenz und -/ oder einer ADT erspart bleiben ((44,45,46,,52).</p> <p>Absolute Kontraindikationen für die Brachytherapie sind vorbestehende rektale Fisteln und ein verschlossenes Rektum nach Hartmann-Op, Relative Kontraindikationen sind ein großer urethraler Defekt nach vorausgegangener transurthraler Prostataresektion (TUR-P), große Prostatavolumina > 60 cc und Restharnwerte > 100 ml.</p>
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>In Deutschland wird die LDR-Brachytherapie überwiegend als Monotherapie mit ¹²⁵I bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen eingesetzt.(5)</p> <p>Als Monotherapie ist die LDR-Brachytherapie sicher indiziert bei lokalisierten Prostatakarzinomen mit einem klinischen Stadium ≤ pT2a bei N0 und M0, einem Gleason Grad von ≤ 6 in nicht mehr als einer von sechs Prostatastanzen einem S-PSA Wert ≤ 10ng/ml und einem Prostatavolumen ≤ 50ccm.(6) Ferner sollten der internationale Prostata Symptom Score (IPSS) < 8, der Uroflow > 15 ml/s und der Restharn < 50ml sein.</p> <p>Kein Einsatz der LDR Brachytherapie sollte bei klinisch metastasierten Stadien erfolgen. Ebenso bei Lebenserwartung kleiner 5 Jahre und Kontraindikation der Anästhesie.</p> <p>Bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko können folgende relative Ausschlusskriterien aufgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schamwinkelinterferenz • vorausgegangene Strahlentherapie des kleinen Beckens • vorangestellte transurethrale Resektion der Prostata (TURP) innerhalb der letzten 6 Monate

- Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es?

Einschätzende(r)	Antwort																																				
	<ul style="list-style-type: none"> • positive Samenblasenbiopsie <p>Unterschiedliche europäische und amerikanische Leitlinien fassen diese Punkte ausführlich zusammen. (7, 8, 9, 10, 11, 12)</p> <table border="1" data-bbox="427 542 1369 1064"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Empfohlen</th> <th>Optional</th> <th>Im Rahmen von klinischen Studien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SA (ng/ml)</td> <td>< 10</td> <td>10 - 20</td> <td>>20</td> </tr> <tr> <td>Gleason Grad</td> <td>5 – 6</td> <td>7</td> <td>8 - 10</td> </tr> <tr> <td>Stadium</td> <td>T1c– T2a</td> <td>T2b – T2c</td> <td>T3</td> </tr> <tr> <td>IPSS</td> <td>0 - 8</td> <td>9 - 19</td> <td>>20</td> </tr> <tr> <td>Volumen (ml)</td> <td>< 40</td> <td>40 - 60</td> <td>>60</td> </tr> <tr> <td>Q_{max} (ml/s)</td> <td>>15</td> <td>15 – 10</td> <td><10</td> </tr> <tr> <td>Restharn. (ml)</td> <td></td> <td></td> <td>>200</td> </tr> <tr> <td>TURP ±</td> <td></td> <td></td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 1: Kriterien für die Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p>	Parameter	Empfohlen	Optional	Im Rahmen von klinischen Studien	SA (ng/ml)	< 10	10 - 20	>20	Gleason Grad	5 – 6	7	8 - 10	Stadium	T1c– T2a	T2b – T2c	T3	IPSS	0 - 8	9 - 19	>20	Volumen (ml)	< 40	40 - 60	>60	Q _{max} (ml/s)	>15	15 – 10	<10	Restharn. (ml)			>200	TURP ±			+
Parameter	Empfohlen	Optional	Im Rahmen von klinischen Studien																																		
SA (ng/ml)	< 10	10 - 20	>20																																		
Gleason Grad	5 – 6	7	8 - 10																																		
Stadium	T1c– T2a	T2b – T2c	T3																																		
IPSS	0 - 8	9 - 19	>20																																		
Volumen (ml)	< 40	40 - 60	>60																																		
Q _{max} (ml/s)	>15	15 – 10	<10																																		
Restharn. (ml)			>200																																		
TURP ±			+																																		
DEGRO und DRG	<p>Niedrig-Risiko-Gruppe: Gleason Score 6 + PSA <10ng/ml cT1c –cT2 ⇒ Indikation zur alleinigen LDR Brachytherapie</p> <p>Frühes mittleres Risiko: Gleason Score 7 +PSA <10ng/ml Alleinige LDR- Brachytherapie</p> <p>Mittlere Risiko Gruppe: LDR + perkutane Bestrahlung</p> <p>Hohes Risiko Gruppe Keine LDR Empfehlung</p> <p><u>Kontraindikationen:</u> Prostata >60ml IPSS- Score>8 Großer TURP Defekt Lebenserwartung <5 Jahre OP Risiko Gerinnungsstörungen</p>																																				
BVMed	In Deutschland wird die LDR-Brachytherapie überwiegend als Monotherapie mit ¹²⁵ I bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen eingesetzt ³ . Die Kombinationstherapie spielt derzeit keine wesentliche Rolle in der Anwendung. Als Monotherapie ist die																																				

<ul style="list-style-type: none"> Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>LDR-Brachytherapie sicher indiziert bei lokalisierten Prostatakarzinomen mit einem klinischen Stadium \leq pT2a bei N0 und M0, einem Gleason Grad von \leq 6 in nicht mehr als einer von sechs Prostatastanzen einem S-PSA Wert \leq 10ng/ml und einem Prostatavolumen \leq 50ccm.⁴ Ferner sollten der internationale Prostata Symptom Score (IPSS) $<$ 8, der Uroflow $>$ 15 ml/s und der Restharn $<$ 50ml sein.</p> <p>Bei klinisch metastasierten Stadien sollte die LDR-Brachytherapie nicht eingesetzt werden. Ebenso bei Lebenserwartung kleiner 5 Jahre und Kontraindikation der Anästhesie.</p> <p>Bei klinisch metastasierten Stadien sollte die LDR-Brachytherapie nicht eingesetzt werden. Ebenso bei Lebenserwartung kleiner 5 Jahre und Kontraindikation der Anästhesie.</p> <p>Bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko können folgende relative Ausschlusskriterien aufgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schamwinkelinterferenz • vorausgegangene Strahlentherapie des kleinen Beckens • vorangestellte transurethrale Resektion der Prostata (TURP) innerhalb der letzten 6 Monate • positive Samenblasenbiopsie <p>Zusammenfassend wird hier auf europäischen und amerikanischen Guidelines verwiesen.^{5, 6, 7, 8, 9, 10}</p> <p><i>Prostatakarzinom</i></p>
DGU	<p>Die Indikationsstellung erfolgt anhand der unter 2. genannten D'Amico Risikoklassifikation.</p> <p>Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.</p> <p>Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage keine Empfehlung gegeben werden.</p> <p>Patienten mit hohem Risiko sollen keine LDR Brachytherapie erhalten (Grad A Empfehlung).</p> <p>Kontraindikationen sind ein großes Prostatavolumen ($>$60 ml). Relative Kontraindikationen sind eine subvesikale Obstruktion (IPSS$>$12, Restharnbildung) (1).</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Die Indikation richtet sich zum einen nach dem onkologischen Status und zum anderen nach dem funktionellen Zustand der Blasenentleerung (4,5,9,10,11).</p> <p>In der internationalen Literatur (1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,27,28,35,36) besteht bei Tumoren im niedrigen und mittleren Risikostadium eine unzweifelhafte Indikation zur alleinigen LDR-Brachytherapie.</p> <p>Als funktionelle Voraussetzung ist eine ausreichende Blasenentleerung gefordert, i.d.R. definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qmax im Uroflow $>$ 10 ml/s • Restharn $<$ 100 ml • IPSS $<$ 20

<p>• Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es?</p>							
Einschätzende(r)		Antwort					
		<p>Ferner gibt es Situationen mit erhöhter technischer Schwierigkeit, die eine relative Kontraindikation darstellen können (4,5,11):</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige Beckenbestrahlung • entzündliche Darmerkrankungen • Blutungsrisiken durch Antikoagulantien • Großer Mittellappen • Große Prostata (> 60 ccm) • Schambeininterferenz <p>Zu beachten ist, daß ein Teil dieser hier <u>relativen</u> Kontraindikationen bei einer Radikal-OP oder externen Bestrahlung als <u>absolute</u> Kontraindikationen gelten!</p>					
Brachy Zentrum Berlin		<p>Gemäß den deutschen S3-Leitlinien ist die Indikation zur Brachytherapie bei Patienten mit einem low-risk Tumor gegeben. Hier ist die Indikation auf Gleason Score ≤ 6 begrenzt. In den internationalen Leitlinien und in der abgebrochenen PREFERE-Studie sind auch Tumoren mit Gleason Score von 7a eingeschlossen. Dies ist umso verständlicher seit im Jahr 2005 die Gleason Graduierung verändert wurde und viele ehemals als Gleason 6 eingestufte Tumoren in der neuen Klassifikation jetzt Gleason 7a sind.</p> <p>Im Gegensatz zu den internationalen Leitlinien konnte sich die deutsche Leitlinienkommission nicht auf einen Konsensus zu den intermediären Tumoren einigen. Im Begleittext der Leitlinie wird dies ausführlich beschrieben. International wird eine klare Indikation zur Brachytherapie auch bei den Tumoren des intermediären Risikos gesehen.</p> <p>Tumoren des hohen Risikos sollen gemäß der S3-Leitlinie nur im Rahmen von Studien der Brachytherapie zugeführt werden. Hier würde man eine Kombinationstherapie aus Seeds (110 Gy) und externer Bestrahlung (45 Gy) durchführen. In einer prospektiv randomisierten Studie über den Vergleich von Seeds plus EBRT im Vergleich zu EBRT alleine konnte bei Patienten des hohen Risikos signifikante Überlebensvorteile zugunsten der Kombination aus Seeds und EBRT gezeigt werden. Auch hier müsste die Leitlinie dringend angepasst werden. Nach Bekanntgabe der Konsultationsfassung der Leitlinie im Herbst 2017, in der die Brachytherapie unverändert war, wurden multiple Kommentare zu einem notwendigen Update der Leitlinie eingereicht. Es bleibt zu wünschen, dass die Leitlinie zeitnah der Studienlage angepasst wird.</p> <p>Kontraindikationen für die Brachytherapie sind metastasierte Tumoren und Patienten, bei denen die zu erwartende Lebenszeit deutlich unter 10 Jahren ist. Auch eine Prostatagröße von über 60 ccm sollte nicht mit der Brachytherapie therapiert werden.</p> <p>Relative Kontraindikationen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorausgegangene Bestrahlung im Bereich des kleinen Beckens • enger Schambeinwinkel • vorausgegangene transurethrale Resektion der Prostata in den letzten 6 Monaten • obstruktive Miktionsymptomatik mit Flow Qmax < 15 ml/s • IPSS Score > 15 • Restharnmenge > 100 ml 					
		<table border="1"> <tr> <td>Parameter</td> <td>Empfohlen</td> <td>Optional</td> <td>Im Rahmen von klinischen Studien</td> </tr> </table>		Parameter	Empfohlen	Optional	Im Rahmen von klinischen Studien
Parameter	Empfohlen	Optional	Im Rahmen von klinischen Studien				

- Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es?

Einschätzende(r)	Antwort																																
	<table border="1"> <tr> <td>SA (ng/ml)</td> <td>< 10</td> <td>10 - 20</td> <td>>20</td> </tr> <tr> <td>Gleason Grad</td> <td>5 – 6</td> <td>7</td> <td>8 - 10</td> </tr> <tr> <td>Stadium</td> <td>T1c– T2a</td> <td>T2b – T2c</td> <td>T3</td> </tr> <tr> <td>IPSS</td> <td>0 - 8</td> <td>9 - 19</td> <td>>20</td> </tr> <tr> <td>Volumen (ml)</td> <td>< 40</td> <td>40 - 60</td> <td>>60</td> </tr> <tr> <td>Q_{max} (ml/s)</td> <td>>15</td> <td>15 – 10</td> <td><10</td> </tr> <tr> <td>Restharn. (ml)</td> <td></td> <td></td> <td>>200</td> </tr> <tr> <td>TURP ±</td> <td></td> <td></td> <td>+</td> </tr> </table> <p>Tabelle 1: Kriterien für die Indikationsstellung zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ^{3 4 5 6 7 8}.</p>	SA (ng/ml)	< 10	10 - 20	>20	Gleason Grad	5 – 6	7	8 - 10	Stadium	T1c– T2a	T2b – T2c	T3	IPSS	0 - 8	9 - 19	>20	Volumen (ml)	< 40	40 - 60	>60	Q _{max} (ml/s)	>15	15 – 10	<10	Restharn. (ml)			>200	TURP ±			+
SA (ng/ml)	< 10	10 - 20	>20																														
Gleason Grad	5 – 6	7	8 - 10																														
Stadium	T1c– T2a	T2b – T2c	T3																														
IPSS	0 - 8	9 - 19	>20																														
Volumen (ml)	< 40	40 - 60	>60																														
Q _{max} (ml/s)	>15	15 – 10	<10																														
Restharn. (ml)			>200																														
TURP ±			+																														
Elekta GmbH	<p><u>Niedriges Risiko:</u> Gleason Score 6 + PSA <10ng/ml cT1c – cT2 -> alleinige LDR-Brachytherapie</p> <p><u>Frühes mittleres Risiko:</u> Gleason Score 6 + PSA >10ng/ml <20ng/ml Gleason Score 7 +PSA <10ng/ml -> alleinige LDR-Brachytherapie</p> <p><u>Mittleres Risiko:</u> LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie</p> <p><u>Hohes Risiko:</u> Keine Empfehlung zur LDR-Brachytherapie</p> <p><u>Kontraindikationen:</u> Große Prostata >60ml IPSS-Score>8 Großer TURP Defekt Geringe Lebenserwartung <5 Jahre Hohes OP Risiko Gerinnungsstörungen</p>																																

3 (Mottet, et al., 2017)

4 (Davis, et al., 2012)

5 (Rumble, Kollmeier, & Chin, 2017)

6 (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer (Version 1.2018), 2018)

7 (Sanda, Cadeddu, Kirkby, Chen, & Tony, 2017)

8 (Parker, Gillessen, Heidenreich, & Horwich, 2015)

• Anhand welcher Kriterien erfolgt eine Indikationsstellung zur Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? Welche Kontraindikationen gibt es?	
Einschätzende(r)	Antwort
Dr. Sprenk	T2a, N0, M0, Gleason-Score 7a oder kleiner, wenn alleinige Brachytherapie angewandt wird. Stattgehabte Vorbestrahlung im kleinen Becken, Nicht absetzbare Antikoagulanzen
Klinikum Gießen-Marburg	a. als Monotherapie: bei low-risk, NICHT bei high-risk Prostata-Karzinom (S3-LL 2017; NCCN guidelines v.2.2018) b. in Kombination mit EBRT: bei intermediate-risk Prostata-Karzinom (NCCN guidelines v.2.2018) caveat: potentiell erhöhte Toxizität bei sehr großem oder sehr kleinem Prostata-Volumen, vorherige TUR-P und Restharn (NCCN guidelines v.2.2018)

- **B. Nutzen und medizinische Notwendigkeit**

• Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom?	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Prostatektomie und Radiotherapie: Perkutane Bestrahlung oder Brachytherapie oder Kombination (Active Surveillance)
Charité	Aktive Überwachung, radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie, kombinierte Tele-HDR-Brachytherapie Ebenfalls exzellente Daten und in den USA/ Großbritannien aufgrund des Komfortgewinns zunehmend Standard: CyberKnife (USA) oder HDR-mono-Brachytherapie (GB)
MediClin Bonn	Strahlentherapie (perkutane Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie, Kombination der perkutanen Strahlentherapie mit der HDR-Brachytherapie oder LDR-Brachytherapie) Radikale Prostatektomie
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	Radikale Prostatektomie, Radiatio HDR, Active Surveillance, LDR-Brachy
Urologisches Gesundheitszentrum	<ul style="list-style-type: none"> • Seed-Brachytherapie (BT) • radikale Prostatektomie (RPE) • externe Bestrahlung (ERBT) jüngere Daten weisen allerdings auf eine <u>Unterlegenheit</u> der ERBT im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Seed Brachytherapie hin [1, 30, 32, 34, 35].
BPS e.V.	RPE perkutane Strahlentherapie AS
Urologische Klinik München Planegg	LDR-Brachytherapie (riskoadaptiert als Monotherapie oder als Boost in Kombination mit der ERBT) Radikale Prostatektomie Externe intensitätsmodulierte ERBT/IMRT Active Surveillance im low risk Segment
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Die S3-Leitlinie (2) empfiehlt folgende Therapieoptionen bei dem Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risikoprofil: <ul style="list-style-type: none"> • Active Surveillance, • Radikale Prostatektomie, • Perkutane Strahlentherapie LDR-Brachytherapie als Monotherapie.
DEGRO und DRG	Niedriges Risiko: Radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, aktive Überwachung, permanente Seed-Implantation, Mittleres Risikoprofil: Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie: perkutane RT + 6 Monate ADT, perkutane RT+ HDR-BT+ ADT Teilgruppe permanente Seed-Implantation, radikale Prostatektomie

<ul style="list-style-type: none"> Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	Hohes Risiko: Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie: perkutane RT + 2 – 3 Jahre ADT, perkutane RT+ HDR-BT+ ADT radikale Prostatektomie
BVMed	Entsprechend der S3-Leitlinie ² gehören zu den Standardverfahren zur Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms mit einem niedrigen Risikoprofil die Active Surveillance, die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die LDR-Brachytherapie als Monotherapie.
DGU	In Abhängigkeit von der Risikoklassifikation und dem Tumoranteil in den Prostatastanzbiopsien kommen folgende Standardverfahren als kurative Therapieoptionen Betracht: <ul style="list-style-type: none"> Perkutane Strahlenbehandlung (IGRT) Radikale Prostatektomie Brachytherapie Außerdem ist eine „Aktive Überwachung“ mit ggf. verzögerter Therapie möglich. Weitere Optionen sind Watchful Waiting und eine Hormontherapie jeweils in palliativer Intention.
Praxiszentrum Alstertal	Radikale Prostatektomie (+- EBRT) Externe Radiotherapie (+- Hormontherapie) LDR-Brachytherapie (Seeds) HDR-Brachytherapie (mehrfache Eingriffe, zudem immer mit EBRT) Hormontherapie
Brachy Zentrum Berlin	Gemäß der deutschen S3-Leitlinien können beim lokal begrenzten Prostatakarzinom folgende Therapieoptionen eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> Radikaloperation Active Surveillance externe Bestrahlung (EBRT) Brachytherapie mit Seeds HDR-Brachytherapie bei hohen Risiken Hormontherapie (bei geringer Lebenserwartung) Weitere Therapieoptionen wie HIFU, Kryotherapie, TOOKAD oder auch IRE werden als experimentelle Verfahren eingestuft und sollten nur innerhalb von Studien angewandt werden.
Elekta GmbH	<u>Hohes Risiko:</u> Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie: perkutane RT + 2–3 Jahre ADT, perkutane RT+ HDR-BT+ ADT, radikale Prostatektomie <u>Mittleres Risiko:</u> Kombinierte Hormon- und Strahlentherapie: perkutane RT + 6 Monate ADT, perkutane RT+ HDR-BT+ ADT, Teilgruppe mit <u>frühem mittlerem Risiko:</u> permanente Seed-Implantation, radikale Prostatektomie <u>Niedriges Risiko:</u> Radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, aktive Überwachung, permanente Seed-Implantation
Dr. Sprenk	Je nach o.g. Kriterien: Radikaloperation, EBRT (externe Bestrahlung), Brachytherapie und „active surveillance)

- **Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom?**

Einschätzende(r)	Antwort
Klinikum Gießen- Marburg	<ol style="list-style-type: none">1. intensitätsmodulierte Strahlentherapie (step-and-shoot oder Rotationstechniken wie VMAT/ RapidArc/ Tomotherapie)2. Brachytherapie (HDR/ LDR) +/- EBRT3. Prostatovesikulektomie +/-Lymphknoten-Entfernung

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom Aussagen machen. 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Deutsche S3 Leitlinie, Europäische Leitlinie Protect Studie
Charité	Deutsche S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinom aktuellstes und umfangreichstes Nachschlagewerk
MediClin Bonn	<p>Amerikanische und europäische Fachgesellschaften haben bereits 1999/2000 Empfehlungen zur interstitiellen LDR-Brachytherapie gegeben.^{5,6} Es handelt sich um eine international anerkannte Therapiemethode, die auch aktuell national und international in den Leitlinien berücksichtigt wird, z.B. deutsche S3-Leitlinien, europäische EAU-Leitlinien oder amerikanische NCCN-Leitlinien.^{10,11,13,14}</p> <p>In den deutschen S3-Leitlinien wird die LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom¹³ des niedrigen Risikoprofils empfohlen, zu Patienten des mittleren Risikoprofils wird keine Stellung bezogen. International wird jedoch auch beim günstigen mittleren Risikoprofil die LDR-Monotherapie ebenfalls empfohlen^{10,11,14} – was auch den Selektionskriterien für Patienten der (nicht mehr rekrutierenden) von deutschen Fachgesellschaften konzipierten PREFERE-Studie entspricht. Sehr gute Behandlungsergebnisse bei Patienten mit günstigem mittlerem Risikoprofil zeigen sich auch in meinem eigenen Patientenkollektiv (78% biochemisch rezidivfrei nach 10 Jahren – im Gegensatz von nur 33% nach perkutaner Radiotherapie).¹ Die S3-Leitlinie¹³ empfiehlt ausdrücklich nicht die Kombination der perkutanen Radiotherapie mit der LDR-Brachytherapie als Boost bei Patienten des hohen Risikoprofils außerhalb von Studien. Nach der Veröffentlichung der aktuellen Version der S3-Leitlinie im Jahr 2016 wurde jedoch die randomisierte ASCENDE-RT Studie veröffentlicht,⁷ die deutliche Vorteile der LDR-Brachytherapie bezüglich der biochemischen Tumorkontrolle im Vergleich zur alleinigen perkutanen Radiotherapie nachweist. Leitlinien von europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften sehen die Option der Kombination bereits seit vielen Jahren als eine sinnvolle Alternative.^{5,6,10,11,14} Eine kleinere randomisierte Studie hat die LDR-Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie verglichen (siehe auch Cochrane Review).⁴ Es zeigt sich bei ähnlicher biochemischer Tumorkontrolle ein Vorteil der LDR-Brachytherapie mit signifikant geringerer Inkontinenz und Impotenz.</p> <p>Nach dem IQWiG-Bericht,³ bei dem ich als zuständiger Strahlentherapeut mitgewirkt habe, sind viele weitere Kohortenstudien mit großen Patientenzahlen (insgesamt mehrere Tausend) und langer Nachbeobachtung (häufig >10 Jahre) veröffentlicht worden (Beispiel im Literaturverzeichnis,⁹ auch eigene Ergebnisse^{1,2}). Neben der erwähnten randomisierten ASCENDE-RT Studie ist die randomisierte ProtecT Studie⁸ veröffentlicht worden. In dieser Studie wurden vorwiegend Patienten des niedrigen oder günstigen mittleren Risikoprofils eingeschlossen. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 10 Jahren zeigt sich kein Unterschied zwischen der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie bezüglich der Tumorkontrolle (auch nicht biochemisch). Mehr Metastasen wurden hingegen bei der aktiven Beobachtung beobachtet. Hinsichtlich Inkontinenz und Impotenz zeigten sich signifikante Nachteile der radikalen Prostatektomie. Die Studie hat die LDR-Brachytherapie nicht evaluiert. Jedoch kann basierend auf den Literaturdaten die radikale Prostatektomie nicht als alleiniger Goldstandard empfohlen werden. Die biologisch im Vergleich zur perkutanen Radiotherapie deutlich höhere Dosis bei der Brachytherapie erklärt die in verschiedenen Studien beschriebene bessere Effektivität.^{1,7}</p> <p>In der randomisierten PIVOT Studie wurde bei 731 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie mit der Beobachtung verglichen.¹² Es zeigte sich auch nach einer Nachbeobachtungszeit von 20 Jahren kein</p>

<ul style="list-style-type: none"> Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom Aussagen machen. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Überlebensvorteil für prostatektomierte Patienten. Weitere Interventionen waren häufiger in der beobachteten Gruppe erforderlich, jedoch war die Lebensqualität in der prostatektomierten Gruppe schlechter (insbesondere Inkontinenz und Impotenz). Die Studie macht deutlich, dass die Qualität der Therapie nicht beim Überlebensvorteil zu suchen ist, sondern beim Bedarf von weiteren Therapien (Folgekosten, Folgerisiken) und dem Erhalt der Lebensqualität nach der Diagnose des Prostatakarzinoms. Die Literatur zeigt dabei Vorteile der LDR-Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie.</p> <p>Bekannt sind vermehrte akute Miktionsbeschwerden bei der LDR-Brachytherapie. Langfristig erholt sich die Miktionsfähigkeit jedoch gut. Eine eigene Publikation mit einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren zeigt im Vergleich zur alleinigen perkutanen Radiotherapie oder der Kombination der perkutanen Radiotherapie mit der HDR-Brachytherapie als Boost nach der LDR-Brachytherapie in allen Domänen (Miktion, Stuhlgang, Sexualität) die besten Werte für die Lebensqualität.²</p>
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie, EAU
Urologisches Gesundheits- zentrum	[10, 36-47]
BPS e.V.	S3 Leitlinie der Urologie Aktualisierung 2017
Urologische Klinik München Planegg	<p>ASCO Guideline - American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline 2017</p> <p>NCCN-Guideline: National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) Version 2.2017</p> <p>EAU-Guidelines 2017</p> <p>ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer</p> <p>ABS Guidelines : American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines</p> <p>AUA/ASTRO/SUO Guideline: Clinically Localized Prostate Cancer:</p> <p>Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 0.5.0 </p> <p>ASTRO Guideline – American Society for Radiation oncology and american college of radiology (ACR) practice Guideline (1-8)</p>
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Neben der medizinischen Anerkennung, hat sich die LDR Brachytherapie auch als Standard weltweit etabliert. So ist die LDR Brachytherapie beispielsweise in den amerikanischen (AUA, ASTRO, ABS, NCCN) (8, 9,10,11) und europäischen Richtlinien (EAU, ESTRO, EORTC, ESMO) (7, 12) enthalten.</p> <p>Die deutschen Fachgesellschaften kommen zu dem Ergebnis, dass die LDR-Brachytherapie trotz fehlender randomisierter Studien eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil ist (6).</p> <p>Die S3-Leitlinie kam dabei zu dem Schluss, dass, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, die hohen prozentualen Raten PSA rezidiv freier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung dafür sprechen, dass die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist,</p>

<ul style="list-style-type: none"> Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom Aussagen machen. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	die Erkrankung zu heilen. Neuere Daten bestätigen diese Aussage (13). Kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudien zeigen im Langzeitverlauf gute Ergebnisse. (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) Die LDR-Brachytherapie ist mittlerweile in allen relevanten internationalen Richtlinien enthalten.
DEGRO und DRG	EAU –Guidelines (Fassung 2017) S3- Leitlinie Prostata (Konsultationsfassung Herbst 2017) ABS Consulting Guidelines GEC ESTRO recommendations Protect Studie (Hamdy et al. 2017, Donovan et al. 2017)
BVMed	Die LDR-Brachytherapie ist nicht nur weltweit anerkannt, sondern wird vielfach als medizinischer Standard gesehen. So ist die LDR- Brachytherapie beispielsweise in den amerikanischen (AUA, ASTRO, ABS, NCCN) ^{8, 9,10,11} europäischen (EAU, ESTRO, EORTC, ESMO) ^{7,12} , aber auch den deutschen Richtlinien (S3) ² enthalten. Die deutschen Fachgesellschaften kommen zu dem Ergebnis, dass die LDR-Brachytherapie eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil ist. ⁶ Die S3-Leitlinie kam dabei zu dem Schluss, dass, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, die hohen prozentualen Raten PSA- rezidiv freier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung dafürsprechen, dass die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, die Erkrankung zu heilen. Neuere Daten bestätigen diese Aussage ¹³ . Kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudien zeigen im Langzeitverlauf gute Ergebnisse. ^{14, 15, 16, 17, 18, 19,20}
DGU	<ul style="list-style-type: none"> Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (federführende Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.) (1) EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer (European Association of Urology) (2) Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline (3) Prostate Cancer: diagnosis and treatment (National Institute for Health and Care Excellence) (4)
Praxiszentrum Alstertal	Die relevanten, d.h. inhaltlich mit der Literatur übereinstimmenden Leitlinien sind: <ul style="list-style-type: none"> EAU-ESTRO-SIOG Guidelines 2017 (10) NCCN Guidelines Prostate Cancer, Version 3.2016 (9) und Version 1.2018 ABS – Guidelines 2012 (5) Relevant und auch von der DEGRO offiziell per Pressemitteilung anerkannt ist eine institutionsübergreifende Metaanalyse aus 2012 von Grimm et al. an über 50.000 Patienten (2) Relevant sind ferner folgende internationale Arbeiten: (1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,28,35,36) Auch in Deutschland sind diese sehr guten internationalen Ergebnisse erreichbar: (27)
Brachy Zentrum Berlin	In Deutschland gibt es S3-Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Diese werden ständig überarbeitet und neu veröffentlicht. Zuletzt gab es eine Konsultationsfassung der Leitlinie im Herbst 2017. Hier wurden umfangreiche Updates der Leitlinie vorgenommen, das Kapitel Brachytherapie blieb jedoch

<ul style="list-style-type: none"> Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom Aussagen machen. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>unbearbeitet. Dies wurde nach der Veröffentlichung der Konsultationsfassung von vielen Seiten stark kritisiert, da sich seit der vorausgegangenen Fassung neue Daten ergeben haben - wie z.B. die Ergebnisse der ASCENDE-RT Studie im Bereich des hohen Risikos.</p> <p>International ist die Brachytherapie in allen relevanten Leitlinien verankert. Hier seien die europäischen Leitlinien (EAU, ESTRO, EORTC, ESMO)^{9 10} als auch die amerikanischen Guidelines (AUA, ASTRO)¹¹ genannt.</p> <p>Alle Leitlinien haben die Brachytherapie im Bereich der low risk Tumoren anerkannt, die meisten Leitlinien schließen hier auch den Gleason Score 7a mit ein. Die S3-Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtungen dafür sprechen, dass die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, die Erkrankung zu heilen. Neuere Daten (Zimmermann, et al., 2017) bestätigen diese Aussage. Kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudien zeigen im Langzeitverlauf gute Ergebnisse.^{12 13 14 15 16 17 18}</p> <p>Alle außer die deutsche Leitlinie empfehlen die Monotherapie der Brachytherapie auch für das mittlere Risiko. Hier konnte sich die Leitlinienkommission der S3-Leitlinie nicht auf ein ausreichendes Plenum stützen. Im Begleittext werden die Hintergründe hierzu angegeben. Weiterhin sehen einige der internationalen Leitlinien die Kombinationstherapie aus Seeds und externe Bestrahlung als valide Therapieoption für die Tumoren der hohen Risikoeinstufung an. Hier werden sich wahrscheinlich wegen der oben genannten Datenlage die Empfehlungen zugunsten der Kombinations-Brachytherapie ändern.</p> <p>Bezüglich der Studienlage wird weiterhin auf die Frage 7 'Nutzenbewertung' verwiesen. Die Metaanalyse der Prostate Cancer Research Study Group zeigt hier eindeutige Resultate.</p>
Elekta GmbH	<p>EAU –Guidelines (Fassung 2017)</p> <p>ABS Consulting Guidelines</p> <p>GEC ESTRO recommendations</p> <p>Protect Studie (Hamdy et al. 2017, Donovan et al. 2017)</p> <p>S3- Leitlinie Prostata (V4.0 Herbst 2016)</p>
Dr. Sprenk	<p>DGU- S3-Leitlinie</p> <p>EAU-S3-Leitlinie</p>

9 (Mottet, et al., 2017)

10 (Parker, Gillissen, Heidenreich, & Horwich, 2015)

11 (Sanda, Cadeddu, Kirkby, Chen, & Tony, 2017)

12 (Lazarev, Thompson, Stone, & Stock, 2018)

13 (Langley, et al., 2018)

14 (Prada, et al., 2017)

15 (Peacock, et al., 2017)

16 (Ashamalla, et al., Brachytherapy improves outcomes in young men (≤60 years) with prostate cancer, 2017)

17 (Santoro L. Mirri, et al., 2016)

18 (Logghe, et al., 2016)

<ul style="list-style-type: none">• Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinom Aussagen machen.	
Einschätzende(r)	Antwort
	AUA - Leitlinie
Klinikum Gießen- Marburg	s. Appendix 1

<ul style="list-style-type: none"> Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Lokale Kontrolle, Heilung, Kontinenz- und Potenserhalt
Charité	Heilung
MediClin Bonn	<p>Biochemische Tumorkontrolle (PSA-Anstieg führt zur weiteren Abklärung und weiteren Therapien)</p> <p>Lokale Tumorkontrolle mit Verhinderung von durch Tumorprogredienz bedingten Symptomen</p> <p>Metastasenfreiheit mit Verhinderung von damit assoziierten Symptomen</p> <p>Verhinderung der prostatakarzinombedingten Mortalität</p> <p>Aufrechterhaltung der bestehenden Lebensqualität</p> <p>Aufrechterhaltung der Arbeitsfähigkeit</p>
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	Kuration unter bestmöglicher Erhaltung der Lebensqualität
Urologisches Gesundheitszentrum	<p>Die Seed Brachytherapie ist primär eine <u>kurative</u> Behandlung des Prostatakarzinoms, wie auch die RPE und die ERBT.</p> <p>Sekundäre Ziele können auch in nicht-kurativer Situation sein: Lokale Tumorkontrolle; Vermeidung zukünftig auftretender Tumorprogression im unteren Harntrakt (z.B. bei bereits eingetretener Fernmetastasierung.</p> <p>Lokale Therapie mittels Bestrahlung scheint auch bei Patienten mit bereits eingetretener Metastasierung zu einer Überlebenszeitverlängerung zu führen [48]</p>
BPS e.V.	Kurative Therapie
Urologische Klinik München Planegg	<p>Stadienadaptiert:</p> <p>Kurative Intention mit Heilung</p> <p>Progressionsverzögerung und eine Verlängerung des karzinomspezifischen Überlebens</p> <p>eine Verlängerung des Over all Survivals</p> <p>eine nebenwirkungsarme Therapie mit hoher Life of Quality und geringem perioperativen Risiko (22,40)) sowie geringem Risiko einer therapiebedingten Harninkontinenz , geringes Risiko für eine frühzeitige therapiebedingte erektile Dysfunktion.(35-41,48)</p> <p>eine ökonomisch sinnvolle Therapie (41-43)</p>
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Die Behandlung des lokal begrenzten Prostata-Ca zielt zwingend primär auf die Heilung der Tumorerkrankung. Kuration bezieht sich hierbei auf die lokale Tumorkontrolle im Sinne der Radikalität der Therapiemaßnahme, das erkrankungsfreie Intervall (disease free survival = DFS) und auf die Überlebenszeit des Patienten.

<ul style="list-style-type: none"> Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>DFS ist definiert als PSA-rezidivfreies Überleben (relapse free survival = RFS). Synonyme sind bNED (= biochemical no evidence of disease), BDF (= biochemical diseasefree survival) und FFBF (= freedom from biochemical failure).</p> <p>Immer mehr treten in der Onkologie Aspekte der Lebensqualität in den Vordergrund. Hierunter werden frühe sowie späte Auswirkungen der Behandlung im Sinne der Beachtung der Integration aller körperlichen, seelischen und sozialen Prozesse (im angloamerikanischen Sprachraum „health related quality of life (HRQOL)“ subsummiert. (21, 22, 5)</p> <p>Hier sind bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insbesondere die Inzidenz der Inkontinenz und die der Erektionsstörung zu nennen. (24)</p> <p>Der Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)“-Fragebogen wird im angloamerikanischen Sprachraum am meisten zur Evaluation der Lebensqualität eingesetzt. Seit Ende 1980 hat sich in Europa der von der EORTC Study Group on Quality of Life entwickelte EORTC-QLQ C30-Fragebogen durchgesetzt. (21)</p> <p>Dieser Evaluations-Fragebogen wird auch im eigenen behandelten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Präplanung sowie 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monate nach permanenter Brachytherapie eingesetzt, um so die Lebensqualität eines jeden individuellen Patienten exakt zu dokumentieren. Demgemäß gelten etwas vereinfachend zusammenfassend als Ziele:</p> <p>Hauptzielkriterium: PSA-freies Überleben („Heilung“), Nebenzielkriterien: Lebensqualität, Überlebenszeit.</p> <p>Da in dieser Stellungnahme die permanente interstitielle Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms das zentrale Thema darstellt, wird auf die Behandlungsziele lymphknotenpositiver und/oder hämatogen metastasierter Karzinome bewusst verzichtet.</p>
DEGRO und DRG	<ol style="list-style-type: none"> Langfristige Heilung Hohe biochemische rezidivfreie Überlebensraten
BVMed	<p>Die Behandlung des lokal begrenzten Prostata-Ca zielt zwingend primär auf die Heilung der Tumorerkrankung. Kuration bezieht sich hierbei auf die lokale Tumorkontrolle im Sinne der Radikalität der Therapiemaßnahme, das erkrankungsfreie Intervall (disease free survival = DFS) und auf die Überlebenszeit des Patienten. DFS ist definiert als PSA-rezidivfreies Überleben (relapse free survival = RFS). Synonyme sind bNED (= biochemical no evidence of disease), BDF (= biochemical diseasefree survival) und FFBF (= freedom from biochemical failure).</p> <p>Immer mehr treten in der Onkologie Aspekte der Lebensqualität in den Vordergrund. Hierunter werden frühe sowie späte Auswirkungen der Behandlung im Sinne der Beachtung der Integration aller körperlichen, seelischen und sozialen Prozesse (im angloamerikanischen Sprachraum „health related quality of life (HRQOL)“ subsummiert. ^{21, 22, 5}</p> <p>Hier sind bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insbesondere die Inzidenz der Inkontinenz und die der Erektionsstörung zu nennen. ²⁴</p> <p>Der „Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)“-Fragebogen²⁵ wird im angloamerikanischen Sprachraum am meisten zur Evaluation der Lebensqualität</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>eingesetzt. Seit Ende 1980 hat sich in Europa der von der EORTC Study Group on Quality of Life entwickelte EORTC-QLQ C30-Fragebogen durchgesetzt.²¹</p> <p>Dieser Evaluations-Fragebogen wird auch im eigenen behandelten Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Präplanung sowie 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monate nach permanenter Brachytherapie eingesetzt, um die Lebensqualität eines jeden individuellen Patienten exakt zu dokumentieren. Demgemäß gelten etwas vereinfachend zusammenfassend als Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hauptzielkriterium: PSA-freies Überleben („Heilung“), 2. Nebenzieldkriterien: Lebensqualität, Überlebenszeit. <p>Da in dieser Stellungnahme die permanente interstitielle Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms das zentrale Thema darstellt, wird auf die Behandlungsziele lymphknotenpositiver und/oder hämatogen metastasierter Karzinome bewusst verzichtet.</p>
DGU	Die Brachytherapie ist ein Therapieverfahren mit kurativer Intention.
Praxiszentrum Alstertal	<p><u>Ziel= Hohe Kuration bei Hoher Quality of Life</u></p> <p>Die LDR-Brachytherapie ist eine <u>kurative Methode</u>. Sie ist geeignet für die Behandlung von Krebsherden innerhalb der Prostata und kann – hierfür vorzugsweise in „STRAND-Technik“ - auch für Situationen eingesetzt werden, in den ein erhöhtes Risiko für ein perikapsuläres Tumorwachstum besteht. Je nach Bestrahlungsplanung kann ein Sicherheitssaum von 3 – 10 mm um die Prostata herum mitbehandelt werden (5,10,11,12).</p> <p>Die LDR-Brachytherapie ist <u>kontinenzerschaltend</u>, eine Inkontinenz die absolute Ausnahme.</p> <p>Das Ziel im Sinne der Frage ist also <u>maximale Kuration ohne Inkontinenz</u> und mit allenfalls geringeren weiteren Nebenwirkungen.</p> <p>Einzelheiten s. Kapitel zur Lebensqualität.</p>
Brachy Zentrum Berlin	<p>Primäres Behandlungsziel ist die Heilung (Kuration) des Patienten von dem diagnostizierten Prostatakrebs. Hier wird neben dem Gesamtüberleben (overall survival, OS) auch das krankheitsspezifische Überleben (disease specific survival, DSS) als auch das (PSA-) rezidivfreie Überleben (recurrence free survival, RFS; biochemical relapse free survival, BRFS; biochemical no evidence of disease, bNED) in Studien als Zielgrößen angegeben.</p> <p>Sekundäre Ziele bei der Behandlung des Prostatakarzinoms ist die Erhaltung der Lebensqualität des Patienten. Hierunter werden frühe sowie späte Auswirkungen der Behandlung im Sinne der Beachtung der Integration aller körperlichen, seelischen und sozialen Prozesse (im angloamerikanischen Sprachraum „health related quality of life (HRQOL)“ subsumiert (Berges RR, 2002), (Chien, et al., 2017), (Buegry, et al., 2018). Hier sind bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insbesondere die Inzidenz der Inkontinenz und die der Erektionsstörung (Chen, Waterman, Valicenti, Gomella, Strup, & Dicker, Dosimetric analysis of urinary morbidity following prostate brachytherapy (125I vs. 103Pd) combined with external beam radiation therapy, 2001) zu nennen.</p> <p>Durch die minimale Invasion der Brachytherapie im Vergleich zur Radikaloperation sind gerade im Bereich der Inkontinenz und auch beim Potenserhalt große Vorteile der Brachytherapie nachweisbar.</p>

- **Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom?**

Einschätzende(r)	Antwort
Elekta GmbH	1. Langfristige Heilung 2. Hohe biochemische rezidivfreie Überlebensrate
Dr. Sprenk	Vernichtung der Tumorzellen in der Prostata, damit auch Verhinderung späterer Metastasierung und Todesfälle
Klinikum Gießen-Marburg	Rationale: Tumoreradikation und lokale Kontrolle unter bestmöglicher Normalgewebsschonung

<ul style="list-style-type: none"> Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Sehr hoch: Tumorkontrolle > 95 %
Charité	Wenn die Vergütung dem Aufwand entspräche wäre die LDR-BT wohl flächendeckende Standardbehandlung, heute zunehmend von nicht-invasiven Verfahren mit ebenfalls kurzer Behandlungszeit (Radiochirurgie) überholt
MediClin Bonn	<p>Therapie wird innerhalb einer Narkosezeit von ca. 2 Stunden durchgeführt. Die Behandlungszeit ist deutlich kürzer als bei perkutaner Radiotherapie (meist etwa 8 Wochen). Im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie entfällt ein mehrtätiger stationärer Aufenthalt und die Notwendigkeit einer Rehabilitation. Nach LDR-Brachytherapie besteht kaum die Gefahr einer Inkontinenz. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie kann die erektile Funktion häufiger erhalten werden.</p> <p>Die biochemische Kontrolle (als frühes Surrogat für die Tumorkontrolle) ist genauso gut bzw. besser als nach perkutaner Radiotherapie oder radikaler Prostatektomie.</p>
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	Sehr gut
Urologisches Gesundheitszentrum	Hoch; die Bewertung der LDR Brachytherapie sollte ebenso wie die radikale Prostatektomie und die ERBT als <u>Primärtherapie</u> des PCa eingestuft werden.
BPS e.V.	Wenn die Voraussetzungen eingehalten werden positiv
Urologische Klinik München Planegg	<p>Die Brachytherapie erfüllt alle Anforderungen, die an eine moderne Strahlentherapie gestellt werde:</p> <p>Die Brachytherapie mit Seeds ist 3-dimensional, dosisintensiviert und im Gegensatz zur externen Radiatio ohne Gefahr des Organmovements und ohne Beeinflussung der Therapie durch unterschiedliche Betrachter und Therapeuten.</p> <p>Der Nutzen der LDR-Brachytherapie liegt auf der Basis zahlreicher Studien iund unserer eigenen institutionellen Erfahrung mit mehr als 1500 behandelten Patienten nsbesondere darin</p> <ul style="list-style-type: none"> dass es sich um ein minimal invasives Therapieverfahren mit einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil handelt, da eine Schnittoperation entfällt und damit die Risiken für Nachblutungen, für operativ bedingte Wundheilungsstörungen, für Nahtdehiszenzen und Wundinfektionen, für eine Schließmuskelverletzung mit konsekutiver Streßharninkontinenz nahezu auszuschließen sind. dass es ökonomisch aktuell die günstigste Therapieoption darstellt, da es ein einzelzeitiges, ambulant oder kurzstationäres durchzuführendes Therapieverfahren ist und Kosten einer Anschlussheilbehandlung oder Rehakosten sowie Folgekosten zur Behandlung etwaiger Komplikationen (z.B. Streßharninkontinenz) nahezu entfallen. dass eine unmittelbare Resozialisierung der Patienten in das Berufsleben, weitgehend ohne Arbeitsunfähigkeit sowie Rückkehr in den sozialen Alltag gegeben ist, insbesondere auch für jüngere Patienten dass statistisch Potenzstörungen und eine therapiebedingte Harninkontinenz nach Brachytherapie seltener zu beobachten sind als nach radikaler Prostatektomie

<ul style="list-style-type: none"> Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> dass auch multimorbide Patienten, die einer radikalen Prostatektomie nicht mehr zugeführt werden können, dass immobile Patienten oder adipöse Patienten sowie Risikopatienten, bei denen eine externe Radiatio nicht erfolgen kann, mit der Seedimplantation potentiell „kurativ“ behandelt werden können dass die Strahlenquelle bei der Brachytherapie vor dem Hintergrund der aktuellen modernen multiparametrischen MRT-Bildgebung noch mehr dosisadaptiert (<i>dose painting</i>) in den Krebsfokus plaziert werden kann, was zukünftig noch bessere Langzeitergebnisse erwarten lässt. (49,53,54) dass die Brachytherapie in Strand Technik aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Strahlenquelle die höchste Applikation einer biologisch effektiven Strahlendosis bei maximal konformaler Krebsbestrahlung ermöglicht und dadurch eine optimale Schonung angrenzender Gewebe- und Organstrukturen erreicht werden kann. dass im Gegensatz zur Bestrahlung von Außen keine Einflüsse auf die Dosimetrie und die Ergebnisse durch eine Organbeweglichkeit bestehen und keine Variabilität durch unterschiedliche Behandler und Untersucher gegeben ist dass im Vergleich zur Bestrahlung von Außen keine Bestrahlung durch benachbarte Organe erfolgt dass es im Vergleich zur Bestrahlung von außen eine einmalige Monotherapie ist dass die Option einer Salvage-Operation im Falle eines Lokalrezidives gut durchführbar ist
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Aus den frühen Jahren (1988-1992) wurden mittlerweile die ersten 15- Jahres-Daten einer prospektiven Kohorten-Studie mit hervorragenden Ergebnissen publiziert Der Autor kommt zu der Schlussfolgerung:</p> <p><i>„Conclusion: 1125 monotherapy results in excellent 15-year BRFS and CSS, especially when taking into account the era of treatment effect.“</i> (26)</p> <p>Permanente Verbesserungen der Technologien in den letzten 10 Jahren lassen noch bessere Wirksamkeitsdaten erwarten verbunden mit einer weiteren Minimierung der Nebenwirkungen. In Amerika wurden in den letzten 10 Jahren mehr als 400.000 Patienten mit der LDR- Brachytherapie behandelt. (27)</p> <p>In Deutschland erfuhr die LDR-Therapie seit 1998 eine erhebliche Aufwertung und ist aus dem heutigen Therapiegeschehen letztendlich nicht mehr wegzudenken. Von 2006-2009 wurden in Deutschland über</p> <p>10.000 Patienten mit der interstitiellen Brachytherapie behandelt. (4)</p> <p>Die Auswertungen deutscher Behandlungszentren von mehr als 1000 Patienten zeigte hervorragende, international vergleichbare bNED von über 90% in allen Risikogruppen. (13, 5, 28, 29)</p> <p>In der Metaanalyse von Grimm et al. (30) wurde eine vergleichende Analyse des PSA-freien Überlebens nach Behandlung mit diversen Therapien durchgeführt. Diese Studie ist die erste große Literatur- Recherche, die sämtliche Therapieoptionen einschließt und vergleicht. Damit die Ausgangsbedingungen und somit die Therapieoptionen vergleichbar sind, wurden Einschlusskriterien für die Studien definiert. Die Ergebnisse wurden nach Patientenzahlen gewichtet.</p> <p>Insgesamt waren an der von Grimm et al. (30) im Februar 2012 publizierten Metaanalyse 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</p>

- **Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie?**

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>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. Die Daten wurden laufend aktualisiert und der letzte Bericht erschien 2017. (31) Der aktualisierte Vergleich umfasst 223 Publikationen, (Anstieg um 83 Publikationen), die die aufgestellten Einschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Schon auf Grund der in 2012 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. 7704 Patienten, die mit EBRT behandelt wurden, wird gezeigt, dass die Qualität der vorliegenden LDR-Brachytherapiestudien durchaus mit der Qualität der vorliegenden radikalen Prostatektomiestudien vergleichbar ist.</p> <p><i>Grafik: siehe Originaleinschätzung Nr.8 unter Frage 7</i></p> <p>Diese Auswertung belegt, dass weder die LDR-Brachytherapie gegenüber den in Frage kommenden Therapiealternativen unterlegen ist, noch die Datenlage für eine Überlegenheit der Vergleichstherapien spricht.</p> <p>Die Brachytherapie zeigt im Niedrigrisiko-Bereich und mittleren Risikobereich sogar bessere Ergebnisse als die radikale Prostatektomie oder EBRT und ist somit der RP und EBRT überlegen, wie sich aus der nachfolgenden Übersicht ergibt:</p> <p><u>Niedriger Risikobereich (56)</u></p> <p><i>Grafik: siehe Originaleinschätzung Nr.8 unter Frage 7</i></p> <p><u>Mittlerer Risikobereich (57)</u></p> <p><i>Grafik: siehe Originaleinschätzung Nr.8 unter Frage 7</i></p> <p>In einer weiteren im Jahre 2011 publizierten Studie (32) wurde das prognostizierte Outcome bei RP unter Verwendung eines Operationsnomogramms mit 1254 Patienten mit Prostatakarzinom mit niedrigem oder mittlerem Risikoprofil verglichen, die tatsächlich mit Brachytherapie behandelt wurden. Die 5-Jahresdaten haben eine hervorragende Wirksamkeit der Brachytherapie belegt und übertrafen im Ergebnis sogar die prognostizierten RP-Ergebnisse.</p> <p>Unter Punkt 6 wurde als Behandlungsziel neben der Heilung der Krebserkrankung auch die Aufrechterhaltung der Lebensqualität der Patienten hervorgehoben. Auftretende Nebenwirkungen können in Abhängigkeit von der Ausprägung die Lebensqualität der Patienten enorm einschränken. Der Anstieg in der Behandlungsqualität im Bereich der interstitiellen Brachytherapie zeigt neben den guten, kurativen Ergebnissen im Langzeitverlauf auch einen positiven Einfluss auf die Intensität der auftretenden Toxizität. Für die Untersuchung der Entwicklung der Lebensqualität nach den unterschiedlichen Behandlungsoptionen liegen die Ergebnisse aus unterschiedlichen Untersuchungen vor und bestätigen für z.B. die Sexualefunktion und Kontienzfunktion die Vorteile der interstitiellen Brachytherapie verglichen mit der radikalen Prostatektomie und perkutanen Bestrahlung.(22, 59, 60, 61, 62, 63, 64)</p> <p>Zusammenfassend berichtet Lardas et. al (61) nach einem systematischen Review unterschiedlicher Studien wie folgt:</p> <p><i>„Men treated with surgery reported mainly urinary and sexual problems, while those treated with external beam radiotherapy reported mainly bowel problems. Men eligible</i></p>

<ul style="list-style-type: none"> Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p><i>for brachytherapy reported urinary problems up to a year after therapy, but then their QoL returned gradually to as it was before treatment."</i></p> <p>Neben den Auftreten von Nebenwirkungen beeinflusst auch die Behandlung – und Regenerationszeit die Lebensqualität von Patienten maßgeblich. Die LDR Brachytherapie ist ein einmaliger, einzeitiger Eingriff, der von einem erfahrenen Team in ca. 90 Minuten durchgeführt werden kann. Nach einem Zeitraum von 3-4 Tagen können die behandelten Männer wieder Ihrem gewohnten Tagesablauf nachgehen und sind auch wieder arbeitsfähig. Sowohl bei der radikalen Prostatektomie als auch der perkutanen Bestrahlung ist der Patient einer deutlich höheren zeitlichen Belastung ausgesetzt.</p> <p>Der Zusatz von Hormonen erhöht nachweislich nicht den therapeutischen Nutzen der LDR Brachytherapie und ist somit nicht erforderlich. Da</p> <p>der Einsatz von Hormonen mit Nebenwirkungen verbunden ist, kann hier ebenfalls ein verbesserte Lebensqualität des behandelten Patienten erreicht werden. (23, 58)</p>
DEGRO und DRG	Alternative zur Prostatektomie, Strahlentherapie und Active Surveillance
BVMed	<p>Durch technische Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls, des CTs und der computer-gesteuerten Dosimetrie in den achtziger Jahren wurde die Methode der LDR-Brachytherapie qualitativ stark verbessert und die LDR-Brachytherapie erlebte eine Renaissance. Aus den frühen Jahren (1988-1992) wurden mittlerweile die ersten 15-Jahres-Daten einer prospektiven Kohorten-Studie mit hervorragenden Ergebnissen publiziert Der Autor kommt zu der Schlussfolgerung:</p> <p><i>„Conclusion: 1125 monotherapy results in excellent 15-year BRFS and CSS, especially when taking into account the era of treatment effect.”²⁶</i></p> <p>Permanente Verbesserungen der Technologien in den letzten 10 Jahren lassen noch bessere Wirksamkeitsdaten erwarten verbunden mit einer weiteren Minimierung der Nebenwirkungen. In Amerika wurden in den letzten 10 Jahren mehr als 400.000 Patienten mit der LDR- Brachytherapie behandelt.²⁷</p> <p>In Deutschland erfuhr die LDR-Therapie seit 1998 eine erhebliche Aufwertung und ist aus dem heutigen Therapiesgeschehen letztendlich nicht mehr wegzudenken. Von 2006-2009 wurden in Deutschland über 10.000 Patienten mit der interstitieller Brachytherapie behandelt.⁴</p> <p>Die Auswertungen deutscher Behandlungszentren von mehr als 1000 Patienten zeigte hervorragende, international vergleichbare bNED von über 90% in allen Risikogruppen. ^{11, 5, 28, 29}</p> <p>In der Metaanalyse von Grimm et al.³⁰ wurde eine vergleichende Analyse des PSA-freien Überlebens nach Behandlung mit diversen Therapien durchgeführt. Diese Studie ist die erste große Literatur-Recherche, die sämtliche Therapieoptionen einschließt und vergleicht. Damit die Ausgangsbedingungen und somit die Therapieoptionen vergleichbar sind, wurden Einschlusskriterien für die Studien definiert. Die Ergebnisse wurden nach Patientenzahlen gewichtet.</p> <p>Insgesamt waren an der von Grimm et al.³⁰ im Februar 2012 publizierten Metaanalyse 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),</p>

<ul style="list-style-type: none"> Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>was einem Anteil von 17% der Studien mit Behandlungsergebnissen entspricht. Die Daten wurden laufend aktualisiert und der letzte Bericht erschien 2017.³¹ Der aktualisierte Vergleich umfasst 223 Publikationen, (Anstieg um 83 Publikationen), die die aufgestellten Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>Schon auf Grund der in 2012 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. 7704 Patienten, die mit EBRT behandelt wurden, wird gezeigt, dass die Qualität der vorliegenden LDR- Brachytherapie-Studien durchaus mit der Qualität der vorliegenden radikalen Prostatektomie-Studien vergleichbar ist.</p> <p>Die Brachytherapie zeigt im Niedrigisiko-Bereich und mittleren Risikobereich sogar bessere Ergebnisse als die radikale Prostatektomie oder EBRT und ist somit der RP und EBRT überlegen.</p> <p>In einer weiteren im Jahre 2011 publizierten Studie³² wurde das prognostizierte Outcome bei RP unter Verwendung eines Operationsnomogramms mit 1254 Patienten mit Prostatakarzinom mit niedrigem oder mittlerem Risikoprofil verglichen, die tatsächlich mit Brachytherapie behandelt wurden. Die 5-Jahresdaten haben eine Wirksamkeit der Brachytherapie belegt und übertrafen im Ergebnis sogar die prognostizierten RP-Ergebnisse.</p>
DGU	<p>Der Nutzen der Brachytherapie ist im Vergleich zu anderen Therapieverfahren weniger gut belegt. Im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie und perkutanen Strahlenbehandlung gibt es keine randomisierten Studien im Vergleich zu anderen Therapieverfahren.</p> <p>Die LDR Brachytherapie wird mit einem Level of Evidence 2+ für Prostatakarzinome mit niedrigem Risiko als Therapieoption eingestuft (1).</p> <p>Insgesamt wird aber der Wert aller kurativ intendierten Therapieverfahren bei Tumoren mit niedrigem Risiko immer wieder kontrovers diskutiert.</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Die LDR-Brachytherapie ist daher in der Patientenversorgung sogar <u>ausgesprochen</u> nützlich, sofern die o.g. Kontraindikationen beachtet werden. Sie kann oftmals sehr gut bei Patienten eingesetzt werden, bei denen absolute oder relative Kontraindikationen gegen eine Radikaloperation und/oder eine Externe Radiotherapie bestehen. Sie ist logistisch immer deutlich einfacher als eine (immer mehrfache und obligat mit EBRT erfolgende) HDR-Brachytherapie.</p> <p>In aller Regel können die Patienten nach 3-4 Tagen ihren normalen Lebensrhythmus wiederaufnehmen, ebenso ihre Berufstätigkeit, sofern sie noch erwerbstätig sind. Im Gegensatz zu einer Radikaloperation oder EBRT, bei welchen die Patienten für mindestens jeweils 3 Monate ihren Lebensrhythmus massiv einschränken müssen.</p> <p>Rehamaßnahmen sind nicht notwendig, obgleich die Patienten sozialrechtlich diese Leistungen in Anspruch nehmen können.</p> <p>Der Nutzen der LDR-Brachytherapie ist insgesamt sehr hoch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hochkurativ • geringe Komplikationen • kostengünstiger als die Standardverfahren • für den Patienten erheblich einfacher durchzuführen als die Standardverfahren

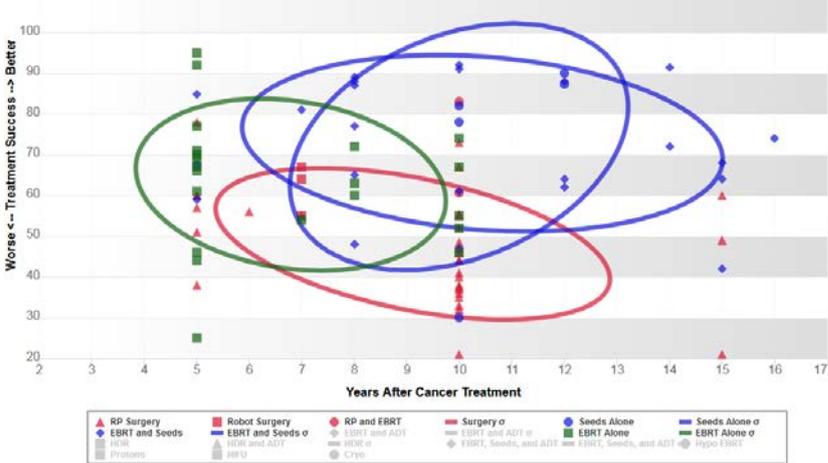
- **Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie?**

Einschätzende(r)	Antwort
Brachy Zentrum Berlin	<p>Die Brachytherapie mit Seeds (LDR-Brachytherapie) ist eine der in den deutschen S3-Leitlinien verankerten Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Auch die europäischen Leitlinien und die Leitlinien der Amerikanischen Urologenvereinigung (AUA) als auch der Vereinigung der amerikanischen Strahlentherapeuten (ASTRO) sehen die Brachytherapie als Standardoption vor.</p> <p>Zur Nutzenbewertung werden in Deutschland immer wieder prospektiv randomisierte Studien zum Vergleich der Methoden gefordert. Der methodische Vergleich war bereits in den USA und Kanada mit der SPIRIT-Studie fehlgeschlagen. Dennoch wurde in Deutschland die PREFERE-Studie mit einem erheblichen finanziellen Aufwand gestartet, obwohl im Vorfeld die Machbarkeit des prospektiv randomisierten Studiendesigns angezweifelt wurde.</p> <p>Wichtig bei der Betrachtung der Nutzenbewertung ist, dass die sogenannten Standardverfahren wie Radikaloperation und auch die externe Bestrahlung nie ihren Nutzen in prospektiv randomisierten Studien belegen mussten. Warum dies nur bei der Brachytherapie notwendig sein soll, ist unverständlich.</p> <p>Durch technische Weiterentwicklung des transrektalen Ultraschalls, des CTs und der Computergesteuerten Dosimetrie in den achtziger Jahren wurde die Methode der LDR-Brachytherapie qualitativ stark verbessert. Aus retrospektiven Beobachtungen liegen mittlerweile 15-Jahresdaten vor (Sylvester et al., 2010). Da es sich hierbei um Patienten aus den neunziger Jahren handelt und sich die Implantationstechnik als auch die Methoden der physikalischen Dosisberechnung stark weiterentwickelt haben, sind in Zukunft noch bessere Ergebnisse der Brachytherapie sowohl bei der Tumorkontrolle als auch bei den Nebenwirkungsrisiken zu erwarten.</p> <p>In den USA wurden seit der Jahrtausendwende mehr als 500.000 Patienten mittels der Brachytherapie behandelt. Auch in Deutschland erlebte die Brachytherapie in diesem Zeitraum einen großen Aufschwung. Die Einführung der Abrechnungsmöglichkeit über die DRG M07z im stationären Bereich ermöglichte, dass auch gesetzlich versicherten Patienten Zugang zu dieser Therapieoption bekamen.</p> <p>Von 2006-2009 wurden in Deutschland über 10.000 Patienten mit der interstitieller Brachytherapie behandelt (iData Research, Markets for Urological Devices).</p> <p>Mit der Einführung der Qualitätskriterien des G-BA (2013) wurde eine große Hürde aufgelegt, die es vielen Zentren schon aufgrund der geforderten Mindestzahlen nicht ermöglichte, die Brachytherapie weiterhin anzubieten. Da diese Kliniken die Patienten dann nicht in Zentren überwiesen haben, die über die notwendige Expertise verfügen, sondern die Patienten den anderen Therapieoptionen in der eigenen Klinik zugeführt haben, kam es seither zu einer deutlichen Abnahme der Behandlungszahlen. Warum eine solche Qualitätskontrolle nur bei der Brachytherapie und nicht bei den anderen Therapiealternativen angewandt wird, ist nicht nachvollziehbar und entzieht den Patienten zumindest partiell eine valide Therapieoption.</p> <p>Eine mögliche Option eine Methode bei fehlenden prospektiven Studien zu bewerten ist eine Metaanalyse. Eine solche Metaanalyse wird von der Prostate Cancer Research Study Group (PCRS)G kontinuierlich durchgeführt. Das neueste Update mit Studien bis Oktober 2017 umfasst 54.800 Artikel zum Thema Prostatakrebs, 1.604 dieser Artikel waren über die Behandlung des Prostatakrebses. Alle Artikel mussten sich einem strikten Bewertungsverfahren unterziehen und es konnten 243 Artikel identifiziert werden, die die Qualitätskriterien erfüllten. Die akzeptierten Studien berichteten über eine Gesamtzahl von 114.000 Patienten. Hierdurch werden sehr verlässliche Aussagen zur Effektivität der Behandlungsoptionen möglich (http://www.wco.pl/zb/files/physiciansfiles/PCTRF-Jan-2017.pdf).</p>

• Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie?

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die 24 internationalen Autoren der PCRSG kommen zum Schluß, dass die Brachytherapie in keiner der Risikostratifizierungen den anderen Therapieoptionen unterlegen ist. Die Brachytherapie zeigt im Niedrigrisiko-Bereich und mittleren Risikobereich sogar bessere Ergebnisse als die radikale Prostatektomie oder EBRT und ist somit der RP und EBRT überlegen.</p> <p>Die folgenden Grafiken der Publikation der PCRSG zeigen die Ergebnisse der verschiedenen Therapieoptionen bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens (BRFS) in den verschiedenen Risikogruppen:</p> <p>Grafik 1: BRFS bei Patienten des niedrigen Risikos</p> <p>Im niedrigen Risikobereich zeigte die Brachytherapie auch im langfristigen Verlauf bessere Überlebensraten als die Therapiealternativen Radikaloperation oder EBRT.</p> <p>Grafik 2: BRFS bei Patienten des mittleren Risikos</p> <p>Auch bei Patienten des mittleren Risikos zeigten sich bessere BRFS-Raten als bei den Optionen RP und EBRT.</p>

• Wie bewerten Sie den Nutzen der LDR-Brachytherapie?

Einschätzende(r)	Antwort
	 <p data-bbox="424 864 997 896">Grafik 3: BRF5 bei Patienten des hohen Risikos</p> <p data-bbox="424 911 1439 974">Bei den Patienten der hohen Risikostratifizierung zeigt sich die Kombination aus Seeds und EBRT als überlegene Therapieoption.</p> <p data-bbox="424 990 1439 1113">Diese Daten konnten durch die prospektive ASCENDE-RT Studie belegt werden. Hier wurde die Brachytherapie in Kombination mit einer EBRT mit der alleinigen EBRT bei Patienten des hohen Risikos verglichen. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Kombination aus Seeds und EBRT.</p> <p data-bbox="424 1128 1439 1252">Insgesamt ist der Nutzen der Brachytherapie sicher belegt. Dies wird nicht zuletzt dadurch unterstrichen, dass die Brachytherapie in vielen europäischen Ländern, den USA und auch Australien zu den Standardoptionen gehört und in diesem Rahmen auch erstattet wird.</p>
Elekta GmbH	Alternative zur Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie und Aktive Überwachung
Dr. Sprenk	Nach eigenen Erfahrungen sehr gute Ergebnisse mit geringen Nebenwirkungen
Klinikum Gießen-Marburg	<p>bisherige publizierte Ergebnisse mit vergleichbaren Kontrollraten wie Prostatektomie oder EBRT</p> <p>geringere gastrointestinale Toxizität der Monotherapie im Vgl. zur IMRT</p> <p>geringere Inkontinenz-Raten im Vgl. zur Prostatektomie aber leicht erhöhte GU-Spättoxizität</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Ausreichende persönliche Erfahrung, Interdisziplinäre Kooperation
Charité	Fehlimplantation mit nicht ausreichender Abdeckung des Zielgebietes (heute selten)
MediClin Bonn	Wie bei allen lokalen Therapien des Prostatakarzinoms liegen die Risiken in den Bereichen Miktion, Stuhlgang und Potenz. Akut ist eine verstärkte Harndrangsymptomatik häufig. Langfristig (und mit höherem Alter) ist v.a. das Risiko einer erektilen Dysfunktion relevant.
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	Dysurie, Zystitis; aber kaum relevante Risiken
Urologisches Gesundheitszentrum	<ol style="list-style-type: none"> 1. korrekte Dosierung (kann durch obligates Team aus Urologen, Medizinphysikexperten und Strahlentherapeuten gewährleistet werden) [27, 28, 49] 2. Urogenitale Fistelbildung (siehe 1., kann durch adäquate Dosierung vermieden werden). [27] 3. TUR <1 Jahr nach Brachytherapie (kann durch obligate Nachsorge beim Therapeuten vermieden werden)[24, 29, 50] 4. Therapie bei Kontraindikationen (kann durch zertifiziertes, erfahrenes Team und unabhängige Aufklärung durch Urologen <u>und</u> Strahlentherapeut vermeiden werden) 5.3.ambulante Therapie mit konsekutiver erhöhter postoperativer Morbidität (kann durch stationär belegärztliche Behandlung vermieden werden)[51, 52]. Eine extrem seltene Arrhythmie oder der etwas häufiger eintretende postoperative Harnverhalt kann in belegärztlich-stationärer Situation erkannt und beherrscht werden [53, 54] 6. Eine vereinzelt auftretende Seed Dislokation betrachten wir <u>nicht</u> als ein methodenspezifisches Risiko. Die Inzidenz ist gering, hierdurch verursachte Komplikationen traten in unserem Patientengut nicht auf und sind nach Literaturangaben extrem selten. 7. Eine ambulante Leistungserbringung scheint wenig qualifiziert. Etwaige Komplikationen können im stationären Setting qualifiziert und äußerst zeitnah behandelt werden und begründen damit ein Höchstmaß an Sicherheit analog der Helios Qualitätsstandards.
BPS e.V.	Seeds können wandern, Prostata kann zu heftig anschwellen und Miktionsbeschwerden auslösen und einen Kateter notwendig machen
Urologische Klinik München Planegg	Insgesamt sind die methodenspezifischen Risiken der LDR-Brachytherapie als gering einzustufen. Bei der intraoperativ dynamisch „online“ erstellten Dosimetrie müssen Dosisvorgaben eingehalten werden, um empfindliche Strukturen wie zB. die Urethra oder das Rectum vor einer übermäßigen Strahlenbelastung zu schonen (4,11). Auch wenn die Seedablage in Strandtechnik eine Seedmigration innerhalb und außerhalb der Prostata nahezu unmöglich macht, so kann eine im postoperativen Verlauf stattfindende intraprostatiche Seedverschiebung zu Dosisinhomogenitäten führen, die zwar in der Regel die insgesamt erforderliche Gesamtdosis unbeeinflusst läßt, aber zu einem ungewollten, umschriebenen Dose-Enhancement führen kann. In der Nähe der Urethra kann dadurch das postoperative Strikturrisiko insbesondere in der bulbären Urethra ansteigen. Dosiserhöhungen im

<ul style="list-style-type: none"> • Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Rektum können zu strahlenbedingten Folgeschäden im Rektum führen, sind aber sehr selten zu beobachten.</p> <p>Ebenso ist eine patientenindividuelle Strahlensensibilität, die das Nebenwirkungsprofil maßgeblich mitbestimmt, derzeit nicht vor der Therapie abzuschätzen.</p>
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Nebenwirkungen nach einer LDR- Brachytherapie sind zeitlich kurzfristig (1-90 Tage), mittelfristig (3-12 Monate) und längerfristig (>1-2 Jahre) zu untergliedern. Folgende Organe bzw. Organsysteme sind betroffen:</p> <p>Urogenitaltrakt (obstruktive und/oder irritative Miktionsstörungen, Harnretention, Kontinenz, Potenz) und das Rektum. Von Bedeutung ist, dass die permanente Brachytherapie höhere Bestrahlungsdosen (145 Gy) bei weniger Nebenwirkungen als die perkutane Strahlentherapie (66-78 Gy) erreicht. Der schnelle radioaktive Dosisabfall der Seeds ist zumindest theoretisch die optimale Therapiemodalität, um ein hohes Bestrahlungsvolumen im klinischen Zielvolumen Prostata bei gleichzeitiger Protektion des umliegenden Normalgewebes zu applizieren. (33)</p>
DEGRO und DRG	<p>Harnblasenentleerungsstörungen, urogenitale Spättoxizitäten, erektile Dysfunktion, Seed – Migration, rektale Spättoxizitäten, Sekundärtumor-Induktion</p> <p>Die Risiken der erektilen Dysfunktion und Harnttransportstörungen scheinen niedriger als bei der Operation. Darmspättoxizitäten sind niedriger im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie.</p>
BVMed	Wir verweisen auf die Stellungnahmen der Hersteller und den entsprechenden CE-Konformitätserklärungen
DGU	<p>Aus den Ergebnissen nichtrandomisierter Beobachtungsstudien ergeben sich Hinweise für Vorteile und Nachteile der LDR-Brachytherapie gegenüber den anderen kurativen Therapieoptionen. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie gibt es sowohl Hinweise auf einen Vorteil hinsichtlich der erektilen Dysfunktion und der Belastungsharnkontinenz als auch Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich urogenitaler Spättoxizitäten und Harntraktfunktionsstörungen. Bezüglich der Funktion des Enddarms gibt es Hinweise, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie vorteilhafter ist. Es liegen gleichzeitig aber auch Hinweise für eine geringere gastrointestinale und urogenitale Akut- und Spättoxizität bei Anwendung einer IMRT (74-78 Gy) gegenüber einer LDR-Brachytherapie (145 Gy) aus einer nichtrandomisierten Beobachtungsstudie vor.</p> <p>Anhand von präoperativen Parametern lassen sich Prognosescores für das Auftreten einer akuten Harnretention nach der Implantation von Seeds kalkulieren. Dabei zeigt sich, dass insbesondere Patienten, die präoperativ mit einem Alphablocker therapiert wurden, die eine neoadjuvante Hormondeprivation zum „Downsizing“ bekommen haben, die ohne ergänzende perkutane Bestrahlung behandelt wurden und eine Prostata-größe von >45 ccm hatten, ein erhöhtes Risiko zeigten, einen postinterventionellen Harnverhalt zu entwickeln. Der präoperative IPSS ist eher nicht geeignet, um eine komplette Harnretention vorherzusagen. Er hat aber einen prädiktiven Wert für das Auftreten von irritativen Miktionsbeschwerden. Als weitere prädiktive Parameter für die Entwicklung einer postinterventionellen Harnretention haben sich die Gesamtdosis der applizierten Dosis auf den Blasenhal (D90>65 Gy) und die Protrusion eines Prostataanteils (>3,5 mm) in die Harnblase gezeigt (S3-Leitlinie Prostatakarzinom) (1).</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie bei der Interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Praxiszentrum Alstertal	Die „methodentypische“ Nebenwirkung einer LDR-Brachytherapie ist eine etwas erschwerte Miktion in den ersten Monaten nach einer LDR-Brachytherapie. Bei Beachtung der funktionellen Parameter vor Therapie lässt sich unter einer i.d.R. standardmäßig verabreichten Begleitmedikation mit einem Alphablocker ein zufriedenstellender Miktionszustand gewährleisten.
Brachy Zentrum Berlin	<p>Die Brachytherapie ist eine Form der Bestrahlung, bei der kleine radioaktive Plättchen, sog. Seeds in die Prostata eingebracht werden. Durch die räumliche Verteilung der Seeds kann die Dosis in der Prostata der Anatomie des Patienten angepasst werden. Dadurch kann im Zielorgan Prostata eine sehr hohe Dosis (145 Gy) erreicht werden. Durch den physikalisch bedingten massiven Dosisabfall im Gewebe kommt es nur zu geringer Strahlenbelastung des umliegenden Gewebes. Diese maximale Konformalität der Brachytherapie hat zur Folge, dass Nebenwirkungen an den umliegenden Organen wie Blase und Rektum deutlich geringer ausfallen als bei der externen Bestrahlung (EBRT).</p> <p>Höhergradige Nebenwirkungen im Bereich des Rektums sind extrem selten. In wenigen Fällen kommt es zu Schleim- oder Blutauflagerungen auf den Stuhl. Das Risiko einer Fistelbildung liegt unter 1%, wird jedoch durch etwaige nachfolgende Manipulationen im Enddarm vergrößert.</p> <p>Methodenbedingt kommt es zu einer Mitbestrahlung der prostatistischen Harnröhre, was bei den meisten Patienten zu irritativen Nebenwirkungen im kurz- (1-90 Tage) bis mittelfristigen Bereich (3-12 Monate) führt.</p> <p>Das Risiko für eine Inkontinenz ist im Vergleich zur Radikaloperation um ein Vielfaches geringer. Auch das Risiko für Erektionsstörungen ist deutlich geringer als bei der RP.</p> <p>In wenigen Fällen und besonders bei großen Prostatavolumina kann es zu einem Harnverhalt kommen. Dies führt in 1-3% der Fälle zur Notwendigkeit einer TUR-P.</p>
Elekta GmbH	<p>Harnblasenentleerungsstörungen, urogenitale Spättoxizitäten, erektile Dysfunktion, rektale Spättoxizitäten, Sekundärtumor-Induktion</p> <p>Die Risiken der erektilen Dysfunktion und Harntransportstörungen erscheinen niedriger als bei einer Operation. Darmspättoxizitäten sind ebenfalls niedriger im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie.</p>
Dr. Sprenk	Neben akuten Einblutungen und Harnverhalt in erster Linie Auftreten von Miktionsstörungen und entzündlichen Enddarmproblemen. Wenngleich zu erwarten, bisher kein Beleg für häufigeres Auftreten von Sekundärtumoren
Klinikum Gießen-Marburg	Planungs-, Implantationsqualität korreliert mit höheren Fallzahlen und wachsender Erfahrung des Behandlungsteams (ähnlich OP!!)

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können. 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	<p>Die Protect Studie zeigt ein höheres Metastisierungsrisiko bei Patienten nach active surveillance. Auch der psychologische Druck einer unbehandelten Krebserkrankung ist für viele Patienten hoch.</p> <p>Die LDR Brachytherapie ist ein besonders schonendes, effektives Verfahren zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms ohne Risikofaktoren</p>
Charité	<p>Das frühe oder früh-intermediäre Prostatakarzinom nur zu beobachten kann für den Patienten eine schwere psychische Belastung darstellen. Auf der anderen Seite sind die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie schwere Eingriffe in den Alltag des Patienten (Invasivität vs. lange Behandlungsdauer). Hier stellt die LDR-BT eine komfortable und effektive Alternative dar.</p>
MediClin Bonn	<p>Die LDR-Brachytherapie ist wie alternative Methoden eine kurative Behandlungsmethode des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit hoher Effektivität. Entscheidender Vorteil ist die kurze Behandlung (s. Punkt 7), meist ohne relevanten Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und damit auch Arbeitsfähigkeit. Das Risiko einer Inkontinenz ist sehr gering.</p>
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	<p>Protektion der Potenz und Inkontinenz</p>
Urologisches Gesundheitszentrum	<p>Es gelten die bekannten Ansprüche an eine kurative Therapie (wie RPE oder ERBT) auch bei Seed Brachytherapie.</p> <p>Deutlich geringere Morbidität gegenüber der RPE, die bei ausgeprägtem Therapiewunsch die Behandlung einer älteren Patientengruppe eher ermöglichen würde.[55-60]</p>
BPS e.V.	<p>Patienten die vor der radikalen Prostatektomie zurückschrecken und die in das Risikoprofil der AS passen aber psychologisch nicht mit dem Krebs leben wollen bietet sich hier eine Lösung</p>
Urologische Klinik München Planegg	<p>Die aktuell anerkannten Leitlinien Therapieoptionen zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zeigen stadienadaptiert in den umfassenden Langzeitergebnissen keine signifikanten Unterschiede im progressionsfreien Krankheitsverlauf oder dem tumorspezifischen Überleben, sodass aufgrund der derzeitigen Datenlage von einer Äquieffektivität der Radikal-Op, der EBRT und der LDR Brachytherapie auszugehen ist.</p> <p>Die Kombinationstherapie EBRT (46 Gy) mit anschl. LDR-Brachyboost (110 Gy) bei lokal begrenzten Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil ist der alleinigen Bestrahlung von Außen und der Radikal-OP auch im Hinblick auf das Tumorspezifische Überleben überlegen.</p> <p>Zudem ist bei Patienten mit hohem Risikoprofil nach Radikal-Op häufig eine adjuvante Radiatio erforderlich, sodass sich hier die Nebenwirkungen/Folgen einer Radikal-OP und einer Bestrahlung von Außen summieren und potenzieren. (1,5,21-34,47,51,21).</p> <p>Es ist auf der Basis aktueller Daten unstrittig, dass ein Prostatakarzinom im Niedrig-Risiko Stadium die besten Heilungschancen und/oder die längsten rezidivfreien</p>

- **Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können.**

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Überlebensraten hat, egal welche Therapieoption (<i>radikale Prostatektomie, ERBT, Seedimplantation</i>) gewählt wird. Dabei ist aufgrund fehlender prospektiv randomisierter Studien bis zum heutigen Tag nicht einwandfrei geklärt, welches der 3 Verfahren am geeignetsten erscheint. Zum jetzigen Zeitpunkt kann man nur aufgrund retrospektiver Ergebnisse sagen, dass alle 3 Verfahren äquieffektive Therapieeffekte erreichen.</p> <p>Die Tatsache, dass die Brachytherapie, minimal invasiv und ambulant oder kurzstationär vor dem Hintergrund immer früher erkannter Prostatakarzinome durchgeführt, ein ausgesprochen günstiges Nebenwirkungsprofil aufzeigt, spricht dafür, daß diese Therapieoption zukünftig auch noch mehr für jüngere Prostatakrebs Erkrankte favorisiert werden könnte, denn gerade vor dem Hintergrund einer längeren Lebenserwartung können ernste Nebenwirkungen die Lebensqualität insbesondere vor dem Hintergrund einer längeren Lebenserwartung bei jüngeren Patienten nachhaltig negativ beeinflussen.</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil der Seedimplantation ist insgesamt als moderat einzuschätzen. Typisch für die Seedimplantation ist eine nahezu bei allen Patienten nach Implantation passagere für ca 3-6 monatige Verschlechterung der Blasenentleerung mit Harndrangsymptomatik und Nykturie.</p> <p>12 Monate nach Seedimplantation ist jedoch bei 95% der Patienten eine kompletten Normalisierung der Blasenentleerung auf das Niveau vor der Seedimplantation erreicht.</p> <p>Leichte Reizzustände im Enddarm in den ersten Wochen nach Seedimplantation sind selten, schwere Enddarmkrankungen (Ulcus/Fistel) werden nach Seedimplantation nur sehr selten berichtet und sind nahezu immer ursächlich in einer kontraindizierten rektalen Manipulation (PE-Rectum, Hämorrhoiden-Op) begründet.</p> <p>Die Lebensqualität nach Seedimplantation ist hoch mit deutlichen Vorteilen der Seedimplantation gegenüber der Radikal-OP für die die Lebensqualität wesentlichen beeinflussenden Faktoren Harninkontinenz und Erektile Dysfunktion.</p> <p>Die rektalen Nebenwirkungen sind sowohl im akuten als auch im Langzeitfollowup signifikant seltener als bei der externen Radiatio.</p> <p>Eine Schließmuskerverletzung mit anhaltender Streßharninkontinenz, die nach radikaler Prostatektomie durchschnittlich in bis zu 18% auftritt, ist bei der Brachytherapie nahezu ausgeschlossen (<2%). Ebenso zeigen aktuelle Daten, dass auch der Potenserhalt im Vgl. zu den Alternativtherapien zumindest länger gewährleistet werden kann, was ebenfalls bei jüngeren Patienten, die noch sexuell aktiv sind, ein Vorteil ist (35,36,37,38,39,40,46,47,48,51).</p> <p>Unter dem Aspekt von Begleiterkrankungen bleibt festzuhalten, dass insbesondere multimorbiden oder älteren Patienten mit Therapiewunsch, denen eine große Bauchoperation oder eine über Wochen fraktionierte Bestrahlung von Außen aber nicht mehr zuzumuten ist, die Brachytherapie sowohl mit kurativer wie auch mit progressionsverzögernder Intention oder auch als Salvagetherapie nach externer Radiatio - oder palliativer Intention angeboten werden kann. (52)</p> <p>Vor dem Hintergrund des Spontanverlaufs einer Prostatakrebs Erkrankung bleibt festzuhalten, dass ein Niedrig-Risiko-Karzinom nach derzeitiger Datenlage prinzipiell auch mit einer aktive surveillance überwacht werden kann. Problem an dieser Strategie ist jedoch die Tatsache, dass das Prostatakarzinom in über 60% multifokal wächst und in der Stanzbiopsie zum Zeitpunkt der Entscheidung zur „aktiven</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Überwachung“ meist nicht alle Karzinomherde entsprechend histologisch nach Gewichtung erkannt werden. Ein „understaging“ bzw. auch ein „undergrading“ läßt sich damit nicht sicher ausschließen und zum heutigen Zeitpunkt bleibt abzuwarten, ob das Active Surveillance eine zukunftsweisende Therapieoption sein wird oder ob statistisch die Progressions- und damit die Detektionsrate unterschätzter Prostatakarzinome ansteigen wird, die man hätte besser einer minimal invasiven kurativen Therapie hätte zuführen sollen. Unter diesem Aspekt erscheint die Brachytherapie auch hier ein geeignetes Therapietool zu sein, denn zwischen „Nichtstun“ und „agressiver Therapie“ erscheint der Grad der Therapieaggressivität- und Invasivität zwischen „active Surveillance“ und „Seedimplantation“ am geringsten zu sein.</p>
DEGRO und DRG	Vermeidung tumorprogressionsbedingter Symptomatik, z.B. Harnröhrenverschluss, Blutung und Enddarminfiltration
DGU	Das Prostatakarzinom ist mit rund 60.000 Neuerkrankungen der häufigste Tumor des Mannes; dabei fällt ein großer Anteil der neu diagnostizierten Tumoren in die „Low Risk“ Gruppe. Für diese Gruppe kommt eine weite Spanne von kurativen Therapieoptionen – von Aktive Surveillance bis zur radikalen Prostatektomie – in Betracht. In der Regel handelt es sich um langsam wachsende Tumoren, bei denen ein relativ nebenwirkungsarmes Verfahren wie die Brachytherapie sicher einen Stellenwert besitzt.
Praxiszentrum Alstertal	<p>Bei entsprechender Erfahrung des Behandlungsteams ist die LDR-Brachytherapie in nahezu allen medizinischen Konstellationen eines Prostatakarzinomes mit hoher oder gar sehr hoher Aussicht auf Erfolg durchführbar.</p> <p>Die alleinige LDR-Brachytherapie bleibt dabei i.d.R. auf das Low- und Intermediate Risk Stadium einer Primärerkrankung beschränkt. Da eine Kuration in diesen Stadien mit einer Wahrscheinlichkeit von 90-97 % langfristig erreicht wird, ist die Notwendigkeit einer weiteren (sog. „Salvage“-Therapie) selten, während die Wahrscheinlichkeit einer späteren Salvage-Therapie nach Radikaloperation oder externer Bestrahlung bei 30-40 % liegt. Dies verbessert die Lebensqualität der Patienten erheblich und reduziert die Folgekosten erheblich.</p> <p>Die Toxizität der LDR-Brachytherapie ist bei guter Indikationsstellung gering.</p> <p>Die LDR-Brachytherapie ist bei entsprechender Aufklärung der Männer geeignet, zu einem besseren Vorsorgeverhalten und somit verbesserten Früherkennung beizutragen, da die Männer i.d.R. weniger Angst vor einer LDR-Brachytherapie als vor einer Radikaloperation als mögliche Folge einer PSA-Bestimmung und Biopsie haben.</p> <p>Studien zur Lebensqualität:</p> <p>Mittlerweile liegen aus mehreren Studien Daten zur Lebensqualität bei Patienten nach LDR-Brachytherapie vor.</p> <p>Schon 2010 wurde eine Auswertung der SPIRIT-Studie (32) veröffentlicht, in der sich 6,3 Jahre nach der Behandlung ein Vorteil im Bereich der urinären und sexuellen Domänen wie auch in der Patientenzufriedenheit für die Patienten nach LDR vs. Radikaloperation ergaben.</p> <p>Aktuell in 2017 wurde eine Arbeit (33) publiziert, in welcher an 1147 Patienten die Lebensqualität nach RPE, LDR-BT, EBRT und Active Surveillance untersucht wurde.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die LDR-Brachytherapie weist dabei Vorteile bzgl. der Sexualfunktion und Darmfunktion und Kontinenzfunktion im Vergleich zur EBRT bzw. RPE auf.</p> <p>Auch eine kalifornische aktuelle Arbeit zeigt für viele LQ-Parameter eine Überlegenheit der LDR-Brachytherapie (34)</p>
Brachy Zentrum Berlin	<p>Die Behandlungsoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms gemäß der S3-Leitlinien umspannen einen Bogen von Therapien, der von einer nicht invasiven Beobachtung (Active Surveillance) über die beiden Bestrahlungsformen (EBRT und Brachytherapie) hin zur invasivsten Methode, der Radikaloperation, reicht. Die Heilungswahrscheinlichkeiten der drei kurativen Verfahren (EBRT, Brachy, OP) sind im low-risk Bereich nahezu identisch. Obwohl viele Patienten im low-risk Bereich die Active Surveillance wählen können, können sich viele Patienten nicht vorstellen, eine bösartige Erkrankung in ihrem Körper unbehandelt zu lassen. Auf der anderen Seite ist diesen Patienten aber die Radikaloperation zu eingreifend in ihren Körper und sie fürchten die höheren langfristigen Risiken wie Inkontinenz und Impotenz bei der Radikaloperation. Die Brachytherapie stellt hier einen Mittelweg dar, der hohe Heilungschancen verspricht, im Bezug auf die Inkontinenz deutlich geringere Risiken aufweist als die OP und auch bezüglich des Potenserhalts Vorteile hat.</p> <p>Im Bezug auf die externe Bestrahlung ist die einzeitige Behandlung von Vorteil. Weiterhin sind geringere Nebenwirkungen am Enddarm zu erwarten als bei der EBRT, jedoch häufigere Nebenwirkungen im Bereich der Miktion.</p> <p>Eine prospektiv randomisierte Studie (ASCENDE-RT Trial) zeigte zuletzt klare Vorteile der Kombination aus LDR-Brachytherapie und externer Bestrahlung im Vergleich zur alleinigen externen Bestrahlung im Bereich der high-risk Patienten. Hier wird eine Korrektur der Leitlinien dringend zu diskutieren sein.</p>
Elekta GmbH	Vermeidung tumorprogressionsbedingter Symptomatik, z.B. Harnröhrenverschluss, Blutung und Enddarminfiltration sowie Vermeidung von Fernmetastasen
Dr. Sprenk	In vielen Fällen ist Beginn mit active surveillance durchaus bei der klassischen Indikation möglich. Allerdings sind viele Patienten nach der zweiten oder dritten Stanzbiopsie und den damit auftretenden Ängsten nicht mehr bereit, diese Maßnahmen fortzusetzen und wünschen dann eine definitive Therapie, wobei dann ein Verfahren gesucht wird, das möglichst keine Harninkontinenz oder sofortige Impotenz verursacht
Klinikum Gießen-Marburg	<ol style="list-style-type: none"> günstiges Toxizitätsprofil der LDR-Therapie hohe (Einzel)Dosis vorteilhaft bei niedrigem alpha/beta des Prostata-Karzinoms kurze Therapiedauer im Vgl. zur EBRT (1 Tag vs. 7-8 Wochen tägliche RT)

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können. 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Die LDR Brachytherapie ist bei gleicher Wirksamkeit das Verfahren mit der höchsten patientenspezifischen Lebensqualität.
Charité	Kurze Implantationsdauer, Patient trägt Behandlung mit sich, auch möglich bei Patienten, die aufgrund von Nebenerkrankungen nicht operabel sind,
MediClin Bonn	Die Invasivität ist im Vergleich zur radikalen Prostatektomie geringer, so dass diverse Gefahren wie (entsprechend deutscher S3-Leitlinie ¹³) perioperativer Tod (0-2%), therapierelevante Blutungen (1-12%), rektale Verletzung (0-5%), tiefe Beinvenenthrombose (1-8%) oder Lungenembolie (1-8%) nicht zu erwarten sind.
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	kleinstmögliche Invasivität gegenüber Radiatio oder Radikal-Op.
Urologisches Gesundheitszentrum	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der Arbeitsprozeß kann schneller wieder aufgenommen werden (in unserer Erfahrung i,d,R. bereits am 2-3 postop. Tag). 2. Reha – Maßnahmen sind meist nicht notwendig. 3. Inkontinenzversorgung (wie in mind. 15% der RPE) [61] ist unnötig. 4. Die Seed Brachytherapie kann bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen (auch therapeutische Blutgerinnungsinhibition) eingesetzt werden (eigene Erfahrung).
BPS e.V.	Wie Punkt 9
Urologische Klinik München Planegg	<p>Patienten, für die der postoperative Erhalt der Kontinenz im Vordergrund steht und denen eine möglichst lang anhaltende Potenz auch nach der Krebsbehandlung wichtig ist, sollte die Brachytherapie, sofern der Patient die Einschlusskriterien dafür erfüllt, vorrangig angeboten werden.</p> <p>Ebenso ist die Brachytherapie geeignet für multimorbide, oftmals mit Antikoagulantien behandelte Patienten mit Therapiewunsch, da das Verfahren ambulant als Monotherapie und ohne statistisch signifikantes Blutungsrisiko oder einer perioperative Morbidität durchgeführt werden kann.</p> <p>Auch im Gegensatz zur Active Surveillance beim Niedrig-Risiko-Karzinom stellt die Brachytherapie eine ausgezeichnete Therapiealternative dar, wenn der Patient bei bestehender Tumorangst eine Behandlung wünscht, dennoch aber eine Übertherapie mit entsprechend hohem Nebenwirkungsprofil scheut.</p> <p>Eine aktuelle Studie (55) zeigt, dass für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs nach einer Brachytherapie ein im Vergleich zur Gesamtbevölkerung insgesamt erniedrigtes Risiko besteht nachfolgend verfrüht an einer nicht prostatakrebspezifischen Erkrankung zu versterben.</p> <p>Während dieses Risiko im direkten Vergleich bei einer Bestrahlung von Außen höher ist als bei der Radikaloperation, ist dieses Risiko im direkten Vergleich bei der Brachytherapie nicht höher als bei der Radikaloperation und im direkten Vergleich bei der Brachytherapie signifikant geringer als bei der Bestrahlung von Außen.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können. 	
Einschätzende(r)	Antwort
DEGRO und DRG	<p>Bei der LDR Monotherapie ist nur eine Therapiesitzung nötig. Bei Patienten, bei denen aufgrund Ihres AZ oder EZ oder Alters eine Operation oder Strahlentherapie nicht möglich ist kann die LDR- Brachytherapie alternativ eingesetzt werden.</p> <p>Narkoserisiko, Blutungsrisiko, Verletzung Harnröhre und Enddarm, Fehlimplantation</p>
DGU	<p>Die LDR-Brachytherapie ist eine kurativ intendierte Strahlenbehandlung; im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie handelt es um eine „Einzeitbehandlung“; Unterschiede im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil gegenüber der heute von der S3-Leitlinie als Standard angesehenen bildgestützten Strahlentherapie (IGRT) sind unzureichend untersucht (1).</p> <p>Gegenüber der operativen Therapie bestehen Vorteile in Bezug auf das Risiko der Inkontinenz und Unterschiede im Hinblick auf die Potenz nach Therapie.</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Die alleinige LDR-Brachytherapie ist ein einmaliger, einzeitiger Eingriff. Je nach ggf. vorhandenen Komorbiditäten kann dieser einen 1-2 tägigen stationären Aufenthalt benötigen, mitunter aber auch ambulant durchgeführt werden.</p> <p>Eine stationäre Indikation besteht auch bei gegebener Indikation zur Spinalanästhesie sowie generell bei Kontraindikationen gegen ambulante Operationen oder ambulante Narkosen, jeweils gem. den aktuellen „Richtlinien zum Ambulanten Operieren“.</p> <p>Eine Antikoagulantientherapie mit ASS 50 -100 mg kann fortgeführt werden. Kardiovaskuläre Zusatzrisiken durch Absetzen der ASS-Medikation entfallen somit. Stärkere Antikoagulantien wie Xarelto oder Marcumar oder Plavix etc. müssen- nach Präparat unterschiedlich - rechtzeitig abgesetzt werden. Eine Überbrückung durch Heparin ist jeweils unproblematisch möglich und verstärkt die postoperativen Nebenwirkungen nicht.</p> <p>Eine akute bzw. eingriffsbezogene Mortalität nach LDR-Brachytherapie ist dem Unterzeichner nicht bekannt.</p> <p>Im intermediären Risikostadium wird die LDR-Brachytherapie, ebenso wie im Low Risk Stadium als alleinige Therapie eingesetzt. Im Gegensatz zur EBRT, die i.d.R. hier als Kombination mit einer Hormontherapie erfolgen muss, da primäre erreichbare EBRT-Dosis von 72-76 Gy für die sichere Eradikation eines intermediate risk Tumors nicht ausreicht. Die LDR-Brachytherapie erspart dem Patienten hier die Nebenwirkungen der additiven Hormontherapie.</p> <p>Dem Gesundheitssystem erspart sie dadurch die teils beträchtlichen Kosten der bei EBRT begleitenden Hormontherapie.</p>
Brachy Zentrum Berlin	<p>Die Brachytherapie wird in den meisten Fällen in einem 1-2 tägigen stationären Aufenthalt als einzeitiger Eingriff durchgeführt. Die implantierten Seeds geben dann ihre Strahlung über einen mehrmonatigen Zeitraum ab und bestrahlen die Prostata mit einer sehr hohen Dosis.</p> <p>Der einzeitige Eingriff hat zum Vorteil, dass die langdauernde externe Bestrahlung mit Therapiezyklen von 8 Wochen vermieden werden kann. Dies ist insbesondere in Regionen von Bedeutung, wo eine strahlentherapeutische Abteilung nur mit langen Anfahrtswegen zu erreichen ist. Generell ist der einzeitige kurze stationäre Aufenthalt weniger belastend als eine 8-wöchige Bestrahlung von extern.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie begründen können. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die maximale Konformalität der Brachytherapie hat auch Vorteile bei Patienten die ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch eine externe Bestrahlung am Darm (z.B. vorausgegangene entzündliche Darmerkrankungen) oder an der Blase haben. Die Dosiswerte an diesen Risikostrukturen können bei der Brachytherapie deutlich geringer gehalten werden.</p> <p>Die Brachytherapie kann bei Patienten eingesetzt werden, die wegen Vor-Operationen im Abdomen (z.B. Darm-OP, OPs mit Netzeinlage) nicht oder nur mit großen Risiken eine Prostatektomie erhalten können.</p> <p>Die Brachytherapie kann sowohl in einer Vollnarkose als auch einer Spinalanästhesie durchgeführt werden. Dies ermöglicht den Eingriff auch für Patienten, die wegen Begleiterkrankungen keine Vollnarkose und damit keine Radikaloperation erhalten können.</p> <p>Insgesamt bleibt aber hervorzuheben, dass die Brachytherapie keine Reservetherapie ist, wenn die anderen Optionen nicht zur Verfügung stehen. Sie ist eine leitliniengerechte Option mit vergleichbaren Heilungschancen und günstigem Nebenwirkungsprofil und sollte gleichwertig zu den anderen Optionen angeboten werden.</p>
Elekta GmbH	Die LDR-Brachytherapie ist in einer einzigen Therapiesitzung durchführbar. Bei Patienten mit reduziertem AZ oder EZ oder Alters, bei denen keine Operation oder Strahlentherapie durchführbar ist, kann die LDR-Brachytherapie vorzugweise als Therapiemethode eingesetzt werden.
Dr. Sprenk	<p>s. Punkt 9.</p> <p>Eine Radikaloperation ist in manchen Fällen aufgrund schwerwiegender Nebenerkrankungen nicht möglich, dann bieten sich Verfahren der Strahlentherapie an, wobei die Langzeitergebnisse der Brachytherapie besser sind, als die der externen Bestrahlung</p>
Klinikum Gießen-Marburg	s.o. (Punkt 9)

- **C. Wirtschaftlichkeit**

• Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Die direkten Kosten entsprechen etwa den anderen Verfahren. Der Pat. ist allerdings im weiteren deutlich geringer beeinträchtigt. 2 tägiger Krankenhausaufenthalt, keine Rehaerfordernis. Schnelle Wiedereingliederung bei Berufstätigkeit.
MediClin Bonn	Die Behandlungskosten liegen bei etwa €6000. Der Bedarf für eine Physiotherapie und Anschlussheilbehandlung entfällt. Bei niedriger Toxizität sind Folgekosten gering
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	ca. 7.500,00 €
Urologisches Gesundheitszentrum	In Deutschland entsprechen die direkten Kosten dem Erlös der DRG, vorzugsweise DRG-B belegärztlich: 8-525.21. Eine Analyse aus Norwegen zeigt eine außerordentlich kostengünstige Situation für die Seed Brachtherapie [62]. Indirekte Kosten lassen sich durch zeitnahe Aufnahme der beruflichen Tätigkeit und Nichterfordernis von Rehamaßnahmen vermeiden. Auch sind Folgekosten durch Inkontinenzbehandlung und anderen Nebenwirkungen der RPE nicht zu erwarten.
BPS e.V.	Dürfte auf Sicht nicht di Kosten einer RPE oder perkutanen Strahlentherapie übersteigen bei gleichem Resultat
Urologische Klinik München Planegg	Die Brachytherapie mit Seeds ist aus Kostengründen deutlich effizienter als die EBRT. Die für eine EBRT/IMRT/CyberKnife Therapie hohen Gerätekosten, Wartungs- oder Personalkosten entfallen. Nach einer Kostenanalyse in den USA wurden die Gesamtkosten für eine Brachytherapie mit Seeds (LDR) mit 9.938 US Dollar, für eine high dose Brachytherapie (HDR) mit 17.514 US Dollar und die Kosten für eine EBRT mit 29.356 US Dollar berechnet. Die Kosten für eine offen oder roboterassistierte Prostatektomie belaufen sich nach Angaben der American Hospital Association (AHA) allein nur für den primären stationären OP Aufenthalt auf 10.000 bis 11.00 US Dollar .Kosten für Folgetherapien und Behandlungen (Rehamaßnahmen , Inkontinenzhilfen, Revisions-OP´S, Arbeitsunfähigkeiten, Medikamentkosten etc.) sind hier noch nicht berücksichtigt (41-43).
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Um die Kosteneffektivität überhaupt beurteilen zu können, müssen sämtliche Kostenparameter in eine umfassende Kostenkalkulation einfließen: <ul style="list-style-type: none"> • Effektivität: • Heilungsraten • Überleben • lokale Tumor-Kontrolle • Toxizität und Nebenwirkungen • Anschlussheilbehandlungen Ressourcenverbrauch: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungszeiten • Krankenhauszulassungen • allgemeine Gesundheitskosten

- Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.

Einschätzende(r)	Antwort																												
	<ul style="list-style-type: none"> • wirtschaftliche Kosten: Arbeitsausfall • Personalkosten <p>Eine Zusammenstellung der anfallenden Kosten für die verschiedenen Therapieoptionen bei dem lokalisierten Prostatakarzinom ist für den deutschen Raum aktuell nicht erstellt wurden.</p> <p>Auf internationaler Ebene liegen hingegen verschiedene neuere Publikation vor, in der die Brachytherapie signifikant am besten unter den Methoden der Strahlentherapie abschneidet. (34, 35, 36, 37, 38, 55) Wörtlich heißt es bei Shah (34):</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 $p<0.001$)</p> <p>In der systematischen Review unterschiedlicher Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit der verschiedenen Therapieansätze zur Behandlung von Prostatakrebs, kommen die Autoren zu folgender Erkenntnis:</p> <p>„With that caveat in mind, brachytherapy was consistently found to be cost effective when compared with surgery and other radiation treatment options.“ (35)</p> <p>Unter Einbeziehung der aktiven Überwachung ergibt sich in den ersten Jahren nach der Behandlung ein anderes Bild. Laviana et al. haben unter Verwendung des „Time-driven activity-based costing“ Modells folgenden Kostenvergleich aufgestellt (36):</p> <p><i>Grafik: siehe Originaleinschätzung Nr.8 unter Frage 11</i></p> <p>Die Kosteneffizienz der LDR Brachytherapie gegenüber den aktiven Behandlungsmethoden wurde bestätigt, nach einem Zeitraum von 7 Jahren stellt sich auch zur aktiven Überwachung ein Kostenvorteil ein.</p> <p>(36) Damit bestätigt sich der folgende Vergleich aus einer Untersuchung von Kirk et. al aus dem Jahr 2012. (55)</p> <p style="text-align: center;">Table 2</p> <p style="text-align: center;">Costs of Primary Treatment and Active Surveillance, With Follow-up Costs and Every Other Year Biopsy</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Initial Cost</th> <th>Cost at 5 Years of Follow-up</th> <th>Cost at 10 years of Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Active surveillance</td> <td>\$6309</td> <td>\$16,699</td> <td>\$28,784</td> </tr> <tr> <td>Radical prostatectomy</td> <td>\$26,012</td> <td>\$29,862</td> <td>\$31,612</td> </tr> <tr> <td>IGRT</td> <td>\$52,531</td> <td>\$55,681</td> <td>\$57,431</td> </tr> <tr> <td>IGRT/androgen deprivation</td> <td>\$56,231</td> <td>\$59,381</td> <td>\$61,131</td> </tr> <tr> <td>Brachytherapy</td> <td>\$20,567</td> <td>\$23,717</td> <td>\$25,467</td> </tr> <tr> <td>Primary androgen deprivation</td> <td>\$10,055</td> <td>\$47,055</td> <td>\$84,055</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviation: IGRT, image-guided radiotherapy.</p> <p>Die vergleichsweise kurzen Regenerationszeiten bei der LDR Brachytherapie resultieren in einem geringen Arbeitsausfall und reduzierter Belastung für Arbeitgeber und Krankenkasse.</p> <p>Zur Erzielung der gewünschten Wirksamkeit ist bei der LDR Brachytherapie nachweislich kein Zusatz von Hormonen erforderlich. (23) Bei der perkutanen Therapie ist der Einsatz von Hormonen dagegen als Standard etabliert, da der therapeutische Nutzen nachgewiesen werden konnte. (54) Neben der Kosteneinsparung durch den Wegfall von zusätzlichen Medikamenten, beeinflusst auch die Reduzierung von möglichen Nebenwirkungen durch zusätzliche Hormonen die positive Wirtschaftlichkeit der LDR Brachytherapie. (58,23)</p>	Treatment	Initial Cost	Cost at 5 Years of Follow-up	Cost at 10 years of Follow-up	Active surveillance	\$6309	\$16,699	\$28,784	Radical prostatectomy	\$26,012	\$29,862	\$31,612	IGRT	\$52,531	\$55,681	\$57,431	IGRT/androgen deprivation	\$56,231	\$59,381	\$61,131	Brachytherapy	\$20,567	\$23,717	\$25,467	Primary androgen deprivation	\$10,055	\$47,055	\$84,055
Treatment	Initial Cost	Cost at 5 Years of Follow-up	Cost at 10 years of Follow-up																										
Active surveillance	\$6309	\$16,699	\$28,784																										
Radical prostatectomy	\$26,012	\$29,862	\$31,612																										
IGRT	\$52,531	\$55,681	\$57,431																										
IGRT/androgen deprivation	\$56,231	\$59,381	\$61,131																										
Brachytherapy	\$20,567	\$23,717	\$25,467																										
Primary androgen deprivation	\$10,055	\$47,055	\$84,055																										

- Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.

Einschätzende(r)	Antwort														
DEGRO und DRG	<p>Direkte Behandlungskosten: Stationäre DRG ~ 6400€</p> <p>Ambulant Erlöse: ~ Aktuell Einzelfall Entscheidung und im Rahmen der integrierten Versorgung ~6000- 8000€</p> <p>Indirekte Krankheitskosten: Begleitmedikation (alpha – Blocker ; Antiphlogistikum, orale Anitbiose) ~100€</p>														
BVMed	<p>Die Krankheitskosten für die bösartige Neubildung der Prostata in Deutschland belaufen sich mit Stand 2015 auf 1.850 Mio. Euro</p> <p>Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale:</p> <p>Diese Tabelle bezieht sich auf: Einrichtung: Einrichtungen insgesamt</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">ICD10</th> <th colspan="3">Jahr, Geschlecht</th> </tr> <tr> <th colspan="3">2015</th> </tr> <tr> <th>Beide Geschlechter [♂] _♀</th> <th>Männlich [♂] _♀</th> <th>Weiblich [♂] _♀</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C61 Bösartige Neubildung der Prostata</td> <td>1.850</td> <td>1.850</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>Um die Kosteneffektivität überhaupt beurteilen zu können, müssen sämtliche Kostenparameter in eine umfassende Kostenkalkulation einfließen:</p> <p>Effektivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heilungsraten • Überleben • lokale Tumor-Kontrolle • Toxizität und Nebenwirkungen • Anschlussheilbehandlungen <p>Ressourcenverbrauch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungszeiten • Krankenhauszulassungen • allgemeine Gesundheitskosten • wirtschaftliche Kosten: Arbeitsausfall • Personalkosten <p>Bis heute liegen keine deutschen Kostenkalkulationen vor.</p> <p>Auf internationaler Ebene liegen hingegen verschiedene neuere Publikation vor, in der die Brachytherapie signifikant am besten unter den Methoden der Strahlentherapie abschneidet.</p>	ICD10	Jahr, Geschlecht			2015			Beide Geschlechter [♂] _♀	Männlich [♂] _♀	Weiblich [♂] _♀	C61 Bösartige Neubildung der Prostata	1.850	1.850	X
ICD10	Jahr, Geschlecht														
	2015														
	Beide Geschlechter [♂] _♀	Männlich [♂] _♀	Weiblich [♂] _♀												
C61 Bösartige Neubildung der Prostata	1.850	1.850	X												

- Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.

Einschätzende(r)	Antwort																												
	<div data-bbox="470 369 1268 828" data-label="Figure"> </div> <p data-bbox="454 840 1284 1164">Figure 3. Cost of active surveillance versus competing treatments over time. At 7 years of follow-up, active surveillance reaches cost equivalence with LDR brachytherapy if we assume annual biopsies with magnetic resonance imaging fusion technology. By 10 years of follow-up, cost equivalence is reached with every treatment modality other than RALP and IMRT. HDR indicates high-dose rate; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LDR, low-dose rate; RALP, robotic-assisted laparoscopic prostatectomy; SBRT, stereotactic body radiation therapy.</p> <p data-bbox="422 1198 1428 1332">Die Kosteneffizienz der LDR Brachytherapie gegenüber den aktiven Behandlungsmethoden wurde bestätigt, nach einem Zeitraum von 7 Jahren stellt sich auch zur aktiven Überwachung ein Kostenvorteil ein.³⁶ Damit bestätigt sich der folgende Vergleich aus einer Untersuchung von Kirk et. al aus dem Jahr 2012.⁵⁵</p> <div data-bbox="470 1344 1356 1668" data-label="Table"> <p data-bbox="901 1344 965 1377" style="text-align: center;">Table 2</p> <p data-bbox="470 1377 1356 1411" style="text-align: center;">Costs of Primary Treatment and Active Surveillance, With Follow-up Costs and Every Other Year Biopsy</p> <table border="1" data-bbox="470 1422 1197 1635"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Initial Cost</th> <th>Cost at 5 Years of Follow-up</th> <th>Cost at 10 years of Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Active surveillance</td> <td>\$6309</td> <td>\$16,699</td> <td>\$28,784</td> </tr> <tr> <td>Radical prostatectomy</td> <td>\$26,012</td> <td>\$29,862</td> <td>\$31,612</td> </tr> <tr> <td>IGRT</td> <td>\$52,531</td> <td>\$55,681</td> <td>\$57,431</td> </tr> <tr> <td>IGRT/androgen deprivation</td> <td>\$56,231</td> <td>\$59,381</td> <td>\$61,131</td> </tr> <tr> <td>Brachytherapy</td> <td>\$20,567</td> <td>\$23,717</td> <td>\$25,467</td> </tr> <tr> <td>Primary androgen deprivation</td> <td>\$10,055</td> <td>\$47,055</td> <td>\$84,055</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="470 1646 774 1668">Abbreviation: IGRT, image-guided radiotherapy.</p> </div>	Treatment	Initial Cost	Cost at 5 Years of Follow-up	Cost at 10 years of Follow-up	Active surveillance	\$6309	\$16,699	\$28,784	Radical prostatectomy	\$26,012	\$29,862	\$31,612	IGRT	\$52,531	\$55,681	\$57,431	IGRT/androgen deprivation	\$56,231	\$59,381	\$61,131	Brachytherapy	\$20,567	\$23,717	\$25,467	Primary androgen deprivation	\$10,055	\$47,055	\$84,055
Treatment	Initial Cost	Cost at 5 Years of Follow-up	Cost at 10 years of Follow-up																										
Active surveillance	\$6309	\$16,699	\$28,784																										
Radical prostatectomy	\$26,012	\$29,862	\$31,612																										
IGRT	\$52,531	\$55,681	\$57,431																										
IGRT/androgen deprivation	\$56,231	\$59,381	\$61,131																										
Brachytherapy	\$20,567	\$23,717	\$25,467																										
Primary androgen deprivation	\$10,055	\$47,055	\$84,055																										
DGU	Für Deutschland sind uns keine Studien bekannt, die eine valide Aussage über direkte bzw. indirekte Krankheitskosten erlauben.																												
Praxiszentrum Alstertal	<p>Die direkten Krankheitskosten hängen im wesentlichen vom Vergütungssystem des jeweiligen Landes ab. Die folgenden Überlegungen beziehen sich auf die Erfahrungen im deutschen GKV-System.</p> <p>Die primären Behandlungskosten der LDR-Brachytherapie liegen in Deutschland je nach vertraglicher Vereinbarung mit den Krankenkassen bzw. Anerkennung als stat. Behandlungsfall zwischen ca. 5.500 Euro (ambulant) bis ca. 7000 Euro (stationär 2018 – DRG M07Z). Sie liegen damit erkennbar niedriger als die Fallpauschalen für die offene Radikaloperation nach M01B (2018 ca. 8.900 Euro).</p>																												

- Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.

Einschätzende(r)	Antwort																																																																																																																																																						
	<p>Die Kosten einer externen Bestrahlungsserie (ca. 44 Fraktionen) schwanken in Abhängigkeit des Punktwertes, und liegen incl. der notwendigen technischen Planung (CT, MRT) bei durchschnittlich ca. 7800.- Euro. Bei einer externen Bestrahlung ist von weiteren direkten Zusatzkosten von durchschnittlich 50-80 Euro (geschätzt) Taxikosten pro Fraktion, also 2000-3500 Euro pro Therapie pro Patient auszugehen.</p> <p>Als Kostenvorteile für die LDR-Brachytherapie ergeben sich somit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Primärkosten der Therapie sind geringer - Taxikosten bei LDR-Brachytherapie sind nur einmalig notwendig. - Inkontinenzartikel werden nach LDR Brachy-therapie in > 99 % der Patienten nicht benötigt. - Eine Reha/AHB wird bei LDR-Brachytherapie von > 95 % der Patienten nicht in Anspruch genommen. - Bei Berufstätigen Patienten erfolgt bei > 95 % <u>keine Krankschreibung länger als 1 Woche.</u> 																																																																																																																																																						
Brachy Zentrum Berlin	<p>Es gibt sehr wenige Daten über die Kosten der Brachytherapie im Vergleich zur Radikaloperation oder den anderen validen Verfahren zur Behandlung des Prostatakarzinoms.</p> <p>Es gibt eine amerikanische Untersuchung, die die Lebenskosten der verschiedenen Behandlungen vergleicht. Hier wird unterschieden in den Kosten für Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose 65 bzw. 55 Jahre alt sind.</p> <p>In beiden Altersgruppen waren die Lebenskosten der Therapien für die Brachytherapie am geringsten, gefolgt von der Radikaloperation. An dritter Stelle war die Active Surveillance und zuletzt die externe Bestrahlung (siehe Grafik 4)</p> <p>Table 4. Comparative Value Evidence Table (CVET): Average lifetime costs for 65- and 55-year-old men with clinically-localized, low-risk prostate cancer.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cost (\$)</th> <th>Active Surveillance</th> <th>Radical Prostatectomy</th> <th>Brachytherapy</th> <th>IMRT</th> <th>Proton Beam</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Age 65 Years</td> </tr> <tr> <td>Year 1 treatment</td> <td>4,228</td> <td>13,553</td> <td>12,052</td> <td>23,853</td> <td>38,007</td> </tr> <tr> <td>Services</td> <td>4,809</td> <td>4,624</td> <td>4,624</td> <td>4,624</td> <td>4,624</td> </tr> <tr> <td>Visits</td> <td>3,382</td> <td>4,624</td> <td>4,624</td> <td>4,624</td> <td>4,624</td> </tr> <tr> <td>Biopsies</td> <td>1,427</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Definitive Rx (IMRT)</td> <td>14,327</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Patient time</td> <td>8,156</td> <td>6,150</td> <td>6,292</td> <td>7,806</td> <td>9,744</td> </tr> <tr> <td>Short-term SE</td> <td>270</td> <td>1,477</td> <td>300</td> <td>204</td> <td>203</td> </tr> <tr> <td>Long-term SE</td> <td>589</td> <td>786</td> <td>720</td> <td>730</td> <td>789</td> </tr> <tr> <td colspan="6">TOTAL</td> </tr> <tr> <td>Undiscounted</td> <td>38,542</td> <td>33,589</td> <td>30,684</td> <td>43,122</td> <td>59,979</td> </tr> <tr> <td>Discounted</td> <td>30,422</td> <td>28,348</td> <td>25,484</td> <td>37,861</td> <td>53,828</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Age 55 Years</td> </tr> <tr> <td>Year 1 treatment</td> <td>3,796</td> <td>14,496</td> <td>12,164</td> <td>24,240</td> <td>38,489</td> </tr> <tr> <td>Services</td> <td>5,530</td> <td>5,213</td> <td>5,213</td> <td>5,213</td> <td>5,213</td> </tr> <tr> <td>Visits</td> <td>3,848</td> <td>5,213</td> <td>5,213</td> <td>5,213</td> <td>5,213</td> </tr> <tr> <td>Biopsies</td> <td>1,682</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Definitive Rx (IMRT/RP)</td> <td>13,986</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> <td>N/A</td> </tr> <tr> <td>Patient time</td> <td>12,226</td> <td>9,132</td> <td>10,273</td> <td>12,258</td> <td>15,673</td> </tr> <tr> <td>Short-term SE</td> <td>647</td> <td>1,468</td> <td>299</td> <td>205</td> <td>202</td> </tr> <tr> <td>Long-term SE</td> <td>545</td> <td>718</td> <td>651</td> <td>662</td> <td>713</td> </tr> <tr> <td colspan="6">TOTAL</td> </tr> <tr> <td>Undiscounted</td> <td>46,690</td> <td>40,699</td> <td>38,109</td> <td>51,202</td> <td>69,417</td> </tr> <tr> <td>Discounted</td> <td>33,642</td> <td>31,440</td> <td>29,137</td> <td>41,897</td> <td>58,867</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grafik 4: Kostenvergleich USA Medicare</p> <p>Eine Untersuchung der Uniklinik Ulm, die anlässlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie im Jahr 2004 vorgetragen wurde, hat die direkten und indirekten Kosten der Radikaloperation für Patienten unter 56 Jahren, die an der Uniklinik Ulm operiert wurden, aufgezeigt.</p> <p>Radikale Prostatektomie bei Männern unter 56 Jahren: Eine Krankheitskostenanalyse Herkommer K 1, Fuchs T 2*, Hautmann R., Volkmer B.†</p>	Cost (\$)	Active Surveillance	Radical Prostatectomy	Brachytherapy	IMRT	Proton Beam	Age 65 Years						Year 1 treatment	4,228	13,553	12,052	23,853	38,007	Services	4,809	4,624	4,624	4,624	4,624	Visits	3,382	4,624	4,624	4,624	4,624	Biopsies	1,427	N/A	N/A	N/A	N/A	Definitive Rx (IMRT)	14,327	N/A	N/A	N/A	N/A	Patient time	8,156	6,150	6,292	7,806	9,744	Short-term SE	270	1,477	300	204	203	Long-term SE	589	786	720	730	789	TOTAL						Undiscounted	38,542	33,589	30,684	43,122	59,979	Discounted	30,422	28,348	25,484	37,861	53,828	Age 55 Years						Year 1 treatment	3,796	14,496	12,164	24,240	38,489	Services	5,530	5,213	5,213	5,213	5,213	Visits	3,848	5,213	5,213	5,213	5,213	Biopsies	1,682	N/A	N/A	N/A	N/A	Definitive Rx (IMRT/RP)	13,986	N/A	N/A	N/A	N/A	Patient time	12,226	9,132	10,273	12,258	15,673	Short-term SE	647	1,468	299	205	202	Long-term SE	545	718	651	662	713	TOTAL						Undiscounted	46,690	40,699	38,109	51,202	69,417	Discounted	33,642	31,440	29,137	41,897	58,867
Cost (\$)	Active Surveillance	Radical Prostatectomy	Brachytherapy	IMRT	Proton Beam																																																																																																																																																		
Age 65 Years																																																																																																																																																							
Year 1 treatment	4,228	13,553	12,052	23,853	38,007																																																																																																																																																		
Services	4,809	4,624	4,624	4,624	4,624																																																																																																																																																		
Visits	3,382	4,624	4,624	4,624	4,624																																																																																																																																																		
Biopsies	1,427	N/A	N/A	N/A	N/A																																																																																																																																																		
Definitive Rx (IMRT)	14,327	N/A	N/A	N/A	N/A																																																																																																																																																		
Patient time	8,156	6,150	6,292	7,806	9,744																																																																																																																																																		
Short-term SE	270	1,477	300	204	203																																																																																																																																																		
Long-term SE	589	786	720	730	789																																																																																																																																																		
TOTAL																																																																																																																																																							
Undiscounted	38,542	33,589	30,684	43,122	59,979																																																																																																																																																		
Discounted	30,422	28,348	25,484	37,861	53,828																																																																																																																																																		
Age 55 Years																																																																																																																																																							
Year 1 treatment	3,796	14,496	12,164	24,240	38,489																																																																																																																																																		
Services	5,530	5,213	5,213	5,213	5,213																																																																																																																																																		
Visits	3,848	5,213	5,213	5,213	5,213																																																																																																																																																		
Biopsies	1,682	N/A	N/A	N/A	N/A																																																																																																																																																		
Definitive Rx (IMRT/RP)	13,986	N/A	N/A	N/A	N/A																																																																																																																																																		
Patient time	12,226	9,132	10,273	12,258	15,673																																																																																																																																																		
Short-term SE	647	1,468	299	205	202																																																																																																																																																		
Long-term SE	545	718	651	662	713																																																																																																																																																		
TOTAL																																																																																																																																																							
Undiscounted	46,690	40,699	38,109	51,202	69,417																																																																																																																																																		
Discounted	33,642	31,440	29,137	41,897	58,867																																																																																																																																																		

- Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten.

Einschätzende(r)	Antwort
	<ul style="list-style-type: none"> • 177 Pat., FU > 3 Jahre • 163 erwerbstätig, Ø 104 Tage krank geschrieben • 136 (83,4%) AHB; 121 (74,3%) danach wieder arbeiten • 9 (5,5%) Altersrente, 21 (12,9%) PCa-bedingte Rente, • 12 (7,4%) arbeitslos <p>Vortrag DGU 2004, 23.09.2004, Saal 2/2 V4 Prostatakarzinom-Therapie I, 13:30-15:30 Uhr</p> <p>Grafik 5: Vortrag zu Kosten der Radikaloperation</p> <p>Von den 177 Patienten waren 163 noch erwerbstätig und wurden nach der Radikaloperation im Durchschnitt 104 Tage krank geschrieben. 83% benötigten eine Anschlußheilbehandlung, lediglich 74% waren im Anschluß noch berufstätig.</p> <p>Durchschnittliche Kosten RPx in 3 Jahren:</p> <p>Arbeitgeber 6.569,76 €</p> <p>Krankenkasse 16.356,96 €</p> <p>Rentenversich. 13.304,88 €</p> <p>Arbeitsamt 3.912,57 €</p> <p>Patient 465,79 €</p> <p>Gesamtkosten alle Kostenträger 40.600,96 €</p> <p>Vortrag DGU 2004, 23.09.2004, Saal 2/2 V4 Prostatakarzinom-Therapie I, 13:30-15:30 Uhr</p> <p>Grafik 6: Aufstellung der Kosten nach Radikaloperation</p> <p>Die Gesamtkosten für alle Kostenträger beliefen sich nach den Untersuchungen aus Ulm auf über 40.000 €</p> <p>Die Kosten für die Brachytherapie für diese Patientengruppe fällt deutlich niedriger aus. Eine Erhebung mittels eines Fragenbogens von 700 Patienten, die in Berlin behandelt wurden (Dres. Henkel und Kahmann) mit einer Rücklaufquote von 585 Patienten hatte einen Anteil von 36 Patienten unter 56 Jahren.</p> <p>Alle 36 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose erwerbstätig. Kein Patient nutzte im Anschluß an die Brachytherapie eine Anschlußheilbehandlung, die Patienten waren im Durchschnitt 17 Tage krankgeschrieben, 1 Patient wurde im Untersuchungszeitraum berentet, 35 Patienten waren wieder erwerbstätig.</p> <p>Die kalkulierten Kosten nach dem Modell aus Ulm angewandt auf die Brachytherapie-Patienten ergaben lediglich einen Betrag von ca. 14.500 €</p> <p>Volkswirtschaftlich ergibt sich ein klarer Vorteil in der Behandlung der Prostatakrebspatienten mittels der Brachytherapie. Dennoch wird die Brachytherapie von vielen Institutionen nicht angeboten. Dies liegt zum einen in der Tatsache, dass die Abrechnung der Brachytherapie im stationären Bereich sehr häufig von den MDKs abgelehnt wird und somit keine Erstattungssicherheit gegeben ist. Zum anderen ist die Brachytherapie für das Krankenhaus auch betriebswirtschaftlich ungünstiger, da durch den hohen Sachmittelbedarf (Seeds, Nadel, Zubehör) große Anteile des Erlöses wieder abfließen. Bei der Radikaloperation bleibt eine höhere</p>

<ul style="list-style-type: none"> Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Wertschöpfung in der ausführenden Einrichtung. Auch dies führt dazu, dass viele Kliniken die Brachytherapie nicht oder nur in geringen Umfang anbieten.</p> <p>Abschließend ist die Brachytherapie die kostengünstigere Therapieoption.</p>
Elekta GmbH	<p>Direkte Kosten:</p> <p>stationär: DRG ~ 6400€</p> <p>ambulant: (aktuell) Entscheidung im Einzelfall und im Rahmen der integrierten Versorgung ~6000-8000€</p> <p>Indirekte Kosten:</p> <p>Begleitmedikation (alpha-Blocker Antiphlogistikum, orale Anitbiose)</p>
Dr. Sprenk	<p>Kosten liegen vergleichbar zur Radikaloperation bei ca. 6000,-€, allerdings sind in der Regel keine längerfristigen RehaMaßnahmen erforderlich, die Patienten könne früher ihre Arbeit wieder aufnehmen</p>
Klinikum Gießen-Marburg	<p>Kostenaspekte LDR:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestrahlungsplanung 2. stationärer Aufenthalt zum Eingriff (Narkosevorbereitung, Narkose, Überwachung nach Narkose), mittlere Verweildauer 2 Tage (DRG-Web-Grouper Münster) 3. Überprüfung und ggf. Anpassung des Bestrahlungsplans 4. Seed-Implantation 5. post-Op Kontrolle 6. Nachsorge 7. AHB <p>Kostenaspekte Prostatektomie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stationärer Aufenthalt zum Eingriff, mittlere Verweildauer 8 Tage (DRG-Web-Grouper Münster) 2. OP 3. histologische Aufarbeitung des Prostatektomie-Präparates 4. postop Kontrolle 5. Nachsorge 6. ggf. Kosten durch Katheter-/ Inkontinenz-Behandlung 7. Folgebehandlung je nach Resektionsstatus (ggf. incl. EBRT) 8. AHB <p>Kostenaspekte EBRT:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestrahlungsplanung (CT, Berechnung) 2. Ersteinstellung 3. (tägliche) Lagekontrollen mittels cone-beam CT 4. Therapiedauer: 7-8 Wochen 5. Krankenfahrten (täglich) 6. Supportivtherapie bei akuten Nebenwirkungen 7. AHB 8. Nachsorge

- **D. Voraussetzungen zur Anwendung**

<ul style="list-style-type: none"> • Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
Uniklinik Würzburg	Siehe GBA Vorgabe und Stellungnahme SSK.
Charité	Stationäre oder tagesstationäre Unterbringung der Patienten, OP inklusive OP-Pflege-Team, Anästhesist, transrektaler Ultraschall, in der Regel Radioonkologe (Strahlentherapeut) und Urologe (es sei denn Urologe mit Fachkunde)
MediClin Bonn	Sinnvolle Qualitätsanforderungen wurden bereits vom GBA festgelegt. Wichtig ist die interdisziplinäre Patientenselektion und Therapie unter Einbeziehung von Fachärzten für Urologie und Strahlentherapie, eine ausreichende und kontinuierliche Expertise der die Therapie durchführenden Ärzte, die Durchführung einer intraoperativen dynamischen Planung und die Beachtung der international bekannten Empfehlungen für die Dosierung, Dosisdokumentation und Nachsorge.
Diakonie Klinikum D. Bonhoeffer	Strahlentherapie, Physiker, Urologie und Equipment „unter einem Dach“
Urologisches Gesundheitszentrum	<p>Siehe insbesondere 8.1.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es sollte eine formalisierte vertragsgebundene Zusammenarbeit zwischen den Leistungserbringern (Urologen, Strahlentherapeut und Krankenhaus) zugrunde liegen. 2. Die Therapie sollte zur Vermeidung medizinischer und ökonomischer Problematik kurzstationär in einem zugelassenen (Beleg-) Krankenhaus erfolgen. 3. Diese fächer- und sektorenübergreifende Zusammenarbeit ermöglicht niederschweligen Zugang bei zeitgleich vertrauensbildender Vorbehandlung (Belegarzt=Operateur) und geringerer Gesamtkostenstruktur. 4. Eine Qualitätskontrolle ist erforderlich, insbesondere bei Teams <3jähriger Erfahrung.
BPS e.V.	http://www.dkgev.de/media/file/20419.Anlage2_G-BA_LDR-Brachytherapie.pdf
Urologische Klinik München Planegg	<p>Die strahlenphysikalischen, strahlentherapeutischen und technischen Aspekte, Vorgaben und Voraussetzungen zur Durchführung und Dosimetrie der LDR Brachytherapie sind in den entsprechenden Guidelines definiert (4,11,47).</p> <p>Folgende Anforderungen an die Qualität sollten erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einhaltung von Online Dosimetrievorgaben • Einhaltung von Postplan-Dosimetrievorgaben • Team aus Urologen, Strahlentherapeut, Medizinphysiker • Zulassung für den Umgang mit Radionukliden • Strand-Technik • Seedapplikation unter TRUS-/Röntgenkontrolle • Mindestbehandlungszahl: 50 Pat./ Jahr, bzw. ausreichende nachzuweisende institutionelle Erfahrung • Einhaltung von Strahlenschutzvorgaben • Nachplanungs CT oder MRT nach 4-6 Wochen

- Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein?

Einschätzende(r)	Antwort									
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	<p>Die interstitielle Brachytherapie des Prostatakarzinomes erfordert essentielle strukturelle Voraussetzungen und gehört daher in die Hand erfahrener interdisziplinärer Gruppen von Strahlentherapeuten, Urologen und Medizinphysikern.</p> <p>12.1 Struktur</p> <p>Die jeweils gültigen Bestimmungen der entsprechenden Umgangsgenehmigungen und länderspezifischen Richtlinien müssen eingehalten werden. Hinzu kommen die entsprechenden technischen Voraussetzungen. Ein geeigneter OP-Raum mit Anerkennung des länderspezifischen Umweltamtes für den Umgang mit geschlossenen radioaktiven Stoffen, Ultraschalleinheit mit transrektalem hochauflösendem Schallkopf, Zielsystem, bestehend aus Steppereinheit mit abgestimmtem Template, Datentransfer von Ultraschall zum Planungssystem, Durchleuchtungs-anlage, 3D-segmentierendes Planungssystem und Strahlenschutzmessgeräte.</p> <p>12.2 Prozess – und Ergebnisqualität</p> <p>Die Prozess und Ergebnisqualität der LDR-Brachytherapie hängt entscheidend von der Qualifikation Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppen ab. Die Mitglieder müssen fundierte Kenntnisse in der Technik des transrektalen Ultraschalls für die Bestrahlungsplanung und Seedimplantation, für Dosimetrie in der Therapieplanung vor und nach einer interstitiellen Brachytherapie sowie ausreichende Erfahrung für die Seedsablage nachweisen. Das Brachytherapie-Team sollte an entsprechenden Trainingsprogrammen erfahrener Zentren teilgenommen haben. Bei den ersten Anwendungen ist es unabdingbar, einen erfahrenen Brachytherapeuten hinzuzuziehen. Um die angestrebte Qualität einzuhalten, ist es erforderlich, mindestens 20 Patienten/Jahr zu behandeln. Der Urologe muss einen Nachweis von Spezialkenntnissen in der interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms erbringen. Weiter muss er Erfahrung im Umgang mit radioaktiven Isotopen und in der Anwendung von radioaktiven Isotopen für die Behandlung von Prostatakarzinomen besitzen. Der Radioonkologe muss die Fachkunde zum „Umgang mit umschlossenen Radionukliden“ besitzen. Zudem hat er ausreichende Erfahrung mit der interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Der Medizinphysiker muss ebenfalls die Fachkunde im Strahlenschutz besitzen. Auch er muss an der Durchführung von LDR-Brachytherapien beteiligt gewesen sein. Weitere personelle Voraussetzungen einer interstitiellen Brachytherapie sind: Anästhesist und OP-Assistenz.</p> <p>Die Dosimetrie der LDR-Brachytherapie ist von entscheidender Bedeutung für die Evaluation der Qualität der Implantation. Dazu kommt eine computerunterstützte Prä- sowie teilweise online Perioperative- sowie Postimplantations-Dosimetrie zu Einsatz um die Implantationstechnik zu beurteilen und kritisch zu überprüfen. Das ACR und die ABS haben hierzu ihren Empfehlungen herausgegeben. (39)</p> <p>Die wichtigsten Indizes zeigt folgende Tabelle:</p> <table border="1" data-bbox="443 1794 1404 2033"> <thead> <tr> <th>Index</th> <th>Bedeutung</th> <th>Wert (Empfehlung)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>V 100</td> <td>Anteil des Prostatavolumen in %, das die Verschreibungsdosis oder mehr erhält</td> <td>80 - 95% Rx</td> </tr> <tr> <td>D 100</td> <td>Dosis, welche in 100% des Prostatavolumen erreicht wird</td> <td>> 120 Gy</td> </tr> </tbody> </table>	Index	Bedeutung	Wert (Empfehlung)	V 100	Anteil des Prostatavolumen in %, das die Verschreibungsdosis oder mehr erhält	80 - 95% Rx	D 100	Dosis, welche in 100% des Prostatavolumen erreicht wird	> 120 Gy
Index	Bedeutung	Wert (Empfehlung)								
V 100	Anteil des Prostatavolumen in %, das die Verschreibungsdosis oder mehr erhält	80 - 95% Rx								
D 100	Dosis, welche in 100% des Prostatavolumen erreicht wird	> 120 Gy								

- Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein?

Einschätzende(r)	Antwort		
	D 90	Dosis, welche in 90% des Prostatavolumen erreicht wird	> 140 Gy; > 90% Rx
	V 200	Anteil des Prostatavolumen in %, das die doppelte Verschreibungsdosis oder mehr erhält	< 40% Rx
	V200/ V100	Anteil des Prostatavolumens, der mit mehr als der doppelten Verschreibungsdosis erreicht wird	< 25% Rx
	Dmin	kleinste Dosis, die in der Prostata erreicht wird	> 90 Gy
	<p>Die Zielvolumenabdeckung (Prostata) ist der geeignete Weg, die Implantation im Einzelfall zu evaluieren. Um eine Analyse dosisabhängiger Effekte durchführen zu können, müssen die Indizes in einer größeren Gruppe untersucht werden. Roy et al. (40) kalkulierten als erste die V100 und stellten fest, dass lediglich Werte um 80 Gy erreicht wurden. Anfänglich wurden Seed-Fehlalagen verantwortlich gemacht, später wurden jedoch Schwellungen der Prostata nach Implantation als Grund für die inadäquate Abdeckung herangezogen. (41, 42, 43, 44)</p> <p>In einem erfahrenen Brachytherapie-Team sollte der Wert für die V100 zwischen 80% und 95% und für die D90 >140 Gy liegen. Die Tumorkontrolle bei Patienten mit einer D90 >140 Gy war signifikant besser als bei Patienten mit einer D90 <140 Gy.</p> <p>Neben der Dosimetrie der Prostata wird auch die Dosis an Urethra und Rektum berechnet. (45, 46)</p> <p>Bei Patienten, die im MSKCC implantiert wurden, konnte die Morbidität an der Urethra mit der maximalen zentralen Urethradosis korreliert werden. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die weniger als das 2,5fache der Verschreibungsdosis an der Urethra erhielten, seltener Nebenwirkungen entwickelten. (45, 46) Mit Änderung der Implantationstechnik von der uniformen zur peripheren Seeds-Beladung der Prostata wurde keine wesentliche Steigerung der Morbidität beschrieben.(47) Am Rektum können selten Blutungen, Fisteln und Ulzerationen implantationsbedingte Folge sein. Aufgrund der geringen Inzidenz gibt es bisher wenige Daten bezüglich der Toleranzdosen im Bereich der Rektumvorderwand. (48, 49, 50)</p> <p>Das anerkannt wichtigste Kriterium als Index der Tumorkontrolle ist der PSA-Wert (51, 52, 53, 2) Die Diagnose eines Tumorzidivs leitet sich Aus den ASTRO-Kriterien - 3 konsekutive PSA-Anstiege –ab. (11)</p> <p>Digital rektale Untersuchung, transrektaler Ultraschall und/oder Prostatabiopsie ist von untergeordneter Bedeutung.</p>		
DEGRO und DRG	<p>Strukturanforderungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Urologie und Strahlentherapie vorhanden 2. LDR- Brachytherapie geeigneter Eingriffsraum 3. TRUS 4. LDR- Brachytherapieplanungssoftware 5. Stepper 6. Tresor und Lagerungsmöglichkeit für radioaktive Quellen 7. Personen und Raumdosimetrie 8. Interdisziplinäres Tumorboard 		

<ul style="list-style-type: none"> • Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>9. Prostatakrebszentrum (der Deutschen Krebsgesellschaft)</p> <p>10. In der Radiologie: Multiparametrisches MRT zur Lokalisation des dominanten intraprostatatischen Tumorareals (Ahmed HU, Lancet 2017)</p> <p>11. In der Radiologie: MRT mit speziellen softwarebasierten Rekonstruktionsverfahren zur Berechnung eines synthetischen CTs aus den multiparametrischen Prostata MRT Daten (Persson E, JROBP 2017)</p> <p>Prozessanforderungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einhaltung der Empfehlungen der Prostate Arbeitsgruppe zur Permanenten Seedimplantation 2. SOP <p>Ergebnisqualität:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Strukturierte Nachsorge gemäß Strahlenschutzvorschriften 2. Postimplant CT und Qualitätsbeurteilung 3. Umsetzung der international empfohlenen Dosisverschreibungen und Qualitätsindices der ABs oder GEC - ESTRO
BVMed	Die interstitielle Brachytherapie des Prostatakarzinomes erfordert essentielle strukturelle Voraussetzungen und gehört daher in die Hand erfahrener interdisziplinärer Gruppen von Strahlentherapeuten, Urologen und Medizinphysikern
DGU	<p>Sinnvolle Qualitätsanforderungen sind detailliert im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 19.12.2013 zuletzt geändert am 15.10.2015 beschrieben. Der Hinweis auf die PREFERE Studie (Abschnitt A4) sollte entfernt werden.</p> <p>Auch im „Erhebungsbogen Radioonkologie“ der Deutschen Krebsgesellschaft zur Zertifizierung von Prostatakarzinomzentren wird bezüglich der Qualitätsanforderungen auf den GBA-Beschluss verwiesen.</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Der Beschluss des „Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms“ vom 19.12.13, zuletzt geändert am 15.10.2015 enthält ausreichende wie auch zweckmäßige Qualitätsanforderungen hinsichtlich aller relevanten Aspekte der direkten Durchführung.</p> <p>Bemängelt wird seitens des Unterzeichners, daß die Standardverfahren wie Radikal-OP und EBRT in weit geringerem Ausmaß vergleichbaren Qualitätsanforderungen unterliegen. Hier sollte eine Angleichung stattfinden, bisher findet auch hier eine klare Benachteiligung der LDR-Brachytherapie statt (s. auch Frage 13).</p>
Brachy Zentrum Berlin	<p>Durch die Interdisziplinarität des Eingriffs ist die koordinierte Zusammenarbeit der Fachrichtungen Urologie und Strahlentherapie sowie der Medizinphysik extrem wichtig und sollte in SOPs (standard operating procedure) zur Sicherung der Struktur und Prozessqualität festgelegt werden.</p> <p>Die Qualitätsanforderungen des GBA im Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der Fassung vom 19. Dezember 2013 zuletzt geändert am 15. Oktober 2015 sind klar definiert und stellen hohe Ansprüche an das Team, das die Brachytherapie durchführt. Solange diese Anforderungen an die Struktur wie interdisziplinäre Sprechstunden und Tumorkonferenzen nur für die Brachytherapie, nicht aber für die Radikaloperation oder die externe Bestrahlung gefordert werden, stellen die Anforderungen eine größere Hürde für die Erbringung der Brachytherapie und damit eine klare Benachteiligung der Methode dar.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht erfüllt sein? 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Die Qualitätsanforderungen für die Ergebnisqualität sind zum einen über Dosis-Nachberechnungen (sog. Postplans), die nach 4-6 Wochen anhand eines angefertigten CTs berechnet werden. Hier wird die Dosis, die die Prostata erhält, berechnet und mittels Dosisparameter wie D90 (Dosis in 90% des Zielvolumens) und V100 (Zielvolumen mit 100% der Verschreibungsdosis) als auch Dosiswerte für die Risikoorgane Urethra und Rektum angegeben, die mögliche Risiken für Nebenwirkungen anzeigen können.</p> <p>Zum anderen wird die Ergebnisqualität über den Verlauf des PSA-Wertes und damit des rezidivfreien Überlebens definiert. Hierzu hat der GBA die Erstellung von Qualitätsberichten eingefordert, die erstmalig 6 Jahre nach Inkrafttreten des Beschlusses veröffentlicht werden sollen. Auch hier gibt es vergleichbare Anforderungen nur sehr vage für die operativen Eingriffe -über die Qualitätsberichte der Kliniken- aber nicht für die externe Bestrahlung, was wiederum eine Benachteiligung der Brachytherapie darstellt.</p> <p>Hier könnte eine gemeinschaftliche Datenbank der Brachytherapiezentren bessere Aufschlüsse über die erzielte Ergebnisqualität bringen. Ein Beispiel für eine solche Datenbank ist die in Bergisch Gladbach bei Dr. Machtens geführte Pro Brachy Database. Hier sind mittlerweile über 5.800 Patienten dokumentiert. In diese Datenbank werden sowohl Patienten aus Deutschland als auch international eingetragen. Somit kann sowohl die Ergebnisqualität im nationalen als auch internationalen Vergleich ausgewertet werden. Eine solche Datenbank kann jedoch nur unter großem zeitlichen wie auch materiellen Aufwand unterhalten werden. Eine ähnliche Datenbank wird unizentrisch von Herrn Zimmermann in Hamburg geführt.</p>
Elekta GmbH	<p><u>Strukturanforderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urologie und Strahlentherapie vorhanden • Umgangsgenehmigung für Radio-Seed Therapie • LDR- Brachytherapie geeigneter Eingriffsraum • Transrektaler Ultraschall mit encodierter 3D-Navigation (Stepper) • Online Therapieplanungssystem für LDR-Brachytherapie • Dosimetrische Überwachung von Eingriffsraum und Personen • Tresor und Lagerungsmöglichkeit für radioaktiven Strahler • Interdisziplinäres Tumorboard • Prostatakrebszentrum (der Deutschen Krebsgesellschaft) <p><u>Prozessanforderungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einhaltung der Empfehlungen der GEC-ESTRO Probate Arbeitsgruppe zur permanenten Seedimplantation • SOP <p><u>Ergebnisqualität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CT/MR für Postimplantationskontrolle und Qualitätsbeurteilung • Umsetzung international empfohlener Dosisverschreibungen / Qualitätsmerkmale der GEC-ESTRO oder ABS • Strukturierte Nachsorge gemäß Strahlenschutz
Dr. Sprenk	Neben Strahlentherapeut und -physiker, ggf. auch fachkundigem Urologen mit entsprechendem Strahlenschutzzeugnis müssen entsprechende Räumlichkeiten und Geräte vorgehalten werden. Strahlenschutz-Nachuntersuchungen müssen möglich sein, die Patienten uro-onkologisch nachgesorgt werden
Klinikum Gießen-Marburg	s. GBA-Vorgaben

- **E. Ergänzung**

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten. 	
Einschätzende(r)	Antwort
Charité	Es ist nicht verständlich, warum sich der GBA mit einem eher „altmodischen“ Thema der Strahlentherapie behandelt, welches mehr als umfangreich vom IQWiG bewertet wurde, und welches nur noch an ausgewählten Zentren angeboten wird (mit sicher abnehmender Tendenz), wo auf der anderen Seite moderne nicht-invasive Verfahren, die in anderen Ländern aufgrund des hohen Behandlungskomforts längst Standard sind, nicht beachtet werden (Radiochirurgie der Prostata, HDR-mono-Brachytherapie)
Urologisches Gesundheitszentrum	Die belegärztlich durchgeführte Seed Brachytherapie im Helios Agnes Karll Krankenhaus, in Zusammenarbeit von Urologen (Prof. Böhle) und Strahlentherapie (CURAVID), hat sich seitens der Patienten und zuweisender Ärzte als effektive und stark nachgefragte Alternative zur RPE manifestiert. Nicht zuletzt die Anzahl der Eingriffe (>2.000) zeigt, dass diese standardisierte und auf die Bedürfnisse der Patienten abgestimmte Form der Behandlung gut angenommen ist. Eine ambulante Therapie würde unseres Erachtens einen „Wildwuchs“ ermöglichen, zu medizinischen und erlöstechnischen Problemen führen, und würde diesen Erfolg insgesamt gefährden.
BPS e.V.	Da keine belastbare Evidenz aufgrund der Anzahl vorliegt sollte das LDR Brachy Verfahren studienmäßig mit Dokumentation in einem Register erfolgen
Urologische Klinik München Planegg	<p>Juristischer Aspekt:</p> <p>Nach höchstrichterlicher Rechtsprechung ist die medizinische Indikation einer Behandlung immer dann zu bejahen, wenn sie unter medizinischen Gesichtspunkten eine zumindest vertretbare Therapiealternative ist.</p> <p>Bei der Brachytherapie mit Seeds handelt es sich aber nicht um eine vertretbare Therapiealternative, sondern um eine entsprechend der anerkannten hochrangigen Leitlinien empfohlene, adäquat stadienadaptierte geeignete Therapiemöglichkeit, sodass in jedem Fall eine Übernahme der Behandlungskosten verlangt werden kann.</p> <p>Viele Versicherer in Deutschland haben nicht nur den wirtschaftlichen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der Radikal-Op und der Bestrahlung von Außen erkannt, sondern auch den Vorteil für den Patienten und haben daher auch in unserem Zentrum individuelle Wege (Kostenerstattung, §115) gefunden um ihren Versicherten auch bisher schon Zugang zu dieser Therapieform zu ermöglichen.</p> <p>Nach unserem Wissen wird diese Therapie in Ländern wie Österreich, Schweiz, Frankreich, England USA etc. schon seit mehr als 10 Jahren von den Versicherern übernommen.</p> <p>Leitlinienaspekt:</p> <p>Zu der nationalen S-3 Leitlinie ist anzumerken, dass diese zwar im Jahr 2017 aktualisiert wurde, aber das Kapitel Brachytherapie, letztmalig 2011 aktualisiert wurde. insbesondere was die Ausweitung der Indikation auf das mittlere Risikoprofil und die Kombinationstherapie beim Hochrisiko Prostatakarzinom angeht, entspricht die nationale S3 Leitlinie derzeit nicht mehr den Stand der aktuellen Datenlage und Wissenschaft.</p>
Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	Im Rahmen der aktuellen Bewertung der interstitiellen LDR Brachytherapie sollte neben einer isolierten Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieoption, auch eine Darstellung des aktuellen medizinischen Standes der

<ul style="list-style-type: none"> • Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten. 	
Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Brachytherapie im Vergleich zu alternativen Therapien erfolgen. Hier gilt es das Level der wissenschaftlichen Nachweise für die unterschiedlichen Therapieoptionen zu bewerten.</p> <p>Darüber hinaus sollte die aufgestellten Maßnahmen zur Qualitätssicherung auf Effektivität und Sinnhaftigkeit überprüft werden.</p> <p>Die Sicherung einer konkurrenzfähigen Wirtschaftlichkeit befördert den Aufbau von Wissen und eine hohe Behandlungsqualität bei Anwendung der LDR Brachytherapie. In den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachverbände ist die Anwendung der kombinierten Behandlung bestehend aus perkutaner Strahlentherapie und LDR Brachytherapie für die Behandlung fortgeschrittene Karzinome bereits fester Bestandteil. Hier gilt es die Ergebnisse aus den vorliegenden Untersuchungen zu berücksichtigen und unabhängig von der aktuellen S3 Leitlinie das gesamte Anwendungsgebiet zu betrachten.</p>
BVMed	<p>Im Rahmen der aktuellen Bewertung der interstitiellen LDR Brachytherapie sollte neben einer isolierten Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapieoption, auch eine Darstellung des aktuellen medizinischen Standes der Brachytherapie im Vergleich zu alternativen Therapien erfolgen. Hier gilt es das Level der wissenschaftlichen Nachweise für die unterschiedlichen Therapieoptionen zu bewerten.</p> <p>Darüber hinaus sollte die aufgestellten Maßnahmen zur Qualitätssicherung auf Effektivität und Sinnhaftigkeit überprüft werden. In den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachverbände ist die Anwendung der kombinierten Behandlung bestehend aus perkutaner Strahlentherapie und LDR Brachytherapie für die Behandlung fortgeschrittene Karzinome bereits fester Bestandteil. Hier gilt es die Ergebnisse aus den vorliegenden Untersuchungen zu berücksichtigen und unabhängig von der aktuellen S3 Leitlinie das gesamte Anwendungsgebiet zu betrachten.</p>
DGU	<p>Unter Berücksichtigung der geänderten S3-Leitlinienempfehlungen zum MRT in der Primärdiagnostik und bei Aktive Surveillance sollte diskutiert werden, ob nicht ein MRT der Prostata vor Brachytherapie (zum Ausschluss eines Prostatakarzinoms mit höherem Gleason-Score und damit höherer Risikogruppe) durchgeführt werden sollte.</p>
Praxiszentrum Alstertal	<p>Die LDR-Brachytherapie ist mittlerweile durch zahlreiche Publikationen hinsichtlich ihrer sehr hohen onkologischen Wirksamkeit und relativen Nebenwirkungsarmut und für den Patienten komfortabler Durchführbarkeit ausreichend beschrieben. Leider konnten viele randomisierte Studien (einschl. PREFERE) nicht erfolgreich beendet werden. Nichtsdestotrotz ist die LDR-Brachytherapie in allen aktuellen international relevanten Leitlinien sowohl für das Low- und Intermediate Risk Karzinom wie auch – in Kombination mit einer externen Bestrahlung – beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom etabliert.</p> <p>Da nach den sehr schwerwiegenden negativen Erfahrungen mit PREFERE eine erneute randomisierte Prostatakarzinom-Studie in Deutschland unwahrscheinlich geworden ist, aber dringend Daten zur Versorgungsforschung zu einem noch besseren Verständnis der <u>LDR-Brachytherapie wie auch aller anderen Behandlungsverfahren</u> benötigt werden, wäre über eine prospektive methodenübergreifende Datenbank im Sinne einer BIG DATA ERFASSUNG aller kurativen Behandlungsmöglichkeiten beim Prostatakarzinom nachzudenken.</p> <p>Es gibt hierfür bereits technische Vorbilder, in Deutschland zum Beispiel die interdisziplinäre Datenbank der Hamburger Martiniklinik oder – nur auf die LDR-</p>

- Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Brachytherapie bezogen – die Datenbank des Hamburger Praxiszentrum Alstertal, die jeweils auf Filemakerbasis (Mac und Win kompatibel) alle onkologischen wie auch alle funktionell relevanten Parameter erfassen und auswerten können.</p> <p>Eine solche zentrale Datenbank – mit welchem technischen System auch immer - ist aus Sicht des Unterzeichners die einzige seriöse Möglichkeit, künftig vergleichbare Daten an einem ausreichend grossen Kollektiv für alle auf dem „Markt“ befindlichen Behandlungsverfahren zu gewinnen. Bei geschicktem Aufbau können in wenigen Jahren viele zehntausende Datensätze für Radikaloperationen, EBRT, LDR-Brachytherapie, HDR-Brachytherapie, HIFU, Fokale Hifu, Fokale Brachytherapie etc. gesammelt und ausgewertet werden.</p> <p>Dabei würde gelten: nur wer (qualitativ hochwertige) Daten einschl. der Nachsorgedaten liefert, erhält eine adäquate Vergütung.</p> <p>Gerne würde der Unterzeichner sich an einem solchen zukunftsweisenden Projekt beteiligen.</p> <p>Zusammenfassend sollten die mittlerweile 30-jährigen Erfahrungen zur TRUS-gestützten LDR-Brachytherapie und die mittlerweile hervorragende Literatur und die Anerkennung in allen Stadien in allen international relevanten Leitlinien ausreichen, um den hohen Stellenwert der LDR-Brachytherapie – unter Umständen durch flankierende Maßnahmen wie eine EBRT oder Hormontherapie – auch im Deutschen Gesundheitssystem zu belegen. Die fachliche Bewertung der Methodik sollte vorwiegend Experten, die im Umgang mit der Methodik vertraut sind, vorbehalten bleiben, in keinem Fall Gruppierungen, die die Ausbreitung der Methode verhindern möchten.</p> <p>Weitere vergleichende Forschungsarbeit wird in präselektionierten Kollektiven (rand. Studien) keine besseren Ergebnisse als die bisherige Literatur erbringen. Der Schwerpunkt künftiger Untersuchungen sollte auf der alltagsbasierten Versorgungsforschung liegen.</p>
Dr. Sprenk	Die in USA, insbesondere auch durch die Seattle- Group veröffentlichten Langzeitergebnisse sind mit denen der Radikaloperation hinsichtlich tumorspezifischem Überleben und progressionsfreier Zeit absolut vergleichbar. Die LDR-Brachytherapie wird in den USA aktuell deutlich häufiger angewandt als die Radikaloperation.
Klinikum Gießen-Marburg	Die LDR stellt eine gute Alternative zur Prostatektomie bei low-risk und in der Kombination mit EBRT bei intermediate-risk Prostata-Karzinomen dar. Insbesondere als Monotherapie verkürzt sie im Vergleich zur EBRT die Behandlungszeit deutlich und geht im Vergleich zur Prostatektomie mit einer geringeren Inkontinenzrate einher.

7. Literaturrecherchen und -listen

a. Literaturliste von MVZ MediClin Bonn GmbH, Prof. Dr. med. Michael Pinkawa (Nr. 3)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Freiberger C; Berneking V; Vögeli TA; Kirschner-Hermanns R; Eble MJ; <i>Pinkawa M</i>
	TI:	Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer - focus on overall survival
	SO:	<u>Radiat Oncol.</u> 2017 Jun 14;12(1):98
2	AU:	Freiberger C; Berneking V; Vögeli TA; Kirschner-Hermanns R; Eble MJ; <i>Pinkawa M</i>
	TI:	Quality of life up to 10 years after external beam radiotherapy and/or brachytherapy for prostate cancer
	SO:	Brachytherapy 2018 (in press)
3	AU:	Peinemann F; Grouven U; Bartel C; Sauerland S; Borchers H; <i>Pinkawa M</i> ; Heidenreich A; Lange S
	TI:	Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials
	SO:	<u>Eur Urol.</u> 2011 Nov;60(5):881-93
4	AU:	Peinemann F; Grouven U; Hemkens LG; Bartel C; Borchers H; <i>Pinkawa M</i> ; Heidenreich A; Sauerland S
	TI:	Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer
	SO:	<u>Cochrane Database Syst Rev.</u> 2011 Jul 6;(7):CD008871
5	AU:	Nag S; Beyer D; Friedland J; Grimm P; Nath R.
	TI:	American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer
	SO:	<u>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</u> 1999 Jul 1;44(4):789-99
6	AU:	Ash D; Flynn A; Battermann J; de Reijke T; Lavagnini P; Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group
	TI:	ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer.
	SO:	<u>Radiother Oncol.</u> 2000 Dec;57(3):315-21
7	AU:	Morris WJ; Tyldesley S; Rodda S; Halperin R; Pai H; McKenzie M; Duncan G; Morton G; Hamm J; Murray N
	TI:	Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer
	SO:	<u>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</u> 2017 Jun 1;98(2):275-285
8	AU:	Hamdy FC; Donovan JL; Lane JA; Mason M; Metcalfe C; Holding P; Davis M; Peters TJ; Turner EL; Martin RM; Oxley J; Robinson M ¹ ; Staffurth J; Walsh E; Bollina P; Catto J; Doble A; Doherty A; Gillatt D; Kockelbergh

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDEN DOKUMENTATION

		R; Kynaston H; Paul A; Powell P; Prescott S; Rosario DJ; Rowe E; Neal DE; ProtecT Study Group
	TI:	10-Year Outcomes after Monitoring; Surgery; or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer
	SO:	N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424
9	AU:	Kittel JA; Reddy CA; Smith KL; Stephans KL; Tendulkar RD; Ulchaker J; Angermeier K; Campbell S; Stephenson A; Klein EA; Wilkinson DA; Ciezki JP
	TI:	Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵ I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-; Intermediate-; and High-Risk Prostate Cancer
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Jul 15;92(4):884-93
10	AU:	Mottet N; Bellmunt J; Bolla M; Briers E; Cumberbatch MG; De Santis M; Fossati N; Gross T; Henry AM; Joniau S; Lam TB; Mason MD; Matveev VB; Moldovan PC; van den Bergh RCN; Van den Broeck T; van der Poel HG; van der Kwast TH; Rouvière O; Schoots IG; Wiegel T; Cornford P
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening; Diagnosis; and Local Treatment with Curative Intent.
	SO:	Eur Urol. 2017 Apr;71(4):618-629
11	AU:	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; American College of Radiology
	TI:	American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Feb 1;79(2):335-41
12	AU:	Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK
	TI:	Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer
	SO:	N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):132-142
13	AU:	Interdisziplinär
	TI:	Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
	SO:	http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_4.0.pdf
14	AU:	Interdisziplinär
	TI:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prostate Cancer
	SO:	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

b. Literaturliste des Urologischen Gesundheitszentrums Bad Schwartau (Nr. 5)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	A. Amini, B. Jones, M. W. Jackson, N. Yeh, T. V. Waxweiler, P. Maroni, B. D. Kavanagh, and D. Raben
	TI:	Survival Outcomes of Dose-Escalated External Beam Radiotherapy versus Combined Brachytherapy for Intermediate and High Risk Prostate Cancer Using the National Cancer Data Base
	SO:	J Urol / 195, 5/, S 1453-1458 / (2016).
2	AU:	N. D. Arvold, M. H. Chen, J. W. Moul, B. J. Moran, D. E. Dosoretz, L. L. Banez, M. J. Katin, M. H. Braccioforte, and A. V. D'Amico
	TI:	Risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy or brachytherapy in men with low or intermediate risk disease
	SO:	J Urol / 186, 1/, S 91-96 / (2011).
3	AU:	C. Cozzarini
	TI:	Low-dose-rate brachytherapy, radical prostatectomy, or external-beam radiation therapy for localised prostate carcinoma: the growing dilemma
	SO:	Eur Urol / 60, 5/, S 894-896 / (2011).
4	AU:	A. U. Kishan, T. Shaikh, P. C. Wang, R. E. Reiter, J. Said, G. Raghavan, N. G. Nickols, W. J. Aronson, A. Sadeghi, M. Kamrava, D. J. Demanes, M. L. Steinberg, E. M. Horwitz, P. A. Kupelian, and C. R. King
	TI:	Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9-10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis
	SO:	Eur Urol / 71, 5/, S 766-773 / (2017).
5	AU:	A. D. Kohan, N. A. Armenakas, and J. A. Fracchia
	TI:	The perioperative charge equivalence of interstitial brachytherapy and radical prostatectomy with 1-year followup
	SO:	J Urol / 163, 2/, S 511-514 / (2000).
6	AU:	S. Langley, R. Laing, A. Henderson, S. Aaltomaa, V. Kataja, J. E. Palmgren, F. Bladou, N. Salem, G. Serment, L. Nava, A. Losa, G. Guazzoni, F. Guedea, F. Aguilo, and J. F. Suarez
	TI:	European collaborative group on prostate brachytherapy: preliminary report in 1175 patients
	SO:	Eur Urol / 46, 5/, S 565-570; discussion 570 / (2004).
7	AU:	S. Lehrer, N. N. Stone, and R. G. Stock
	TI:	Prostate cancer in a large prostate is associated with a decreased prostate specific antigen failure rate after brachytherapy
	SO:	J Urol / 173, 1/, S 79-81 / (2005).
8	AU:	G. S. Merrick, W. M. Butler, K. E. Wallner, R. W. Galbreath, Z. A. Allen, and E. Adamovich
	TI:	The impact of primary Gleason grade on biochemical outcome following brachytherapy for hormone-naive Gleason score 7 prostate cancer
	SO:	Cancer J / 11, 3/, S 234-240 / (2005).
9	AU:	G. S. Merrick, K. E. Wallner, and W. M. Butler

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland
	SO:	J Urol / 169, 5/, S 1643-1652 / (2003).
10	AU:	N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. G. Cumberbatch, M. De Santis, N. Fossati, T. Gross, A. M. Henry, S. Joniau, T. B. Lam, M. D. Mason, V. B. Matveev, P. C. Moldovan, R. C. N. van den Bergh, T. Van den Broeck, H. G. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouviere, I. G. Schoots, T. Wiegel, and P. Cornford
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent
	SO:	Eur Urol / 71, 4/, S 618-629 / (2017).
11	AU:	R. Nurani, K. Wallner, G. Merrick, J. Virgin, P. Orio, and L. D. True
	TI:	Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma
	SO:	J Urol / 178, 5/, S 1968-1973; discussion 1973 / (2007).
12	AU:	F. Peinemann, U. Grouven, C. Bartel, S. Sauerland, H. Borchers, M. Pinkawa, A. Heidenreich, and S. Lange
	TI:	Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials
	SO:	Eur Urol / 60, 5/, S 881-893 / (2011).
13	AU:	L. Potters, C. Morgenstern, E. Calugaru, P. Fearn, A. Jassal, J. Presser, and E. Mullen
	TI:	12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer
	SO:	J Urol / 173, 5/, S 1562-1566 / (2005).
14	AU:	C. G. Ramos, G. F. Carvalhal, D. S. Smith, D. E. Mager, and W. J. Catalona
	TI:	Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125iodine brachytherapy for localized prostate cancer
	SO:	J Urol / 161, 4/, S 1212-1215 / (1999).
15	AU:	E. Y. Shapiro, S. Rais-Bahrami, C. Morgenstern, B. Napolitano, L. Richstone, and L. Potters
	TI:	Long-term outcomes in younger men following permanent prostate brachytherapy
	SO:	J Urol / 181, 4/, S 1665-1671; discussion 1671 / (2009).
16	AU:	N. N. Stone and R. G. Stock
	TI:	Prostate brachytherapy: treatment strategies
	SO:	J Urol / 162, 2/, S 421-426 / (1999).
17	AU:	N. N. Stone and R. G. Stock
	TI:	15-year cause specific and all-cause survival following brachytherapy for prostate cancer: negative impact of long-term hormonal therapy
	SO:	J Urol / 192, 3/, S 754-759 / (2014).
18	AU:	N. N. Stone, M. M. Stone, B. S. Rosenstein, P. Unger, and R. G. Stock
	TI:	Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Urol / 185, 2/, S 495-500 / (2011).
19	AU:	I. Thompson, J. B. Thrasher, G. Aus, A. L. Burnett, E. D. Canby-Hagino, M. S. Cookson, A. V. D'Amico, R. R. Dmochowski, D. T. Eton, J. D. Forman, S. L. Goldenberg, J. Hernandez, C. S. Higano, S. R. Kraus, J. W. Moul, C. M. Tangen, and A. U. A. P. C. C. G. U. Panel
	TI:	Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update
	SO:	J Urol / 177, 6/, S 2106-2131 / (2007).
20	AU:	P. Walsh
	TI:	The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma
	SO:	J Urol / 166, 4/, S 1581-1582 / (2001).
21	AU:	P. C. Walsh
	TI:	Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma
	SO:	J Urol / 161, 1/, S 357-358 / (1999).
22	AU:	A. B. Chen, A. V. D'Amico, B. A. Neville, E. W. Steyerberg, and C. C. Earle
	TI:	Provider case volume and outcomes following prostate brachytherapy
	SO:	J Urol / 181, 1/, S 113-118; discussion 118 / (2009).
23	AU:	B. H. Han, K. C. Demel, K. Wallner, W. Ellis, L. Young, and K. Russell
	TI:	Patient reported complications after prostate brachytherapy
	SO:	J Urol / 166, 3/, S 953-957 / (2001).
24	AU:	T. Krupski, E. A. Bissonette, G. R. Petroni, and D. Theodorescu
	TI:	The impact of prostate volume following neoadjuvant androgen deprivation on quality of life and voiding symptoms in patients undergoing permanent prostate brachytherapy
	SO:	Eur Urol / 43, 5/, S 467-472 / (2003).
25	AU:	N. N. Stone and R. G. Stock
	TI:	Complications following permanent prostate brachytherapy
	SO:	Eur Urol / 41, 4/, S 427-433 / (2002).
26	AU:	J. Adolfsson, M. Brehmer, E. Naslund, L. Johansson, P. Ekman, and L. Andersson
	TI:	Iodine-125 brachytherapy for clinically localized prostate cancer: a 5-year follow-up of outcome and complications
	SO:	Eur Urol / 26, 3/, S 207-211 / (1994).
27	AU:	K. L. Chrouser, B. C. Leibovich, S. D. Sweat, D. W. Larson, B. J. Davis, N. V. Tran, H. Zincke, and M. L. Blute
	TI:	Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer
	SO:	J Urol / 173, 6/, S 1953-1957 / (2005).
28	AU:	S. P. Elliott, M. V. Meng, E. P. Elkin, J. W. McAninch, J. Duchane, P. R. Carroll, and P. I. Ca

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE
	SO:	J Urol / 178, 2/, S 529-534; discussion 534 / (2007).
29	AU:	M. D. Terk, R. G. Stock, and N. N. Stone
	TI:	Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate
	SO:	J Urol / 160, 4/, S 1379-1382 / (1998).
30	AU:	P. Grimm, I. Billiet, D. Bostwick, A. P. Dicker, S. Frank, J. Immerzeel, M. Keyes, P. Kupelian, W. R. Lee, S. Machtens, J. Mayadev, B. J. Moran, G. Merrick, J. Millar, M. Roach, R. Stock, K. Shinohara, M. Scholz, E. Weber, A. Zietman, M. Zelefsky, J. Wong, S. Wentworth, R. Vera, and S. Langlely
	TI:	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
	SO:	BJU Int / 109 Suppl 1/, S 22-29 / (2012).
31	AU:	K. S. Lee, K. C. Koo, I. Y. Choi, J. Y. Lee, J. H. Hong, C. S. Kim, H. M. Lee, S. K. Hong, S. S. Byun, K. H. Rha, and B. H. Chung
	TI:	Re-stratification of Patients with High-Risk Prostate Cancer According to the NCCN Guidelines among Patients Who Underwent Radical Prostatectomy: An Analysis Based on the K-CaP Registry
	SO:	Cancer Res Treat / 50, 1/, S 88-94 / (2018).
32	AU:	R. G. Stock, S. Yalamanchi, S. J. Hall, and N. N. Stone
	TI:	Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation
	SO:	J Urol / 183, 2/, S 546-550 / (2010).
33	AU:	S. I. Zeitlin, J. Sherman, A. Raboy, G. Lederman, and P. Albert
	TI:	High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer
	SO:	J Urol / 160, 1/, S 91-95; discussion 95-96 / (1998).
34	AU:	M. D. Mason, W. R. Parulekar, M. R. Sydes, M. Brundage, P. Kirkbride, M. Gospodarowicz, R. Cowan, E. C. Kostashuk, J. Anderson, G. Swanson, M. K. Parmar, C. Hayter, G. Jovic, A. Hiltz, J. Hetherington, J. Sathya, J. B. Barber, M. McKenzie, S. El-Sharkawi, L. Souhami, P. D. Hardman, B. E. Chen, and P. Warde
	TI:	Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer
	SO:	J Clin Oncol / 33, 19/, S 2143-2150 / (2015).
35	AU:	J. R. Sathya, I. R. Davis, J. A. Julian, Q. Guo, D. Daya, I. S. Dayes, H. R. Lukka, and M. Levine
	TI:	Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate
	SO:	J Clin Oncol / 23, 6/, S 1192-1199 / (2005).
36	AU:	P. R. Carroll, J. K. Parsons, G. Andriole, R. R. Bahnson, D. A. Barocas, E. P. Castle, W. J. Catalona, D. M. Dahl, J. W. Davis, J. I. Epstein, R. B. Etzioni, T. Farrington, G. P. Hemstreet, 3rd, M. H. Kawachi, P. H. Lange, K. R. Loughlin, W. Lowrance, P.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Maroni, J. Mohler, T. M. Morgan, R. B. Nadler, M. Poch, C. Scales, T. M. Shaneyfelt, M. C. Smaldone, G. Sonn, P. Sprenke, A. J. Vickers, R. Wake, D. A. Shead, and D. Freedman-Cass
	TI:	NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2015
	SO:	J Natl Compr Canc Netw / 13, 12/, S 1534-1561 / (2015).
37	AU:	J. Chin, R. B. Rumble, M. Kollmeier, E. Heath, J. Efstathiou, T. Dorff, B. Berman, A. Feifer, A. Jacques, and D. A. Loblaw
	TI:	Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update
	SO:	J Clin Oncol / 35, 15/, S 1737-1743 / (2017).
38	AU:	P. Cornford, J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M. De Santis, T. Gross, A. M. Henry, S. Joniau, T. B. Lam, M. D. Mason, H. G. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouviere, T. Wiegel, and N. Mottet
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer
	SO:	Eur Urol / 71, 4/, S 630-642 / (2017).
39	AU:	L. Egevad, H. Samaratunga, J. R. Srigley, B. Delahunt, A. Zietman, J. Smith, E. Klein, M. Droller, P. Dasgupta, and J. Catto
	TI:	Consensus guidelines for reporting prostate cancer Gleason Grade
	SO:	BJU Int / 118, 3/, S E1-2 / (2016).
40	AU:	V. A. Harris, J. Staffurth, O. Naismith, A. Esmail, S. Gulliford, V. Khoo, R. Lewis, J. Littler, H. McNair, A. Sadoyze, C. Scrase, A. Sohaib, I. Syndikus, A. Zarkar, E. Hall, D. Dearnaley, and P. Trialists
	TI:	Consensus Guidelines and Contouring Atlas for Pelvic Node Delineation in Prostate and Pelvic Node Intensity Modulated Radiation Therapy
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys / 92, 4/, S 874-883 / (2015).
41	AU:	A. Heidenreich, P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni, N. Mottet, and U. European Association of
	TI:	EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013
	SO:	Eur Urol / 65, 1/, S 124-137 / (2014).
42	AU:	A. Horwich, J. Hugosson, T. de Reijke, T. Wiegel, K. Fizazi, V. Kataja, M. Panel, and O. European Society for Medical
	TI:	Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012
	SO:	Ann Oncol / 24, 5/, S 1141-1162 / (2013).
43	AU:	A. Horwich, C. Parker, T. de Reijke, V. Kataja, and E. G. W. Group
	TI:	Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	SO:	Ann Oncol / 24 Suppl 6/, S vi106-114 / (2013).
44	AU:	J. Johnson and M. Roach, 3rd
	TI:	Prostate cancer: impact of national guidelines on brachytherapy monotherapy
	SO:	Nat Rev Urol / 11, 4/, S 195-196 / (2014).

Nr.	Feldbezeichnung	Text
45	AU:	C. Parker, S. Gillissen, A. Heidenreich, A. Horwich, and E. G. Committee
	TI:	Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	SO:	Ann Oncol / 26 Suppl 5/, S v69-77 / (2015).
46	AU:	H. G. Sim, K. H. Lim, M. H. Tay, K. T. Chong, and E. Chiong
	TI:	Guidelines on management of prostate cancer
	SO:	Ann Acad Med Singapore / 42, 4/, S 190-199 / (2013).
47	AU:	P. Wojcieszek and B. Bialas
	TI:	Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview
	SO:	J Contemp Brachytherapy / 4, 2/, S 116-120 / (2012).
48	AU:	P. Sooriakumaran, T. Nyberg, O. Akre, A. Widmark, F. Hamdy, M. Graefen, S. Carlsson, G. Steineck, and N. P. Wiklund
	TI:	Survival Among Men at High Risk of Disseminated Prostate Cancer Receiving Initial Locally Directed Radical Treatment or Initial Androgen Deprivation Therapy
	SO:	Eur Urol / 72, 3/, S 345-351 / (2017).
49	AU:	S. L. Jarosek, B. A. Virnig, H. Chu, and S. P. Elliott
	TI:	Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both
	SO:	Eur Urol / 67, 2/, S 273-280 / (2015).
50	AU:	M. A. Kollmeier, R. G. Stock, J. Cesaretti, and N. N. Stone
	TI:	Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy
	SO:	J Urol / 173, 3/, S 808-812 / (2005).
51	AU:	W. R. Lee, R. P. McQuellon, L. D. Case, A. F. deGuzman, and D. L. McCullough
	TI:	Early quality of life assessment in men treated with permanent source interstitial brachytherapy for clinically localized prostate cancer
	SO:	J Urol / 162, 2/, S 403-406 / (1999).
52	AU:	P. C. Albertsen
	TI:	Clinical and physical determinants for toxicity of 125-I seed prostate brachytherapy
	SO:	J Urol / 174, 5/, S 1969-1970 / (2005).
53	AU:	B. J. Davis, J. F. Bresnahan, S. L. Stafford, B. L. Karon, B. F. King, and T. M. Wilson
	TI:	Prostate brachytherapy seed migration to a coronary artery found during angiography
	SO:	J Urol / 168, 3/, S 1103 / (2002).
54	AU:	B. J. Davis, E. A. Pfeifer, T. M. Wilson, B. F. King, J. S. Eshleman, and T. M. Pisansky
	TI:	Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia
	SO:	J Urol / 164, 5/, S 1661 / (2000).
55	AU:	C. G. Bacon, E. Giovannucci, M. Testa, and I. Kawachi

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer
	SO:	J Urol / 166, 5/, S 1804-1810 / (2001).
56	AU:	J. M. Brandeis, M. S. Litwin, C. M. Burnison, and R. E. Reiter
	TI:	Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer
	SO:	J Urol / 163, 3/, S 851-857 / (2000).
57	AU:	J. W. Davis, D. A. Kuban, D. F. Lynch, and P. F. Schellhammer
	TI:	Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality
	SO:	J Urol / 166, 3/, S 947-952 / (2001).
58	AU:	T. M. Downs, N. Sadetsky, D. J. Pasta, G. D. Grossfeld, C. J. Kane, S. S. Mehta, P. R. Carroll, and D. P. Lubeck
	TI:	Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer--data from CaPSURE
	SO:	J Urol / 170, 5/, S 1822-1827 / (2003).
59	AU:	S. J. Frank, L. L. Pisters, J. Davis, A. K. Lee, R. Bassett, and D. A. Kuban
	TI:	An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer
	SO:	J Urol / 177, 6/, S 2151-2156; discussion 2156 / (2007).
60	AU:	M. S. Litwin, N. Sadetsky, D. J. Pasta, and D. P. Lubeck
	TI:	Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: a longitudinal quality of life analysis from CaPSURE
	SO:	J Urol / 172, 2/, S 515-519 / (2004).
61	AU:	Barmer_GEK_Report
	TI:	Barmer GEK Report Krankenhaus 2012
	SO:	//.
62	AU:	I. Norderhaug, O. Dahl, P. A. Hoisaeter, R. Heikkila, O. Klepp, D. R. Olsen, I. S. Kristiansen, H. Waehre, and T. E. Bjerklund Johansen
	TI:	Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness
	SO:	Eur Urol / 44, 1/, S 40-46 / (2003).

c. Literaturliste der Urologischen Klinik München (Nr. 7)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	National Comprehensive Cancer Network: Prostate Cancer Panel Members : Mohler J
	TI:	NCCN guidelines Version 2.2017 – Prostate Cancer
	SO:	www.nccn.org
	AU:	Mottet J; Bellmunt J; Bolla M:

2	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent
	SO:	European Urology Volume 71, Issue 4, April 2017, Pages 618-629 https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003
3	AU:	Mottet J; Bellmunt J; Bolla M:
	TI:	EAU Guidelines 2017 - 6.3.5.Low-dose rate and high-dose rate brachytherapy
	SO:	http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer
4	AU:	Davis B J
	TI:	American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound – guided permanent prostate brachytherapy
	SO:	Brachytherapy 11, 6-19 (2012)
5	AU:	Chin J; Rumble R B; Kollmeier M
	TI:	Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update
	SO:	<i>Journal of Clinical Oncology</i> 35, no. 15 (May 2017) 1737-1743
6	AU:	Sanda M; Chen R;
	TI:	Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline
	SO:	http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)
7	AU:	Rosenthal S; Bittner N
	TI:	American society for radiation oncology (astro) and american college of radiology (acr) practice guideline for the
	SO:	<i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , Vol. 79, No. 2, pp. 335–341, 2011
8	AU:	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
	TI:	Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 0.5.0 September 2017
	SO:	http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom
9	AU:	Viswanathan A ; Erickson B
	TI:	Task Group/Practice Parameter The American College of Radiology and the American Brachytherapy Society practice parameter for the performance of low-dose-rate brachytherapy
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 68e74
10	AU:	Demanis D J;
	TI:	college of radiology (acr) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer
	SO:	<i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , Vol. 79, No. 2, pp. 335–341, 2011
11	AU:	Salembier, C
	TI:	Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy

	SO:	Radiother. Oncol. 83, 3–10 (2007).
12	AU:	Moon D H;
	TI:	what is the best way to radiate the prostate in 2016?
	SO:	Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations - Volume 35, Issue 2, February 2017, Pages 59-68
13	AU:	Grimm P
	TI:	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.
	SO:	BJU Int. 109 (Suppl. 1), 22–29 (2012).
14	AU:	Lazarev S; Thompson MR; Stone NN; Stock RG
	TI:	Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up
	SO:	<i>BJU Int.</i> 2018 Jan 30. doi: 10.1111/bju.14122
15	AU:	Sylvester J ; Grimm P
	TI:	15-year biochemical relapse free survival in clinical stage t1-t3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; seattle experience
	SO:	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 67, No. 1, pp. 57–64, 2007
16	AU:	Sylvester J ; Grimm P
	TI:	Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific Survival, and overall survival following i125 prostate Brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience
	SO:	Int. J. Radiation oncology biol. Phys., vol. 81, no. 2, pp. 376–381, 2011
17	AU:	Wolff F; Ryder S;
	TI:	A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer
	SO:	European Journal of Cancer Volume 51, Issue 16, November 2015, Pages 2345-2367
18	AU:	Money-Kyrle J
	TI:	Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer
	SO:	BJU Int 2018;121:38-45
19	AU:	Funk D; Davis B
	TI:	Permanent Prostate Brachytherapy Monotherapy With I-125 for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Outcome in 966 Patients
	SO:	International Journal of Radiation Oncology*Biolog*Physics - Volume 93, Issue 3, Supplement, 1 November 2015, Pages E213–E214
20	AU:	TAIRA A; MERRICK G
	TI:	Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy
	SO:	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 79, No. 5, pp. 1336–1342, 2011
21	AU:	Vassil AD1, Murphy ES

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDEN DOKUMENTATION

	TI:	Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation.
	SO:	Urology.2010 Nov;76(5):1251-7. doi: 10.1016/j.urology.2010.01.010. Epub 2010 Apr 8
22	AU:	Kittel J
	TI:	Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate 125I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer
	SO:	I JROBP - July 15, 2015Volume 92, Issue 4, Pages 884–893
23	AU:	Goya B; Sopera M
	TI:	Treatment results of brachytherapy vs. external beam radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer with 10-year followup
	SO:	Brachytherapy 15 (2016) 687e694
24	AU:	Spratt D
	TI:	American brachytherapy society task group report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for High-risk prostate cancer
	SO:	American society for radiation oncology (astro) and american Brachytherapy 16 (2017) 1e12
25	AU:	Prestidge B; Winter K; Sanda M
	TI:	Initial report of NRG Oncology/RTOG 0232: A phase 3 study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent brachytherapy with brachytherapy alone for selected patients with intermediate-risk prostatic carcinoma
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys 96:S4, 2016-
26	AU:	Morris WJ; Tyldesley S; Pai HH
	TI:	ASCENDE-RT*: A multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRTB) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer
	SO:	J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 3)
27	AU:	Morris WJ; Tyldesley S; Rodda S
	TI:	ASCENDE-RT: An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a lowdose-rate brachytherapy boost to a doseescalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;98(2):275-8
28	AU:	Frank S
	TI:	Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys February 1, 2018Volume 100, Issue 2, Pages 374–382
29	AU:	Shah C
	TI:	Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDEN DOKUMENTATION

	SO:	Brachytherapy 11, 441–445 (2012).
30	AU:	Stone N
	TI:	Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on Biochemical failure and survival outcomes in patients with gleason Score 7–10 prostate cancer treated with permanent prostate Brachytherapy
	SO:	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 73, No. 2, pp. 341–346, 2009
31	AU:	Johnson S
	TI:	Brachytherapy Boost Utilization and Survival in Unfavorable-risk Prostate Cancer
	SO:	European urology 7 2 (2 01 7) 7 3 8 – 7 4 4
32	AU:	Kishan A
	TI:	Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9–10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis
	SO:	European urology 7 1 (2 01 7) 7 6 6 – 7 7 3
33	AU:	Crook
	TI:	Optimal Radiotherapy for Unfavorable-risk Prostate Cancer
	SO:	European urology 7 2 (2 0 1 7) 7 4 5 – 7 4 6
34	AU:	Kishan A
	TI:	Extremely Dose Escalated Radiation Therapy Improves Cancer-Specific Survival Compared With Radical Prostatectomy or Conventionally Dose-Escalated Radiation Therapy in Gleason Score 9-10 Prostate Adenocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 1403 Patients
	SO:	2017 ASTRO Annual Meeting - Topic: Genitourinary Cancer- Session: GU 3 - Emerging Outcomes for Aggressive Prostate Cancers Treated with Upfront Radiotherapy https://conference-cast.com/ASTRO/common/media-player.aspx/23/84/1161/3622
35	AU:	Zelevsky J
	TI:	Quality of life in prostate cancer Longitudinal assessment of quality of life after surgery, conformal brachytherapy, and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer
	SO:	Radiotherapy and Oncology 118 (2016) 85–91
36	AU:	Sanda M
	TI:	Quality of Life and Satisfaction with Outcome among Prostate-Cancer Survivors
	SO:	n engl j med 358;12 www.nejm.1250 org march 20, 2008
37	AU:	Crook J
	TI:	Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial
	SO:	J. Clin. Oncol. 29, 362–368 (2011).
38	AU:	Blanchard P

	TI:	Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: A prospective cohort
	SO:	BJU Int 2017 - doi:10.1111/bju.14021
39	AU:	Nakai Y
	TI:	Quality of Life in Patients Who Underwent Intensity-Modulated Radiation Therapy, 125I Brachytherapy, and Combined 125I Brachytherapy Plus Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer
	SO:	International Journal of Radiation Oncology Biology Physics - Volume 99 Number 2S Supplement 2017
40	AU:	Zaorsky N
	TI:	Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer
	SO:	Cancer Treatment Reviews Volume 48, July 2016, Pages 50-60
41	AU:	Kim S; Shah N
	TI:	Hospitalization costs for radical prostatectomy attributable to robotic surgery
	SO:	Eur Urol. 2013 Jul;64(1):11-6. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.012. Epub 2012 Aug 20.
42	AU:	Parthan A
	TI:	CyberKnife for prostate cancer: Is it cost-effective?
	SO:	J. Clin. Oncol. 29 (suppl 7), 87 (2011).
43	AU:	Shah C
	TI:	Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer
	SO:	Brachytherapy 11 , 441–445 (2012).
44	AU:	Nguyen P
	TI:	Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study
	SO:	Cancer 110 , 1485–1492 (2007).
45	AU:	Nguyen P
	TI:	Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature
	SO:	Cancer 110 , 1417–1428 (2007)
46	AU:	Nguyen P
	TI:	Patient-reported quality of life after salvage brachytherapy for radio-recurrent prostate cancer: a prospective phase II study
	SO:	Brachytherapy 8 , 345–352 (2009).
47	AU:	Rivard M
	TI:	The evolution of brachytherapy treatment planning
	SO:	Med. Phys. 36 „6..., June 2009, S.2136 - 2153
48	AU:	Lardas M

	TI:	Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review
	SO:	European urology 7 2 (2 0 1 7) 8 6 9 – 8 8 5
49	AU:	Nicolae A
	TI:	Trends in targeted prostate brachytherapy: from multiparametric MRI to nanomolecular radiosensitizers
	SO:	Cancer Nano (2016) 7:6 DOI 10.1186/s12645-016-0018-5
50	AU:	Peacock M
	TI:	Institutional long-term outcomes at the first Canadian center performing intraoperatively planned low-dose-rate brachytherapy alone in low- and intermediate-risk prostate cancer
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 822e830
51	AU:	Jackson M
	TI:	Prostate brachytherapy, either alone or in combination with external beam radiation, is associated with longer overall survival in men with favorable pathologic Group 4 (Gleason score 8) prostate cancer
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 790e796
51	AU:	Sakayori M
	TI:	Quantitative analysis of genitourinary toxicity after iodine-125 brachytherapy for localized prostate cancer: Followup of the International Prostate Symptom Score and Overactive Bladder Symptom Score
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 806e814
52	AU:	Kollmeier M; Zelefsky M
	TI:	Magnetic resonance imaging-based salvage brachytherapy: Moving toward a focal paradigm
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 770e777
53	AU:	Venkatesan A
	TI:	Prostate magnetic resonance imaging for brachytherapists: Anatomy and technique
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 679e687
54	AU:	Frank ; Mourtada F; Crook ; Menard C
	TI:	Use of magnetic resonance imaging in low-dose-rate and high-dose-rate prostate brachytherapy from diagnosis to treatment assessment: Defining the knowledge gaps, technical challenges, and barriers to implementation
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 672e678
55	AU:	Wallis JD
	TI:	Association Between Primary Local Treatment and Non–prostate Cancer Mortality in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer
	SO:	Urology 2018; DOI: https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.12.013

d. Literaturliste von Eckert & Ziegler BEBIG GmbH (Nr. 8)

Nr	Feld-bezeichnung	Text
----	------------------	------

1	AU:	Deutsches Krebsforschungszentrum
	TI:	Prostatakrebs: Behandlung bei Prostatakrebs: Experimentelle Verfahren
	SO:	https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-experimentelle-verfahren.php
2	AU:	Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe DKH).
	TI:	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0
	SO:	AWMF Registernummer: 043/022OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html 2016
3	AU:	Grand View Research
	TI:	Brachytherapy Market Analysis By Type (High Dose Rate Brachytherapy, Low Dose Rate Brachytherapy), By Application (Prostate, Gynecological, Breast), By Region And Segment Forecasts, 2014 – 2025
	SO:	Grand View Research Inc. / San Francisco / 2017
4	AU:	iData Research
	TI:	European Markets for Urological Devices 2012
	SO:	iData Research Inc. / Vancouver / 2012
5	AU:	Buergy D. et al
	TI:	Quality of life after low-dose rate-brachytherapy for prostate carcinoma - long-term results and literature review on QLQ-C30 and QLQ-PR25 results in published brachytherapy series
	SO:	Health and Quality of Life Outcomes / 16 / 1 / S.21 / 2018
6	AU:	Wirth M.P. et al.
	TI:	Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
	SO:	Der Urologe A / 41 / S.369-373 / 2002
7	AU:	Mottet N. et al. (European Association of Urology (EAU) - European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) - International Society of Geriatric Oncology (SIOG))
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent
	SO:	European Urology / 71 / 4 / S.618-629 / 2017
8	AU:	Davis B. et al (American Brachytherapy Society)
	TI:	American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy
	SO:	Brachytherapy / 11 / 1 / S.6-19 / 2012
Nr	Feld-bezeichnung	Text
9	AU:	Rumble R.B. et al. (American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario)
	TI:	Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update.
	SO:	J Clin Oncol. / S. 1737-1743 / 2017
	AU:	Mohler, J.L. et al. (National Comprehensive Cancer Network)

10	TI:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer, Version 1.2018
	SO:	www.nccn.org /patients
11	AU:	Sanda M.G. et al. (AUA / ASTRO /SUO)
	TI:	Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options
	SO:	The Journal of Urology / 199 / 3 / S.683 – 690 / 2018
12	AU:	Parker C. et al. (ESMO)
	TI:	Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	SO:	Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / 26 Suppl 5 / S. 69-77 / 2015
13	AU:	Zimmermann J. et al.
	TI:	Hohe Progressionsfreiheit nach LDR-Brachytherapie
	SO:	UroForum 3 / S.36-38 / 2017
14	AU:	Lazarev S. et al.
	TI:	Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up
	SO:	BJU international / 10.1111/bju.14122 / 2018
15	AU:	Langley S. et al
	TI:	Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer
	SO:	BJU international / 121 / 1 / S. 38-45 / 2018
16	AU:	Prada P. et al.
	TI:	Long-term outcomes in patients younger than 60 years of age treated with brachytherapy for prostate cancer
	SO:	Strahlentherapie und Onkologie / 10.1007/s00066-017-1238-2 / http://link.springer.com/10.1007/s00066-017-1238-2 / 2017
17	AU:	Peacock M. et al.
	TI:	Institutional long-term outcomes at the first Canadian center performing intraoperatively planned low-dose-rate brachytherapy alone in low- and intermediate-risk prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 16 / 4 / S.822-830 / 2017
18	AU:	Ashamalla H. et al
	TI:	Brachytherapy improves outcomes in young men (≤60 years) with prostate cancer: A SEER analysis
	SO:	Brachytherapy / 16 / 2 / S. 323 – 329/ 2017
19	AU:	Santoro L. Mirri et al.
	TI:	Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions.
	SO:	Br J Radiol. / 89(1065):20150981. / 2016
Nr	Feld-bezeichnung	Text
20	AU:	Logghe P. et al.
	TI:	Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose 1125 brachytherapy: a retrospective analysis
	SO:	International braz j urol / 42 / 5 / S.906-917 / 2016
21	AU:	Berges RR et al.
	TI:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und Behandlungszufriedenheit in der Langzeitnachsorge
	SO:	Urologe / S.106 – 108 / 2002

22	AU:	Chien G. W. et al.
	TI:	Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population
	SO:	BJU International / 120 / 4 / S.520 -529 / 2017
23	AU:	Keys M et al. (American Brachytherapy Society)
	TI:	American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review
	SO:	Brachytherapy / 16 / 2 / S.245-265 / 2017
24	AU:	Chen C.T. et al
	TI:	Dosimetric analysis of urinary morbidity following prostate brachytherapy (125I vs. 103Pd) combined with external beam radiation therapy
	SO:	International Journal of Cancer / 96 Suppl / S.83-88 / 2001
25	AU:	Esper P. et al.
	TI:	Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument
	SO:	Urology / 50 / 6 / S.920 – 928 / 1997
26	AU:	Sylvester J.E. et al.
	TI:	Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 81 / 2 / S.376 -381 / 2011
27	AU:	Martin J.M. et al.
	TI:	The rise and fall of prostate brachytherapy: use of brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer in the National Cancer Data Base
	SO:	Cancer / 120 / 14 / S.2114 – 2121 / 2014
28	AU:	Graf R. et al
	TI:	Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases.
	SO:	Strahlenther Onkol. / S.303 – 309 / 2015
29	AU:	Weiß S. et al.
	TI:	Iodine-125 seed brachytherapy for early stage prostate cancer: a single-institution review.
	SO:	Radiation Oncology / 10 / 1 / S.49 / 2015
30	AU:	Grimm P. et al.
	TI:	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
	SO:	BJU International / 109 / S.22-29 / 2012
Nr	Feld-bezeichnung	Text
31	AU:	Prostate Cancer Results Study Group
	TI:	Comparing Treatment Results of prostate cancer, Prostate Cancer Results Study Group Updated January 2017
	SO:	http://www.wco.pl/zb/files/physiciansfiles/PCTRF-Jan-2017.pdf
32	AU:	Pickles T. et al.
	TI:	Comparative 5-year outcomes of brachytherapy and surgery for prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 10 / 1 / S.9-14 / 2011
	AU:	Duchesne G.M.

33	TI:	Radiation for prostate cancer
	SO:	The Lancet. Oncology / 2 / 2 / 73-81 / 2001
34	AU:	Shah C. et al.
	TI:	Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 11 / 6 / S. 441-445 / 2012
35	AU:	Amin N.P. et al.
	TI:	Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013
	SO:	Applied Health Economics and Health Policy / 12 / 4 / 391-408 / 2014
36	AU:	Laviana A. et al.
	TI:	Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer
	SO:	Cancer / 122 / 3 / S. 447-455 / 2016
37	AU:	Ilg A.M. et al.
	TI:	Time-driven activity-based costing of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy for low-risk prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 15 / 6 / S.760 – 767 / 2016
38	AU:	Muralidhar, V. et al.
	TI:	Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies
	SO:	Urol. Oncol. / 10.1016/j.urolonc.2016.06.003 / 2017
39	AU:	Orio P. et al.
	TI:	The American College of Radiology and the American Brachytherapy Society practice parameter for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer.
	SO:	Brachytherapy / 16 / 1 / S. 59-67 / 2017
40	AU:	Roy, J.N. et al.
	TI:	A CT-based evaluation method for permanent implants: application to prostate
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 26 / S.163-169 / 1993
41	AU:	Radiozamani K.R. et al.
	TI:	Anticipating prostatic volume changes due to prostate brachytherapy
	SO:	Radiation Oncology Investigations / 7 / S.360-364 / 1999
42	AU:	Waterman F.M. et al
	TI:	Effect of post-implant edema on the rectal dose in prostate brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 45 / S.571-576 / 1999
Nr	Feld-bezeichnung	Text
43	AU:	Waterman Frank M.et al.
	TI:	Impact of postimplant edema on V(100) and D(90) in prostate brachytherapy: can implant quality be predicted on day 0?
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 53 / S.610-621 / 2002
44	AU:	Willins J. et al.
	TI:	Time-dependent changes in CT-based dosimetry of I-125 prostate brachytherapy
	SO:	Radiation Oncology Investigations / 6 / S.157-160 / 1998
	AU:	Wallner K. et al.

45	TI:	Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 32 / S.465 – 471 / 1995
46	AU:	Waterman F.M. et al.
	TI:	Determination of the urethral dose in prostate brachytherapy when the urethra cannot be visualized in the postimplant CT scan
	SO:	Medical Physics / 27 / S.448 – 451 / 2000
47	AU:	Merrick G.S. et al.
	TI:	Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 46 / S.215 – 220 / 2000
48	AU:	Han B.H. et al.
	TI:	Dosimetric and radiographic correlates to prostate brachytherapy-related rectal complications
	SO:	International Journal of Cancer / 96 / S. 372-378 / 2001
49	AU:	Merrick G.S. et al.
	TI:	Rectal function following prostate brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 48 / S.667-674 / 2000
50	AU:	Wallner K. et al.
	TI:	Iodine-125 vs palladium-103 for low-risk prostate cancer: Preliminary urinary functional outcomes from a prospective randomized multicenter trial
	SO:	Journal of Brachytherapy International / 16 / S.151 -155 / 2000
51	AU:	Pound C.R. et al.
	TI:	Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy
	SO:	The Journal of Urology / 162 / 1337 – 1340 / 1999
52	AU:	Pound C.R. et al.
	TI:	Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control
	SO:	The Urologic Clinics of North America / 24 / S.395 – 406 / 1997
53	AU:	Trapasso J.G. et al.
	TI:	The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy
	SO:	The Journal of Urology / 152 / S.1821 – 1825 / 1994
Nr	Feld-bezeichnung	Text
54		Wolff R.F. et al
		A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer
		European Journal of Cancer / 51 / 16 / S.2345-2367 / 2015
55	AU:	Keegan Kirk et. al.
	TI:	Active Surveillance for Prostate Cancer Compared With Immediate Treatment
	SO:	Cancer / 118 / 14 / 3512 – 3518
56	AU:	Prostate Cancer Free Foundation
	TI:	Compare Prostate Cancer Treatments – Low Risk
	SO:	https://prostatecancerfree.org/compare-prostate-cancer-treatments-low-risk/ ; Zugriff: 06.03.2018

57	AU:	Prostate Cancer Free Foundation
	TI:	Compare Prostate Cancer Treatments – Intermediate Risk
	SO:	https://prostatecancerfree.org/compare-prostate-cancer-treatments-intermediate-risk// ; Zugriff: 06.03.2018
58	AU:	Sanda M.G. et al
	TI:	Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors
	SO:	The New England Journal of Medicine / 358 / 12 / S.1250 -1261 / 2008
59	AU:	Keyes et al
	TI:	Rectal toxicity and rectal dosimetry in low-dose-rate (125)I permanent prostate implants: a long-term study in 1006 patients.
	SO:	Brachytherapy / 11 / 3 / S.199-208 / 2012
60	AU:	Chen R.C. et al.
	TI:	Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient- Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer
	SO:	JAMA / 317 / 11 / 1141 / 2017
61	AU:	Lardas Michael et al.
	TI:	Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review
	SO:	European Urology / 72 / 6 / S.869 – 885 / 2017
62	AU:	Putora, P.M. et al.
	TI:	Erectile function following brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy in prostate cancer patients
	SO:	Strahlentherapie und Onkologie / 192 / 3 / S.182-189 / 2016
63	AU:	Zelevsky M.J. et al.
	TI:	Longitudinal assessment of quality of life after surgery, conformal brachytherapy, and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer
	SO:	Radiotherapy and Oncology / 118 / 1 / S.85-91 / 2016
Nr	Feld- bezeichnung	Text
64	AU:	Punnen S. et al
	TI:	Long-term Health-related Quality of Life After Primary Treatment for Localized Prostate Cancer: Results from the CaPSURE Registry
	SO:	European Urology / 68 / 4 / S. 600-608 / 2015

e. Literaturliste der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO) und der Deutschen Röntgengesellschaft e.V (DRG) (Nr.9)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
-----	-----------------	------

AU:	CarlSalebier; PabloLavagnini; PhilippeNickers; PaolaMangili; AlexRijnders; AlfredoPol; JackVenselaar ^f ; PeterHoskin ^g on behalf of the PROBATE group of GEC ESTRO
TI:	Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy.
SO:	<u>Radiother Oncol.</u> 2007 Apr;83(1):3-10. Epub 2007 Feb 26.
AU:	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.
TI:	American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy.
SO:	Brachytherapy. 2012 Jan-Feb;11(1):6-19
AU:	Ash D; Flynn A; Battermann J; de Reijke T; Lavagnini P; Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group
TI:	ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer.
SO:	Radiother Oncol. 2000 Dec;57(3):315-21.
AU:	DKG; AWMF
TI:	Konsultationsfassung Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 0.5.0 (Konsultationsfassung) – September 2017
SO:	AWMF-Registernummer: 043/022OL
AU:	Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RC, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P.
TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.
SO:	Eur Urol. 2017 Apr;71(4):618-629.
AU:	Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group.
TI:	10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.
SO:	N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424
AU:	Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE; ProtecT Study Group.
TI:	Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cance

	SO:	N Engl J Med. 2016 Oct 13;375(15):1425-1437.
	AU:	Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group.
	TI:	Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study
	SO:	Lancet. 2017 Feb 25;389(10071):815-822
	AU:	Persson E, Gustafsson C, Nordström F, Sohlin M, Gunnlaugsson A, Petruson K, Rintelä N, Hed K, Blomqvist L, Zackrisson B, Nyholm T, Olsson LE, Siversson C, Jonsson J
	TI:	MR-OPERA: A Multicenter/Multivendor Validation of Magnetic Resonance Imaging-Only Prostate Treatment Planning Using Synthetic Computed Tomography Images
	SO:	Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 1;99(3):692-700

f. Literaturliste der BV Med (Nr.10)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Deutsches Krebsforschungszentrum
	TI:	Prostatakrebs: Behandlung bei Prostatakrebs: Experimentelle Verfahren
	SO:	https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-experimentelle-verfahren.php
2	AU:	Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe DKH).
	TI:	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0
	SO:	AWMF Registernummer: 043/022OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html 2016
3	AU:	Grand View Research
	TI:	Brachytherapy Market Analysis By Type (High Dose Rate Brachytherapy, Low Dose Rate Brachytherapy), By Application (Prostate, Gynecological, Breast), By Region And Segment Forecasts, 2014 – 2025
	SO:	Grand View Research Inc. / San Francisco / 2017
4	AU:	iData Research
	TI:	European Markets for Urological Devices 2012
	SO:	iData Research Inc. / Vancouver / 2012
5	AU:	Buergy D. et al
	TI:	Quality of life after low-dose rate-brachytherapy for prostate carcinoma - long-term results and literature review on QLQ-C30 and QLQ-PR25 results in published brachytherapy series
	SO:	Health and Quality of Life Outcomes / 16 / 1 / S.21 / 2018
6	AU:	Wirth M.P. et al.
	TI:	Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
	SO:	Der Urologe A / 41 / S.369-373 / 2002

7	AU:	Mottet N. et al. (European Association of Urology (EAU) - European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) - International Society of Geriatric Oncology (SIOG))
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent
	SO:	European Urology / 71 / 4 / S.618-629 / 2017
8	AU:	Davis B. et al (American Brachytherapy Society)
	TI:	American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy
	SO:	Brachytherapy / 11 / 1 / S.6-19 / 2012
9	AU:	Rumble R.B. et al. (American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario)
	TI:	Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update.
	SO:	J Clin Oncol. / S. 1737-1743 / 2017
10	AU:	Mohler, J.L. et al. (National Comprehensive Cancer Network)
	TI:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer, Version 1.2018
	SO:	www.nccn.org /patients
11	AU:	Sanda M.G. et al. (AUA / ASTRO/SUO)
	TI:	Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options
	SO:	The Journal of Urology / 199 / 3 / S.683 – 690 / 2018
12	AU:	Parker C. et al. (ESMO)
	TI:	Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
	SO:	Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / 26 Suppl 5 / S. 69-77 / 2015
13	AU:	Zimmermann J. et al.
	TI:	Hohe Progressionsfreiheit nach LDR-Brachytherapie
	SO:	UroForum 3 / S.36-38 / 2017
14	AU:	Lazarev S. et al.
	TI:	Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up
	SO:	BJU international / 10.1111/bju.14122 / 2018
15	AU:	Langley S. et al
	TI:	Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer
	SO:	BJU international / 121 / 1 / S. 38-45 / 2018
16	AU:	Prada P. et al.
	TI:	Long-term outcomes in patients younger than 60 years of age treated with brachytherapy for prostate cancer
	SO:	Strahlentherapie und Onkologie / 10.1007/s00066-017-1238-2 / http://link.springer.com/10.1007/s00066-017-1238-2 / 2017
17	AU:	Peacock M. et al.
	TI:	Institutional long-term outcomes at the first Canadian center performing intraoperatively planned low-dose-rate brachytherapy alone in low- and intermediate-risk prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 16 / 4 / S.822-830 / 2017
18	AU:	Ashamalla H. et al
	TI:	Brachytherapy improves outcomes in young men (≤ 60 years) with prostate cancer: A SEER analysis

	SO:	Brachytherapy / 16 / 2 / S. 323 – 329/ 2017
19	AU:	Santoro L. Mirri et al.
	TI:	Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions.
	SO:	Br J Radiol. / 89(1065):20150981. / 2016
20	AU:	Logghe P. et al.
	TI:	Long term outcome and side effects in patients receiving low-dose I125 brachytherapy: a retrospective analysis
	SO:	International braz j urol / 42 / 5 / S.906-917 / 2016
21	AU:	Berges RR et al.
	TI:	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und Behandlungszufriedenheit in der Langzeitnachsorge
	SO:	Urologe / S.106 – 108 / 2002
22	AU:	Chien G. W. et al.
	TI:	Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population
	SO:	BJU International / 120 / 4 / S.520 -529 / 2017
24	AU:	Chen C.T. et al
	TI:	Dosimetric analysis of urinary morbidity following prostate brachytherapy (125I vs. 103Pd) combined with external beam radiation therapy
	SO:	International Journal of Cancer / 96 Suppl / S.83-88 / 2001
25	AU:	Esper P. et al.
	TI:	Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument
	SO:	Urology / 50 / 6 / S.920 – 928 / 1997
26	AU:	Sylvester J.E. et al.
	TI:	Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 81 / 2 / S.376 -381 / 2011
27	AU:	Martin J.M. et al.
	TI:	The rise and fall of prostate brachytherapy: use of brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer in the National Cancer Data Base
	SO:	Cancer / 120 / 14 / S.2114 – 2121 / 2014
28	AU:	Graf R. et al
	TI:	Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases.
	SO:	Strahlenther Onkol. / S.303 – 309/2015
29	AU:	Weiß S. et al.
	TI:	Iodine-125 seed brachytherapy for early stage prostate cancer: a single-institution review.
	SO:	Radiation Oncology / 10 / 1 / S.49 / 2015
30	AU:	Grimm P. et al.
	TI:	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
	SO:	BJU International / 109 / S.22-29 / 2012
31	AU:	Prostate Cancer Results Study Group
	TI:	Comparing Treatment Results of prostate cancer, Prostate Cancer Results Study Group Updated January 2017
	SO:	http://www.wco.pl/zb/files/physiciansfiles/PCTRF-Jan-2017.pdf

32	AU:	Pickles T. et al.
	TI:	Comparative 5-year outcomes of brachytherapy and surgery for prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 10 / 1 / S.9-14 / 2011
33	AU:	Duchesne G.M.
	TI:	Radiation for prostate cancer
	SO:	The Lancet. Oncology / 2 / 2 / 73-81 / 2001
34	AU:	Shah C. et al.
	TI:	Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost- effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 11 / 6 / S. 441-445 / 2012
35	AU:	Amin N.P. et al.
	TI:	Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013
	SO:	Applied Health Economics and Health Policy / 12 / 4 / 391-408 / 2014
36	AU:	Laviana A. et al.
	TI:	Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer
	SO:	Cancer / 122 / 3 / S. 447-455 / 2016
37	AU:	Ilg A.M. et al.
	TI:	Time-driven activity-based costing of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy for low-risk prostate cancer
	SO:	Brachytherapy / 15 / 6 / S.760 – 767 / 2016
38	AU:	Muralidhar, V. et al.
	TI:	Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies
	SO:	Urol. Oncol. / 10.1016/j.urolonc.2016.06.003 / 2017
39	AU:	Orio P. et al.
	TI:	The American College of Radiology and the American Brachytherapy Society practice parameter for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer.
	SO:	Brachytherapy / 16 / 1 / S. 59-67 / 2017
40	AU:	Roy, J.N. et al.
	TI:	A CT-based evaluation method for permanent implants: application to prostate
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 26 / S.163- 169 / 1993
41	AU:	Badiozamani K.R. et al.
	TI:	Anticipating prostatic volume changes due to prostate brachytherapy
	SO:	Radiation Oncology Investigations / 7 / S.360-364 / 1999
42	AU:	Waterman F.M. et al
	TI:	Effect of post-implant edema on the rectal dose in prostate brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 45 / S.571- 576 / 1999
43	AU:	Waterman Frank M.et al.
	TI:	Impact of postimplant edema on V(100) and D(90) in prostate brachytherapy: can implant quality be predicted on day0?
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 53 / S.610-621 / 2002
44	AU:	Willins J. et al.
	TI:	Time-dependent changes in CT-based dosimetry of I-125 prostate brachytherapy

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDE DOKUMENTATION

	SO:	Radiation Oncology Investigations / 6 / S.157-160 / 1998
45	AU:	Wallner K. et al.
	TI:	Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 32 / S.465 – 471 / 1995
46	AU:	Waterman F.M. et al.
	TI:	Determination of the urethral dose in prostate brachytherapy when the urethra cannot be visualized in the postimplant CT scan
	SO:	Medical Physics / 27 / S.448 – 451 / 2000
47	AU:	Merrick G.S. et al.
	TI:	Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 46 / S.215 – 220 / 2000
48	AU:	Han B.H. et al.
	TI:	Dosimetric and radiographic correlates to prostate brachytherapy-related rectal complications
	SO:	International Journal of Cancer / 96 / S. 372-378 / 2001
49	AU:	Merrick G.S. et al.
	TI:	Rectal function following prostate brachytherapy
	SO:	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics / 48 / S.667- 674 / 2000
50	AU:	Wallner K. et al.
	TI:	Iodine-125 vs palladium-103 for low-risk prostate cancer: Preliminary urinary functional outcomes from a prospective randomized multicenter trial
	SO:	Journal of Brachytherapy International / 16 / S.151 -155 / 2000
51	AU:	Pound C.R. et al.
	TI:	Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy
	SO:	The Journal of Urology / 162 / 1337 – 1340 / 1999
52	AU:	Pound C.R. et al.
	TI:	Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control
	SO:	The Urologic Clinics of North America / 24 / S.395 – 406 / 1997
53	AU:	Trapasso J.G. et al.
	TI:	The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy
	SO:	The Journal of Urology / 152 / S.1821 – 1825 / 1994
55	AU:	Keegan Kirk et. al.
	TI:	Active Surveillance for Prostate Cancer Compared With Immediate Treatment
	SO:	Cancer / 118 / 14 / 3512 – 3518
56	AU:	Prostate Cancer Free Foundation
	TI:	Compare Prostate Cancer Treatments – Low Risk
	SO:	https://prostatecancerfree.org/compare-prostate-cancer-treatments-low-risk/ ; Zugriff: 06.03.2018
57	AU:	Prostate Cancer Free Foundation

TI:	Compare Prostate Cancer Treatments – Intermediate Risk
SO:	https://prostatecancerfree.org/compare-prostate-cancer-treatments-intermediate-risk/ ; Zugriff: 06.03.2018

g. Literaturliste der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) (Nr.11)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
	TI:	Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Konsultationsfassung, 2017, AWMF Registernummer: 043/022OL,
	SO:	http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/
2	AU:	N. Mottet, J. Bellmunt, E. Briers, M. Bolla et al.
	TI:	EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Update March 2017)
	SO:	www.uroweb.org
3	AU:	M.G. Sanda, R.C. Chen, T. Crispino, S. Freedland et al.
	TI:	CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER: AUA/ASTRO/SUO GUIDELINE (2017)
	SO:	www.auanet.org
4	AU:	National Collaborating Centre for Cancer
	TI:	Prostate Cancer: diagnosis and treatment
	SO:	https://www.nice.org.uk/guidance/cg175

h. Literaturliste des Praxiszentrum Alstertal (Nr.12)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Blasko JC, Grimm PD, Sylsvester JE, Cavanagh W.
	TI:	The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma.
	SO:	Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000 Dec: 57 :273-8
2	AU:	Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al.
	TI:	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.
	SO:	BJU international. 2012 Feb: 109 Suppl 1 :22-9
3	AU:	Stone NN, Stock RG.
	TI:	15-year cause specific and all-cause survival following brachytherapy for prostate cancer: negative impact of long-term hormonal therapy.

	SO:	The Journal of urology. 2014 Sep: 192 :754-9
4	AU:	Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, et al.
	TI:	The evolution of brachytherapy for prostate cancer.
	SO:	Nature reviews Urology. 2017 Jun 30: 14 :415-39
5	AU:	Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, et al.
	TI:	American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy.
	SO:	Brachytherapy. 2012 Jan-Feb: 11 :6-19
8	AU:	Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),,,
	TI:	Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0 (Interdisciplinary German guidelines for diagnosis and therapy of prostate cancer, version 4.0).
	SO:	http://leitlinienprogramm-onkologiede/Prostatakarzinom580html .
9	AU:	National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
	TI:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2016.
	SO:	nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. 2016:
10	AU:	Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al.
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.
	SO:	European urology. 2017 Apr: 71 :618-29
11	AU:	Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. Radiotherapy and oncology
	TI:	ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer.
	SO:	Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2000 Dec: 57 :315-21
12	AU:	Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al.
	TI:	Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer.
	SO:	International journal of radiation oncology, biology, physics. 2017 Jun 1: 98 :275-85
13	AU:	Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, et al.
	TI:	The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy.
	SO:	Cancer. 1999 Jun 15: 85 :2630-7
14	AU:	Kattan MW, Scardino PT.
	TI:	Prediction of progression: nomograms of clinical utility.
	SO:	Clinical prostate cancer. 2002 Sep: 1 :90-6

15	AU:	Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al.
	TI:	Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005.
	SO:	Urology. 2007 Jun; 69 :1095-101
16	AU:	Marshall RA, Buckstein M, Stone NN, Stock R.
	TI:	Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center.
	SO:	Urologic oncology. 2014 Jan; 32 :38.e1-7
17	AU:	Langley SEM, Soares R, Uribe J, et al.
	TI:	Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer.
	SO:	BJU international. 2018 Jan; 121 :38-45
18	AU:	Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate (125I) Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer.
	TI:	Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate (125I) Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer.
	SO:	International journal of radiation oncology, biology, physics. 2015 Jul 15; 92 :884-93
19	AU:	Shukla G, Sarkar A, Hanlon A, et al.
	TI:	Biochemical control and toxicity for favorable- and intermediate-risk patients using real-time intraoperative inverse optimization prostate seed implant: Less is more!
	SO:	Brachytherapy. 2017 May - Jun; 16 :490-6
20	AU:	Spratt DE, Soni PD, McLaughlin PW, et al.
	TI:	American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer.
	SO:	Brachytherapy. 2017 Jan - Feb; 16 :1-12
21	AU:	Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E.
	TI:	Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study.
	SO:	World journal of urology. 2009 Oct; 27 :607-12
22	AU:	Pompe RS, Davis-Bondarenko H, Zaffuto E, et al.
	TI:	Population-Based Validation of the 2014 ISUP Gleason Grade Groups in Patients Treated With Radical Prostatectomy, Brachytherapy, External Beam Radiation, or no Local Treatment.
	SO:	The Prostate. 2017 May; 77 :686-93
23	AU:	Shilkrut M, Merrick GS, McLaughlin PW, et al.
	TI:	The addition of low-dose-rate brachytherapy and androgen-deprivation therapy decreases biochemical failure and prostate cancer death compared with dose-escalated external-beam radiation therapy for high-risk prostate cancer.

	SO:	Cancer. 2013 Feb 1: 119 :681-90
24	AU:	Jackson MW, Amini A, Jones BL, et al.
	TI:	Prostate brachytherapy, either alone or in combination with external beam radiation, is associated with longer overall survival in men with favorable pathologic Group 4 (Gleason score 8) prostate cancer.
	SO:	Brachytherapy. 2017 Jul - Aug: 16 :790-6
25	AU:	Pickles T, Morris WJ, Keyes M.
	TI:	High-intermediate prostate cancer treated with low-dose-rate brachytherapy with or without androgen deprivation therapy.
	SO:	Brachytherapy. 2017 Nov - Dec: 16 :1101-5
26	AU:	Keyes M, Merrick G, Frank SJ, Grimm P, Zelefsky MJ.
	TI:	American Brachytherapy Society Task Group Report: Use of androgen deprivation therapy with prostate brachytherapy-A systematic literature review.
	SO:	Brachytherapy. 2017 Mar - Apr: 16 :245-65
27	AU:	Multimodale Prostatakarzinomtherapie : Hohe Progressionsfreiheit nach LDR- Brachytherapie
	TI:	J. Zimmermann et al.,
	SO:	Uroforum 3/2017, 36-38
28	AU:	Stone NN Et Al.
	TI:	Multicenter Analysis Of Effect Of High Biologic Effective Dose On Biochemical Failure And Survival Outcomes In Patients With Gleason Score 7–10 Prostate Cancer Treated With Permanent Prostate Brachytherapy .
	SO:	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 73, No. 2, Pp. 341–346, 2009
29	AU:	Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al.: and proposal for a new grading system.
	TI:	The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns
	SO:	Am J Surg Pathol 2016; 40(2): 244–52.
30	AU:	Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al.
	TI:	Clinical utility of quantitative Gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens.
	SO:	Eur Urol 2016; 69(4): 592–8.
31	AU:	Ni Chen, Qiao Zhou,
	TI:	The evolving Gleason grading system
	SO:	Chin J Cancer Res. 2016 Feb; 28(1): 58–64.
32	AU:	J. M. Crook et al.
	TI:	Comparison of Health-related Quality of Life 5 Years after Brachytherapy (BT) or Radical Prostatectomy (RP): The SPIRIT (Surgical Prostatectomy vs. Interstitial Radiotherapy Intervention Trial) Cohort (ACOSOG Z0070)
	SO:	IJROBP 78, No 3, Supplement, 2010 S 76

33	AU:	Chen RC et al.
	TI:	Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer
	SO:	JAMA March 21, 2017 Volume 317, Number 11, 1141-50
34	AU:	Gary W. Chien, Jeff M. Slezak
	TI:	Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population
	SO:	BJU International 2017, 1-8
35	AU:	JEAN-MARC COSSET
	TI:	SELECTING PATIENTS FOR EXCLUSIVE PERMANENT IMPLANT PROSTATE BRACHYTHERAPY: THE EXPERIENCE OF THE PARIS INSTITUT CURIE/COCHIN HOSPITAL/NECKER HOSPITAL GROUP ON 809 PATIENTS
	SO:	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 4, pp. 1042–1048, 2008
36	AU:	M.W. Jackson et al
	TI:	Prostate brachytherapy, either alone or in combination with external beam radiation, is associated with longer overall survival in men with favorable pathologic Group 4 (Gleason score 8) prostate cancer
	SO:	Brachytherapy 16 (2017) 790-796
37	AU:	J. Zimmermann
	TI:	LDR-Brachytherapie – die ideale fokale Therapie?
	SO:	UroForum 5 2017 48 ff.

i. Literaturliste der Elektra GmbH (Nr. 14)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RC, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P.
	TI:	EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.
	SO:	<i>Eur Urol.</i> 2017 Apr; 71(4):618-629.
	AU:	DKG; AWMF
	TI:	Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Langversion 4. 0 – Dezember 2016
	SO:	<i>AWMF-Register-Nummer 043/022OL</i>
	AU:	Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group.

TI:	10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer.
SO:	<i>N Engl J Med. 2016 Oct 13; 375(15):1415-1424</i>
AU:	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, Zelefsky M, Wong J, Wentworth S, Vera R, Langley S.
TI:	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
SO:	<i>BJU Int 2012; 109: Suppl 1, 22-29</i>
AU:	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.
TI:	American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy.
SO:	<i>Brachytherapy. 2012 Jan-Feb; 11(1):6-19</i>
AU:	Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG <i>et al.</i>
TI:	Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I125 permanent prostate brachytherapy
SO:	<i>Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: 1433–8</i>
AU:	Carl Salembier; Pablo Lavagnini; Philippe Nickers; Paola Mangili; Alex Rijnders; Alfredo Polo; Jack Venselaar ^f ; Peter Hoskin behalf of the PROBATE group of GEC ESTRO
TI:	Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy.
SO:	<i>Radiother Oncol. 2007 Apr; 83(1):3-10. Epub 2007 Feb 26.</i>
AU:	Ash D; Flynn A; Battermann J; de Reijke T; Lavagnini P; Blank L; ESTRO/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group
TI:	ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer.
SO:	<i>Radiother Oncol. 2000 Dec; 57(3):315-21.</i>
AU:	National Comprehensive Cancer Network
TI:	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer Version 1.2014
SO:	<i>NCCN.org; Nov 2013</i>

j. Literaturliste des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (Nr. 16)

Übersichtsarbeiten:

1.	Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. <i>Radiother Oncol</i> 2000; 57: 315-21
2.	Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007

3. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzensbewertung der intersititellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlußbericht N04-02. Köln: IQWiG 2007; 2007
5. Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. Adv Urol 2009; 327945
6. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2017; 71: 618–629; http://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(16)30470-5/pdf , letzter Zugriff 23.03.2018
7. Nag S, Beyer D, Friedland J, et al. American Brachytherapy Society (ABS) for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 789-99
8. NCCN Physician Guidelines. Prostate Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf , letzter Zugriff 23.03.2018
9. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Konsultationsfassung. http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_0_5_0.pdf , letzter Zugriff 23.03.2018
10. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol 2007; 83: 3-10
11. Thompson I, Thrasher JB, AusG, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update (confirmed 2009). J Urol- 2007; 177: 2106-31

Originalarbeiten:

Text
1. Abdel-Wahab M, Reis IM, Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer- a SEER analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 58-68
2. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology 2005; 128: 819-24
3. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. Radiother Oncol 2000; 57: 263-7
4. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1144-54
5. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. The role of external beam radiotherapy with I.125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Radiother Oncol 2000; 57: 273-8
6. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer 2000; 88: 398-406
7. Brüggemann M, Horenkamp D, Klakow-Franck R, et al. Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. Berlin: BÄK; KBV; 2005
8. Crook J, Lukka H, Klotz L, et al. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ 2001; 164: 975-81
9. D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. Urology 2003; 62: 1063-7
10. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969-74
11. D'souza WD, Thames HD, Kuban DA, et al. Dose-volume conundrum for response of prostate cancer to brachytherapy: summary dosimetric measures and their relationship to tumor control probability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1540-8

12. Eade TN, Horwitz EM, Ruth K, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 71: 338-45.
13. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. <i>J Urol</i> 2004; 171: 1098-104
14. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, et al. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 76: 50-6.
15. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 76: 1433-8
16. Ho AY, Burri RJ, Cesaretti JA, et al. Radiation dose predicts for biochemical control in intermediate-risk prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2009; 75: 16-22.
17. Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, et al. Patient satisfaction with treatment decisions for localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. <i>Cancer</i> 2003; 97: 1653-62
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenztem Prostatakarzinom – Update. Rapid Report. Auftrag N10-01. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/n-projekte/n10-01-interstitielle-brachytherapie-beim-lokal-begrenzten-prostatakarzinom-rapid-report.1278.html , letzter Zugriff 23.03.2018
19. Jani AB, Feinstein JM, Pasciak R, et al. Role of external beam radiotherapy with low-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer. <i>Urology</i> 2006; 67: 1007-11
20. Kao J, Stone NN, Lavaf A, et al. (125)I monotherapy using D90 implant doses of 180 Gy or greater. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2008; 70: 96-101
21. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, et al. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. <i>Journal of Urology</i> 2005; 173: 808-12
22. Koontz BF, Chino J, Lee WR, et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. <i>Brachytherapy</i> 2009; 8: 191-6
23. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72Gy, external beam radiotherapy >or = 72Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2004; 58: 25-33
24. Lee HK, Adams MT, Shi Q, et al. Seed implant retention score predicts the risk of prolonged urinary retention after prostate brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010; 76: 1445-9
25. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancer patients with 15 years of potential follow-up. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006; 66: 669-73
26. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Influence of body mass index on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. <i>Urology</i> 2005; 65: 95-100
27. Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. <i>Radiother Oncol</i> 2010; 96: 34-7
28. Niehaus A, Merrick GS, Butler WM, et al. The influence of isotope and prostate volume on urinary morbidity after prostate brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2006; 64: 136-43
29. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. <i>Acta Oncol</i> 2004; 43: 316-81
30. Ojha RP, Fischbach LA, Zhou Y, et al. Acute myeloid leukemia incidence following radiation therapy for localized or locally advanced prostate adenocarcinoma. <i>Cancer Epidemiol</i> 2010; 34: 274-8

31. Pal RP, Bhatt JR, Khan MA, et al. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125 prostate brachytherapy. <i>Brachytherapy</i> 2011; 10: 107-16.
32. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. <i>J Urol</i> 2005; 173: 1562-6
33. Potters L, Torre T, Ashley R, et al. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2000; 18: 1187-92
34. Prada PJ, Juan G, Gonzalez-Suarez H, et al. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. <i>BJU Int</i> 2010; 106: 32-6
35. Quan AL, Ciezki JP, Reddy CA, et al. Improved biochemical relapse-free survival for patients with large/wide glands treated with prostate seed implantation for localized adenocarcinoma of prostate. <i>Urology</i> 2006; 68: 1237-41
36. Roeloffzen EM, Monninkhof EM, Battermann JJ, et al. Acute urinary retention after I-125 prostate brachytherapy in relation to dose in different regions of the prostate. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2011; 80: 76-84.
37. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. <i>Brachytherapy</i> 2005; 4: 34-44
38. Singh AM, Gagnon G, Collins B, et al. Combined external beam radiotherapy and Pd-103 brachytherapy boost improves biochemical failure free survival in patients with clinically localized prostate cancer: results of a matched pair analysis. <i>Prostate</i> 2005; 62: 54-60
39. Stone NN, Stone MM, Rosenstein BS, et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. <i>Journal of Urology</i> 2011; 185: 495-500
40. Storck RG, Yalamachi S, Hall SJ, et al. Impact of hormonal therapy on intermediate risk prostate cancer treated with combination brachytherapy and external beam irradiation. <i>J Urol</i> 2010; 183: 546-50
41. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2003; 57: 944-52
42. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 67: 57-64
43. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2010;76(2):349-54
44. Talcott JA, Manola J, Clark JA, et al. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 3979-86
45. Valakh V, Kirichenko A, Miller R, et al. Combination of IG-IMRT and permanent source prostate brachytherapy in patients with organ-confined prostate cancer: GU and GI toxicity and effect on erectile function. <i>Brachytherapy</i> 2011; 10: 195-200
46. Vargas C, Ghilezan M, Hollander M, et al. A new model using number of needles and androgen deprivation to predict chronic urinary toxicity for high or low dose rate prostate brachytherapy. <i>J Urol</i> 2005; 174: 882-7
47. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. <i>Urology</i> 2010; 76: 1251-7.
48. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, et al. Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. <i>Der Urologe Ausg A</i> 2002; 41: 369-73
49. Wong WW, Vora SA, Schild SE, et al. Radiation dose escalation for localized prostate cancer: intensity-modulated radiotherapy versus permanent transperineal brachytherapy. <i>Cancer</i> 2009; 115: 5596-606
50. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2007; 67: 327-33

51. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 517-522

8. Beauftragung des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur interstitiellen LDR Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Rapid Report

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Methode der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (Brachytherapie)

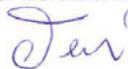
Vom 8. Februar 2018

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 8. Februar 2018 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 21. September 2017 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) in Form eines Rapid Report die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Brachytherapie durchführen.

Berlin, den 8. Februar 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Der Vorsitzende



Deisler

9. Abschlussbericht des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur interstitiellen LDR Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (Auftrag N17-04) - Rapid Report

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Rapid Report (Auftrag N17-04, Version 1.0, Stand:19.10.2018) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar:

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/n-projekte/n17-04-interstitielle-low-dose-rate-brachytherapie-beim-lokal-begrenzten-prostatakarzinom-rapid-report.8713.html>, abgerufen am 30. Juli 2020.

10. Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG (Auftrag N17-04) - Rapid Report

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (N17-04) wurde am 24.01.2019 vom Unterausschuss Methodenbewertung angenommen und als eine Grundlage für die Bewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom herangezogen.

11. Dokumentation von Studien, die im Zuge der Literaturrecherche des IQWiG (Auftrag N17-04) identifiziert wurden und sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen

Auftrag N17-04: Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
Studien zur Wirtschaftlichkeit der Methode

Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Auftrag N17-04

Dokumentation von Studien, die im Zuge der Literaturrecherche zum Nutzen identifiziert wurden und sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen:

Amin NP, Sher DJ, Konski AA. Systematic review of the cost effectiveness of radiation therapy for prostate cancer from 2003 to 2013. *Applied Health Economics & Health Policy* 2014; 12(4): 391-408.

Becerra Bachino V, Cots F, Guedea F, Pera J, Boladeras A, Aguilo F et al. [Cost comparison of three treatments for localized prostate cancer in Spain: radical prostatectomy, prostate brachytherapy and external 3D conformal radiotherapy]. *Gaceta Sanitaria* 2011; 25(1): 35-43.

Becerra V, Avila M, Jimenez J, Cortes-Sanabria L, Pardo Y, Garin O et al. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: a systematic review. *BMC Health Services Research* 2016; 16(1): 541.

Cooperberg MR, Ramakrishna NR, Duff SB, Hughes KE, Sadownik S, Smith JA et al. Primary treatments for clinically localised prostate cancer: a comprehensive lifetime cost-utility analysis. *BJU International* 2013; 111(3): 437-450.

Cronin P, Kirkbride B, Bang A, Parkinson B, Smith D, Haywood P. Long-term health care costs for patients with prostate cancer: a population-wide longitudinal study in New South Wales, Australia. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2017; 13(3): 160-171.

Dutta SW, Bauer-Nilsen K, Sanders JC, Trifiletti DM, Libby B, Lash DH et al. Time-driven activity-based cost comparison of prostate cancer brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy. *Brachytherapy* 2018.

Eldefrawy A, Katkooori D, Abramowitz M, Soloway MS, Manoharan M. Active surveillance vs. treatment for low-risk prostate cancer: a cost comparison. *Urologic Oncology* 2013; 31(5): 576-580.

Halpern JA, Sedrakyan A, Hsu WC, Mao J, Daskivich TJ, Nguyen PL et al. Use, complications, and costs of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2016; 122(16): 2496-2504.

Auftrag N17-04: Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Studien zur Wirtschaftlichkeit der Methode

Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013; 158(12): 853-860.

Helou J, Torres S, Musunuru HB, Raphael J, Cheung P, Vesprini D et al. Stereotactic Body Radiotherapy versus Low Dose Rate Brachytherapy for Localised Prostate Cancer: a Cost-Utility Analysis. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2017; 29(11): 718-731.

Huguet J, Musquera M, Ribal MJ, Alcaraz A. [Economic features of active surveillance]. *Archivos Espanoles de Urologia* 2014; 67(5): 509-513.

Ilg AM, Laviana AA, Kamrava M, Veruttipong D, Steinberg M, Park SJ et al. Time-driven activity-based costing of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy for low-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2016; 15(6): 760-767.

Keegan KA, Dall'Era MA, Durbin-Johnson B, Evans CP. Active surveillance for prostate cancer compared with immediate treatment: an economic analysis. *Cancer* 2012; 118(14): 3512-3518.

Kelly J, McIntosh H. The clinical and cost effectiveness of the use of brachytherapy to treat localised prostate cancer. Glasgow: Healthcare Improvement Scotland; 2011. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32013000460>.

Kim S, 2nd, Dall'Era MA, Evans CP. Economic analysis of active surveillance for localized prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 2012; 22(3): 247-253.

Laviana AA, Ilg AM, Veruttipong D, Tan HJ, Burke MA, Niedzwiecki DR et al. Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer. *Cancer* 2016; 122(3): 447-455.

Muralidhar V, Nguyen PL. Maximizing resources in the local treatment of prostate cancer: A summary of cost-effectiveness studies. *Urologic Oncology* 2017; 35(2): 76-85.

Nguyen PL, Gu X, Lipsitz SR, Choueiri TK, Choi WW, Lei Y et al. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(12): 1517-1524.

Peters M, Piena MA, Steuten LM, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, van Vulpen M. Comparative cost-effectiveness of focal and total salvage (125)I brachytherapy for recurrent prostate cancer after primary radiotherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2016; 8(6): 484-491.

Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.

Shah C, Lanni TB Jr, Ghilezan MI, Gustafson GS, Marvin KS, Ye H et al. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. *Brachytherapy* 2012; 11(6): 441-445.

12. Beauftragung des IQWiG Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Patienteninformation gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V,

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung einer Patienteninformation zur Behandlung mit interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom

Vom 13. Juni 2019

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 13. Juni 2019 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 21. September 2017 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) eine Patienteninformation zur Behandlung mit interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom als Addendum zum Rapid Report N17-04 erstellen.

Berlin, den 13. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Der stellvertretende Vorsitzende

Vogel

13. Abschlussbericht des IQWiG zur Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Auftrag P19-02) – Addendum zum Auftrag N17-04

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Patienteninformation zur interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom - Rapid Report (Auftrag P19-02, Version 1.1, Stand:14.01.2020) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p19-02-patienteninformation-zur-interstitiellen-low-dose-rate-brachytherapie-beim-lokal-begrenzten-prostatakarzinom-addendum-zum-auftrag-n17-04.12348.html> , abgerufen am 30. Juli 2020.

14. Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG (P19-02)

Der Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag der Erstellung einer Patienteninformation (P19-02) wurde am 13.02.2020 vom Unterausschuss Methodenbewertung angenommen und als eine Grundlage für die Bewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom herangezogen.

15. Beschlussentwurf über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL), der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

Stand 23.04.2020

Beschlussentwurf



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vom TT.MM. 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ B), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird folgende Nummer [Y] angefügt:
„[Y]. **Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil**
(LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation)
Dieser Beschluss ist verbunden mit dem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V.“
- II. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird Nummer 10 wie folgt gefasst:
„10. nicht besetzt.“
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**16. Tragende Gründe zum Beschluss über die Änderung der KHMe-RL, die in das
Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

Stand 23.04.2020

Tragende Gründe



**zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundes-
ausschusses über eine Änderung der Richtli-
nie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-
RL): Interstitielle Brachytherapie beim lokal be-
grenzten Prostatakarzinom**

Vom TT. Monat 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Medizinischer Hintergrund	4
2.1.1	Diagnostik und Stadieneinteilung.....	4
2.1.2	Behandlung	5
2.1.3	Methode	5
2.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	6
2.2.1	Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung.....	6
2.2.2	Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie	8
2.2.3	Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie 10	
2.2.4	IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen.....	11
2.2.5	Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen.....	11
2.2.6	Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens	12
2.2.7	Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	12
2.2.8	DKG, KBV, PatV: Weitere patientenrelevante Endpunkte	14
	GKV-SV: PSA zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes.....	14
2.2.9	Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen	16
2.2.10	Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA	19
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	21
2.3.1	Relevanz der medizinischen Problematik	21
2.3.2	Spontanverlauf der Erkrankung	22
2.3.3	Diagnostische oder therapeutische Alternativen	23
2.3.4	Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	25
2.4	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	26
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	26
2.6	Gesamtbewertung	27
3.	Würdigung der Stellungnahmen	27
4.	Bürokratiekostenermittlung	27
5.	Verfahrensablauf	28
6.	Fazit	30

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger 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 Bewertung der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gemäß § 137c Absatz 1 SGB V wurde mit Datum vom 17. Juni 2008 durch den GKV-Spitzenverband (GKV-SV) beantragt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. November 2009 den Antrag angenommen und das zugehörige Beratungsverfahren eingeleitet. Per Beschluss vom 26. April 2010 erfolgte ein Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V zur Erstellung eines Rapid Reports über die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom als Update zum IQWiG-Bericht N04-02.

Am 19. Dezember 2013 hat das Plenum beschlossen, das Beratungsverfahren bis zum 31. Dezember 2030 auszusetzen.

Mit Beschluss vom 21. September 2017 wurden die Beratungen zur Bewertung der Methode der LDR- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 137c SGB V wiederaufgenommen. Die Wiederaufnahme der Beratungen bereits vor Ablauf der Fristen erfolgte vor dem Hintergrund der Einstellung der aussetzungs begründenden PREFERE-Studie zum 31. Dezember 2016. Dadurch kam es nicht zur Generierung weiterer Erkenntnisse zum Stellenwert der LDR-Brachytherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Per Beschluss vom 8. Februar 2018 erfolgte ein ergänzender Auftrag an das IQWiG in Form eines Rapid Reports, die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Brachytherapie durchzuführen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse der Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N04-02, N10-01 und N17-04 und die Auswertung der beim G-BA anlässlich der am 12. Februar 2018 im Bundesanzeiger erfolgten erneuten Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

Zudem berücksichtigt die Bewertung Evidenzsynthesen im Kontext von nationalen und internationalen Leitlinien, Health-Technology-Assessment (HTA-Berichten) sowie systematische Reviews (SR), die auch im aktuellen IQWiG-Bericht angeführt werden.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse) des Mannes, die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2014 in Deutschland bei ca. 57.370 Männern die Diagnose erstmals gestellt.¹ Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen.^{2,3} So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt.^{4,5}

GKV-SV zusätzlich

Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms weist u. a. darauf hin, dass das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf hat, sodass nur Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 – 15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren.

2.1.1 Diagnostik und Stadieneinteilung

Anlass zu einer weiterführenden Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist in aller Regel ein mehrfach erhöhter PSA-Wert oder ein verdächtiger rektaler Tastbefund. Die wichtigste Untersuchung zur weiteren Klärung ist die Stanzbiopsie der Prostata, bei der unter bildgebender Kontrolle Gewebezylinder aus der Drüse entnommen werden.

Die Stadieneinteilung soll gemäß aktueller S3-Leitlinie⁶ anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen. Ein lokal begrenztes Prostata-Karzinom liegt vor, wenn der Tumor die Organ-

¹ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁴ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

⁵ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019.

kapsel nicht überschritten hat (entspricht Stadien T 1-2 N0 M0). Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man Tumore mit unterschiedlichem Risiko für eine Progression. Anhand von PSA-Wert in ng/ml und Gleason-Score (Ausmaß der Entdifferenzierung der Prostatazellen, reicht von 6-10, wobei 10 dem höchsten Grad der Entdifferenzierung entspricht) werden folgende Risikogruppen unterschieden, z. B. nach d'Amico⁷:

- **niedriges Risiko:** PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
- **intermediäres Risiko:** PSA > 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
- **hohes Risiko:** PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c

Der G-BA bewertet in diesem Verfahren ausschließlich die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko.

2.1.2 Behandlung

Die aktuelle S3- Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie 2018 empfiehlt bei kurativer Intention die radikale Prostatektomie (RP) und die perkutane Strahlentherapie (EBRT) als lokale Therapieoptionen bzw. die Aktive Überwachung für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, unabhängig von dem vorliegenden Tumor-Risikoprofil. Für lokal begrenzte Tumoren mit einem niedrigen Risikoprofil ist gemäß S3-Leitlinie die interstitielle LDR-Brachytherapie als Monotherapie eine weitere primäre Therapieoption. Als Alternative für Patienten, für die möglicherweise eine kurative Therapie nicht in Frage kommt, weist die Leitlinie auf die Möglichkeit von „Watchful Waiting“ hin.⁸

2.1.3 Methode

Im Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie wird bei der permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod-125 oder Palladium-103) in das zu bestrahlende Organ in Form reiskorngroßer Körnchen, sogenannter Seeds, eingebracht.⁹ Durch gezielte Verteilung der dauerhaft in der Prostata verbleibenden Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht wer-

AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁷ D'Amico, A.V., et al., Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998. 280(11): p. 969-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>

⁸ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁹ Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. Adv Urol 2009; 2009: 327945.

den. Im Hinblick auf das Auftreten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion soll dieses Vorgehen im Vergleich zu einer operativen Behandlung zu weniger Therapienebenwirkungen führen.

2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.2.1 Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung¹⁰

Das IQWiG wurde insgesamt dreimal mit der Bewertung der medizinisch-wissenschaftlich publizierten Literatur zur LDR-Brachytherapie beauftragt – im Rahmen der Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V, die in 2009 und 2013 die zuvor referenzierten Aussetzungsbeschlüsse zum Ergebnis hatten, sowie im Rahmen der aktuellen Wiederaufnahme der Beratungen nachdem die aussetzungsbe gründende PREFERE-Studie gescheitert war (siehe auch Kapitel 5). Ziel der Beauftragungen war jeweils die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens („Active Surveillance“) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Der erste IQWiG-Abschlussbericht vom März 2007 (N04-02) basiert auf der Auswertung von 11 Studien, keine davon war randomisiert. Er kam in seinem Fazit zu der Feststellung:

„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.“

Die im Rahmen der zwischenzeitlich parallel aufgenommenen Bewertung nach § 137c SGB V durchgeführte Update-Recherche des IQWiG (N10-01) mit Veröffentlichung im Januar 2011 lieferte eine randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien zur LDR-Brachytherapie. Weiter wurde festgestellt:

¹⁰ vgl. Tragende Gründe und Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der MVV-RL und eine Änderung der KHMe-RL vom 19. Dezember 2013

„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.“

Bis auf Giberti et al. 2009¹¹ lagen zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine randomisierten kontrollierten Studien mit adäquaten Kontrollbedingungen vor. Die Bewertung des Nutzens musste somit aufgrund der vorhandenen Datenlage unter einer gewissen Unsicherheit stattfinden.

Der G-BA kam zu dem Schluss, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, noch nicht hinreichend wissenschaftlich evaluiert war. Sowohl perkutane Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie waren bis dahin weniger aussagekräftig gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ bzw. dem „Watchful Waiting“ evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität ließen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine eindeutigen Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.

Der Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 nach § 135 SGB V (Methoden vertragsärztliche Versorgung) zur Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre erfolgte mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom G-BA festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel war die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der randomisierten, kontrollierten Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte erfasst werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. Die Studie war so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, um dem G-BA eine zusätzliche Entscheidungsgrundlage auf höchstem Evidenzniveau zu beschaffen.¹² Anlage zu den Tragenden Gründen zum Beschluss war ein vom GKV-SV vorgelegtes Studienkonzept zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“. Anhand dieser Studienkonzeption ging der G-BA zum damaligen Zeitpunkt davon aus, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden könnten, mit deren Hilfe er eine Richtlinienentscheidung mit höherer Ergebnissicherheit treffen können.

¹¹ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607-612.

¹² vgl. Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 zur Aussetzung der Beschlussfassung

Dieselbe aussetzungsbegründende Studienkonzeption (PREFERE-Studie, siehe auch Kapitel 2.2.2) war dann auch Grundlage des am 19. Dezember 2013 gefassten Aussetzungsbeschlusses nach § 137c Absatz 1 SGB V i.V.m. 2. Kapitel §14 Absatz 1 Verfahrensordnung hinsichtlich der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung. Diese Aussetzung sollte aufgrund der mittlerweile geplanten Studie und ihrer hohen Teilnehmerzahl sowie einer verlängerten Nachbeobachtung bis Ende 2030 erfolgen.¹³

2.2.2 Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie

2.2.2.1 Konzept und Design

In der aufgrund der o.g. Aussetzung des Verfahrens geplanten PREFERE-Studie sollten radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie und aktive Überwachung von Patienten mit Prostatakarzinom im deutschen Versorgungskontext miteinander verglichen werden. Vorgesehen war eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Jahren.

Die Rekrutierung der 2013 begonnenen Studie gestaltete sich jedoch schleppend und wurde daher am 5. Dezember 2016 wegen zu niedriger Fallzahl abgebrochen. Die Behandlung und Dokumentation bereits eingeschlossener Patienten soll prüfplangemäß fortgesetzt werden.¹⁴ Bisher wurden keine Ergebnisse publiziert. Dem G-BA liegt ein Ergebnisbericht der PREFERE-Studienleitung vor.

In den methodischen Anforderungen an das Studiendesign hatte der G-BA auch festgelegt, dass die Patientenpräferenzen nach standardisierter Aufklärung über die verschiedenen Therapiealternativen soweit wie möglich im Rahmen der Randomisierung zu berücksichtigen ist. Um die Rekrutierung zu erleichtern, konnten daher Teilnehmer vor der Randomisierung bis zu zwei der vier Therapiestrategien abwählen, die für sie auf keinen Fall in Frage kamen. Sie wurden anschließend hinsichtlich der Behandlung zwischen den von ihnen präferierten Therapieoptionen randomisiert. Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten bei der Randomisierung bestand die Studie also letztendlich aus 11 Teilstudien.

Um die Patienten im Rahmen der PREFERE-Studie zu informieren, wurden Schulungsunterlagen (Patientenbroschüre und Spielfilm-Video) erstellt, die ausgewogene und leitlinienbasierte Informationen über die Erkrankung und die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stellten sowie über die Notwendigkeit der Randomisierung bei Studienteilnahme aufklärten.

2.2.2.2 Ergebnisse der PREFERE-Studie

Der Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6) mit Stand 31.03.2019 zur PREFERE fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen¹⁵:

¹³ <https://www.g-ba.de/beschluesse/1886/>

¹⁴ <https://www.prefere-zentrale.de/index.php> [abgerufen am 18.02.2019]

¹⁵ Der Text für diesen Abschnitt wurde aus dem Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6, Stand 31.03.2019) übernommen. Sonstige Änderungen/Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

„[...] Von April 2013 bis Anfang Dezember 2016 stimmten insgesamt 459 Patienten in 69 Prüfzentren in Deutschland einer Studienteilnahme zu und wurden für eine referenzpathologische Abklärung ausgewählt. 20% (87/444) erfüllten die histologischen Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie nicht. Dieses Ergebnis weist damit auf die grundsätzliche Bedeutung einer Referenzpathologie, insbesondere bei einer abwartenden Strategie, hin. Letztlich konnten 345 Patienten randomisiert werden. 12% (n = 42) ließen sich 4-armig, 17% (n = 59) 3-armig und 71% (n = 244) 2-armig randomisieren.

Aus den parallel erhobenen Screening-Ergebnissen, wonach ein Großteil der Patienten die *radikale Prostatektomie (RP)* bevorzugte und nicht für die Randomisation bereit war, ist die RP bei den randomisierten Patienten unterrepräsentiert. Aus dem Präferenzmuster der gewählten Optionen geht hervor, dass die verbliebenen Patienten die *Active Surveillance (AS)* und die *LDR-Brachytherapie/ permanente-Seed-Implantation (PSI)* bevorzugten.

Die Screening-Ergebnisse belegen weiterhin, dass 80% der ansonsten geeigneten Patienten [...] letztlich keine Teilnahme an der klinischen Studie wünschte bzw. sich selbst für eine der Therapieoptionen entscheiden wollte oder dies getan hatte. Letzteres ist vermutlich unter anderem ein Effekt der sehr gut angenommenen Aufklärungsmaterialien. Viele Männer fühlten sich durch die patientenzentrierte Aufklärung gut informiert über Behandlungsmöglichkeiten und entschieden sich eher für eine dieser Optionen, statt sich randomisieren zu lassen.

Die Qualitätssicherung aller vier Strategien zeigte prinzipiell gute Ergebnisse für die RP und auch für die *perkutane Radiotherapie (RT)*, bei der jedoch eine nicht akzeptable Verlängerung der Behandlungszeit bei 28% der Patienten festgestellt wurde. In der PSI-Gruppe ergab sich eine lückenhafte Berichtsqualität, insbesondere war die mangelnde Dokumentation der Postimplantationsdosimetrie auffällig, wenn mehrere Therapieinstitutionen involviert waren und die Zuständigkeit für die CT-Kontrolle sowie deren Durchführung unklar schien. Unter AS zeigten sich deutliche Mängel in der Nachsorge-Adhärenz, vor allem die Re-Biopsie wurde von den Patienten oft abgelehnt.

Aufgrund des Abbruchs der Rekrutierung im Dezember 2016 basieren die hier vorgelegten Ergebnisse auf einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten von 21 Monaten. Hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse (z.B. krankheitsspezifisches Versterben, PSA-Progress) zeigen sich bei den primär kurativen Therapiestrategien bisher keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig war, dass die AS innerhalb von 24 Monaten wegen Progression (56/130 Patienten) oder aus anderen Gründen (13/130 Patienten) deutlich häufiger abgebrochen wurde (51%) als in der Literatur berichtet. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Gleason 6 und 7a mit höheren Abbrüchen bei Gleason 7a.

Eine Toxizität Grad 3/4 wurde in allen Armen sehr selten beobachtet. Die allgemeine Lebensqualität (LQ) nahm in den aktiven Therapiearmen während der Therapiephase ab und stieg danach wieder an. Unter AS blieb die Lebensqualität in den ersten Monaten nach Diagnose weitgehend stabil, nahm aber ebenfalls im Zeitverlauf kontinuierlich ab und entspricht nach 2 Jahren etwa der nach primär kurativer Therapie, Männer in der AS-Gruppe berichteten durchgängig niedrigere Nebenwirkungen hinsichtlich körperlicher Einschränkungen, am häufigsten wurden Nebenwirkungen in den beiden Strahlentherapiegruppen berichtet.“

2.2.3 Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie

Im Vorfeld der PREFERE-Studie sind schon andere randomisierte Studien abgebrochen worden, die auch im aktuellen IQWiG-Bericht genannt werden. So war zum Beispiel die SPIRIT-Studie („Surgery Versus Internal Radiation in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer“ – Beginn: 2001) als Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Brachytherapie konzipiert worden. 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.^{16,17}

Beispielhaft sei auch die START-Studie („A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancers“) angeführt. In der 2007 begonnenen START-Studie 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 vorzeitig beendet.¹⁸ Als weiteren Versuch zur Durchführung eines RCT ist die SABRE-Studie zu nennen („Surgery against brachytherapy: a randomised evaluation“). Darin sollten bei 400 Patienten die Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie verglichen werden, deren Rekrutierung ab Mai 2009 mit einer Nachbeobachtung bis zu 10 Jahren geplant war. Sie musste ebenfalls vorzeitig abgebrochen werden.^{19,20}

Ungeachtet dessen soll hier aber auch betont werden, dass anhand der ProtecT-Studie (Operation vs. Bestrahlung vs. Active Surveillance) deutlich wird, dass die Möglichkeit eines RCT bei dieser Indikation nicht als grundsätzlich ausgeschlossen anzunehmen ist. Aus den Erfahrungen mittlerweile mehrerer abgebrochener RCT zur LDR-Brachytherapie wurde deutlich, dass mit Blick auf die benötigte Stichprobengröße und Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Mortalität die Generierung weiterer Erkenntnisse zur Brachytherapie auf dem höchsten Evidenzlevel bis auf Weiteres faktisch nicht möglich erscheint.

Nach dem Scheitern der aussetzungsbegründenden PREFERE-Studie liegen die erhofften zusätzlichen Erkenntnisse weiterhin nicht vor. Die Bewertung des Nutzens muss daher auf der Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Daten stattfinden. Daher wurde zunächst das IQWiG mit der Update-Recherche zur Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Brachytherapie beauftragt.

¹⁶ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023686>

¹⁷ Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.

¹⁸ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>

¹⁹ Southampton University Hospitals NHS Trust (UK). SABRE 1: surgery against brachytherapy; a randomised evaluation [online]. In: ISRCTN Registry. 08.02.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN88144169>.

²⁰ University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Implant radiation therapy or surgery in treating patients with prostate cancer: study details [online]. In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098331> [Zugriff: 24.04.2018]. URL: .

2.2.4 IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen

In der in 2018 abgeschlossenen Aktualisierungsrecherche (N17-04) durch das IQWiG – dem dritten Bericht/ Rapid Report des IQWiG (siehe auch Kapitel 2.2.1) – konnten zwei weitere verwertbare Studien sowie eine weitere verwertbare Folgepublikation zu einer bereits zuvor eingeschlossenen Studie identifiziert werden. Darin kommt das IQWiG zu folgendem Schluss:

„Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben fanden sich im Vergleich zur vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertung N10-01 keine weiteren Daten. Somit ergab sich in den beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkten weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu allen untersuchten Behandlungsoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien). Dies ist jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen.

Für das krankheitsfreie Überleben lagen weiterhin keine verwertbaren Daten vor und die Ergebnisse zum Surrogat PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erlauben nach wie vor keine belastbare Aussage.

Alle weiteren untersuchten Endpunkte wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft, aus denen sich isoliert kein Nutzen ergeben kann. Auch in diesem Bereich ergaben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung.

Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“

2.2.5 Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen

Während der Beratungen ist eine randomisierte kontrollierte Studie von Giberti 2017²¹ zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter radikale Prostatektomie (RARP) identifiziert worden, die nicht im IQWiG-Bericht N17-04 abgebildet war. Die RARP wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt, wobei die Prostata – wenn möglich – nervschonend herauspräpariert wird. In der Giberti-Studie (2017) wurden Endpunkte zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zu den Therapienebenwirkungen bei 165 Prostatakrebs-Patienten mit niedrigem Risikoprofil über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Nach zwei Jahren zeigten sich in der Studie bezüglich des Endpunkts PSA-basiertes rezidivfreies Überleben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Brachytherapie und der RARP. Hinsichtlich der Therapienebenwirkungen bestätigten die Ergebnisse zur Harninkontinenz (statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie) die Befunde des IQWiG-Berichts N17-04. Bezüglich der Harntraktprobleme wurden signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie gefunden. Die Ergebnisse zu den sexuellen Funktionen zeigten, dass RARP-Patienten eine signifikant verbesserte erektile Funktion berichteten im Vergleich zu Brachytherapie-Patienten. Insgesamt führt diese zusätzliche Studie zu keinen grundsätzlichen Änderungen in der Betrachtung des Stellenwertes der LDR-Brachytherapie. Die RARP ist nicht zentraler Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens

²¹ Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol 2017; 24: 8728-8733.

2.2.6 Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens

Das Bewertungsverfahren zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde vom G-BA am 21. September 2017 nach vorheriger Aussetzung wiederaufgenommen. Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wurde mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Rahmen der Wiederaufnahme der Beratungen vor allem Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen und Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit gegeben, sich auf der Grundlage eines Fragebogens zu dem Beratungsthema zu äußern (sogenannte erste Einschätzungen).

Insgesamt zeigen die vom G-BA eingeholten ersten Einschätzungen von medizinischen Experten und Fachgesellschaften eine breite Befürwortung der LDR-Brachytherapie als Behandlungsalternative beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, was mit den im nachfolgenden angeführten nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen korrespondiert. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auch auf das vergleichsweise vorteilhafte Nebenwirkungsprofil mit Blick auf Kontinenz als auch Sexual- und Darmfunktion sowie die international bereits bestehende vielfache Anwendung des Verfahrens mit entsprechenden positiven Erfahrungswerten verwiesen.

2.2.7 Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind seit Beginn der Aussetzung des Beratungsverfahrens zur Brachytherapie Erkenntnisse mit hoher Ergebnissicherheit generiert worden. So verglich zum Beispiel eine 2016 publizierte Langzeitstudie die radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung und aktive Überwachung miteinander. Es zeigte sich in dieser in Großbritannien durchgeführten ProtecT-Studie²² nach 10 Jahren eine nur geringe Mortalität am lokal begrenzten Prostatakarzinom – von 1643 randomisierten Patienten starben 169, davon 17 am Prostatakarzinom. Dies war unabhängig davon, ob als Behandlungsoption die radikale Prostatektomie (0,9 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,4 – 2,2), perkutane Bestrahlung (0,7 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,3 – 2,0), oder aktive Überwachung (1,5 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,7 – 3,0) durchgeführt wurde. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression.

In den systematischen Recherchen des IQWiG konnte keine Studie identifiziert werden, die das Gesamtüberleben oder das krankheitsspezifische Überleben nach Durchführung einer LDR-Brachytherapie berichtete und eine belastbare Aussage zu Effekten der Therapieoptionen zuließ, denn die Recherchen beschränkten sich auf Studien mit einer Vergleichsgruppe. Wengleich eine solche Studie auf Evidenzlevel III zum Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben im Bericht enthalten ist, unterliegen deren Ergebnisse zur Brachytherapie

²² Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415-24.

mit niedrigen Mortalitätsraten nach Einschätzung des IQWiG methodischen Limitationen.²³ Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer nach Behandlung mit LDR-Brachytherapie versterben wie bei der perkutanen Strahlentherapie²⁴ In diversen Beispielen kürzlich publizierter einarmiger Beobachtungsstudien zeigten sich im Langzeitverlauf krankheitsspezifische Mortalitätsraten um 1 Prozent bei Patienten mit niedrigem Risiko, bei denen eine Brachytherapie durchgeführt wurde.^{25,26,27} Ähnliche Mortalitätsraten zeigten sich in der ProtecT-Studie in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Die von der Behandlungsoption unabhängige niedrige Prostatakarzinom-spezifische Mortalitätsrate in den vorgenannten Studien korrespondiert mit der epidemiologischen Datenlage des Robert-Koch Instituts²⁸ (vgl. Kapitel 2.3.2).

²³ Vgl. Rapid Report N10-01

²⁴ Vgl. IQWiG Bericht P19-02: Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04, Version 1.1

²⁵ Langley S. et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤ 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2018; 121: 38-45

²⁶ Lazarev S. et al. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at > 10 years of follow-up. *BJU Int* 2018; 121: 781-790

²⁷ Morris J. et al. Population-based 10-year oncological outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119: 1537-1546.

²⁸ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

2.2.8 DKG, KBV, PatV: Weitere patientenrelevante Endpunkte**GKV-SV: PSA zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes****DKG, KBV, PatV zusätzlich**

Die bisherige Fokussierung bei der Bewertung der Brachytherapie auf den Endpunkt Überleben ist angesichts der geringen Mortalität des lokal begrenzten Prostatakarzinoms kritisch zu hinterfragen.

Aufgrund der in der ProtecT-Studie nachgewiesenen niedrigen Mortalität bei verschiedenen Behandlungsformen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms rücken die unerwünschten Wirkungen der primären Therapie in den Vordergrund. Während die krankheitsspezifischen Überlebensraten in der ProtecT-Studie in den Behandlungsgruppen vergleichbar waren (s.o.), zeigten sich in der Analyse patientenberichteter Endpunkte signifikante behandlungsspezifische Unterschiede.

Da die Mortalität insgesamt sehr gering ist, stellt sich die Frage, ob es sich tatsächlich um den entscheidenden Parameter beim lokal begrenzten Prostatakarzinom handelt. Durch die in einigen Gesundheitssystemen verbreitete Verwendung des PSA-Testes zur Früherkennung ist der Anteil der lokal begrenzten Tumoren deutlich gestiegen. Fraglich ist, ob die Anforderungen an die Therapie identisch sind mit denen an die Therapie fortgeschrittener Karzinome, die das Leben des Patienten unmittelbar bedrohen. Bei Tumorerkrankungen mit sehr geringer Mortalität rücken die Auswirkungen auf die Morbidität in den Vordergrund. Die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung ist für den Patienten relevant auch ohne unmittelbar lebensbedrohlich zu sein, denn diese bedeutet weitere Therapie, Nebenwirkungen und menschliches Leid. Auch der Beschluss zur Aussetzung hatte als primären Endpunkt für die durchzuführende Studie eine Kombination aus Tod jeglicher Ursache oder Beginn einer Folgetherapie vorgesehen. Erst im weiteren Verlauf der Studienplanung wurde dieser geändert in einen alleinigen Mortalitätsparameter (Zeit bis zum Versterben am Prostatakarzinom).

Die Krankheitsprogression wird gemäß nationaler S3-Leitlinie klinisch durch wiederholte Kontrollen des PSA-Wertes überwacht.²⁹ Erst bei Anstiegen des PSA-Wertes werden weitere diagnostische und ggf. therapeutische Verfahren durchgeführt. In der einzigen vollständig abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie zur Brachytherapie mit onkologischen Endpunkten, die vom IQWiG identifiziert wurde, zeigten sich vergleichbare 5-Jahresraten zum PSA-basierten krankheitsfreien Überleben nach Brachytherapie und radikaler Prostatektomie.³⁰ In einer vom IQWiG zwar identifizierten, aber wegen der Vergleichsintervention nicht berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich nach 2 Jahren

²⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019. AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 04.11.2019)

³⁰ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607-612.

ähnliche Raten zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben der Brachytherapie im Vergleich zur roboterassistierten Prostatektomie.³¹ Auch in den vom IQWiG identifizierten nicht-randomisierten Studien, in denen das krankheitsfreie Überleben anhand des PSA-Wertes untersucht wurde, fanden sich keine klaren Unterschiede nach einer Behandlung mit Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Prostatektomie oder mit perkutaner Strahlentherapie.^{32, 33, 34, 35, 36, 37}

Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Ergebnis, dass der Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben als ein nicht validiertes Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den Vergleich der verschiedenen Behandlungsoptionen einzustufen sei und hat demzufolge keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- oder Nachteil der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen gezogen. Hingegen wird das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in der nationalen und internationalen urologischen Fachwelt als Endpunkt für die Erfassung der Wirksamkeit einer Therapie des Prostatakarzinoms bzw. den Therapieerfolg verwendet (siehe auch Kapitel 2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen). Da die gemäß S3-Leitlinie durchzuführenden weiteren diagnostischen Maßnahmen bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs (Stanzbiopsie und ggf. Knochenszintigraphie vor Durchführung einer Salvagetherapie) durch den PSA-Verlauf beeinflusst werden, invasiv sind und somit den Gesundheitszustand des Patienten unmittelbar beeinflussen, hat der G-BA das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in Ermangelung von belastbaren Daten zur Mortalität für die Bewertung

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
herangezogen.	berücksichtigt.

DKG, KBV, PatV zusätzlich

Die Nutzenbewertung allein vom Vorliegen von Erkenntnissen mit hoher Ergebnissicherheit zur Mortalität abhängig zu machen, lässt zudem den Faktor Zeit unberücksichtigt. Denn die

³¹ Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017; 24: 8728-8733.

³² Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263-267.

³³ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1998; 280(11): 969-974.

³⁴ D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063-1067.

³⁵ Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >=72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25-33.

³⁶ Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34-44.

³⁷ Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517-522.

unerwünschten Wirkungen der Therapie spürt der Patient unmittelbar nach Durchführung, während das Risiko am Prostatakarzinom zu sterben – wenn überhaupt – erst nach vielen Jahren eintritt.

In den IQWiG-Berichten finden sich beim Vergleich mit der radikalen Prostatektomie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie bezüglich Harninkontinenz und sexueller Probleme. Beim Vergleich mit der Radiotherapie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie bezüglich urogenitaler Toxizität und Häufigkeit der Katheterisierung, jedoch zugunsten der Brachytherapie bezüglich Darmtraktproblemen. Somit zeigen sich nach Durchführung einer Brachytherapie bei vergleichbaren Auswirkungen auf die Mortalität weniger Nebenwirkungen als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Harn- dafür weniger Darmtraktprobleme). Die vom IQWiG nicht berücksichtigte Studie von Giberti 2017 (Brachytherapie vs. roboterassistierter Prostatektomie) bekräftigt die Ergebnisse zur Harninkontinenz, jedoch sind die Ergebnisse zur Harntraktfunktion und der sexuellen Funktion gegenläufig.

2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen

Die im Rahmen der IQWiG-Literaturrecherche identifizierten aktuellen systematischen Übersichten (SR) und Health-Technology-Assessment-Berichte (HTA) unterscheiden sich vom methodischen Vorgehen des vorliegenden Rapid Reports dahingehend, dass nicht nur RCT und prospektiv-vergleichende Kohortenstudien, sondern auch weitere Beobachtungsstudien verschiedener Evidenzlevel Eingang gefunden haben, also insgesamt eine breitere Evidenzgrundlage berücksichtigt worden ist.^{38,39,40} Im Rahmen der IQWiG-Bewertungen wurde zu diesen systematischen Übersichten Stellung genommen.

Während die Arbeit von Awad et al. 2018 mit 46 eingeschlossenen Publikationen und 16 129 Patienten auf den Vergleich der Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie sowie der Kombinationsbehandlung aus beiden beschränkt ist, umfassen Ramsay et al. 2015 und Lardas et al. 2017 alle Behandlungsoptionen (Active Surveillance, radikale Prostatektomie, Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie). Dabei schließt Lardas et al. 2017 drei RCT und 15 nicht-randomisierte vergleichende Studien mit insgesamt 13604 Patienten ein. Im IQWiG-Report wird insbesondere die nach Auffassung des Instituts umfangreichste und methodisch aufwändigste Übersichtsarbeit, der HTA-Bericht des National Institute for Health Research von Ramsay et al. 2015 diskutiert, in dem auch nahezu alle Studien des IQWiG-Reports enthalten sind. Lediglich van Tol-Geerdink 2013⁴¹ ist aufgrund des frühen Recherchedatums noch nicht erfasst. Durch die zusätzliche Berücksichtigung von weiteren Beobachtungsstudien

³⁸ Awad MA, Gaither TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 02.01.2018 [Epub ahead of print].

³⁹ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

⁴⁰ Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.

⁴¹ Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789.

einschließlich retrospektiver Studien sowie weiteren Kontrollinterventionen (zum Beispiel Kryotherapie oder sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie) ist der Studienpool dieses HTA mit insgesamt 40 Studien und 26129 Patienten (zwei RCTs und 38 nicht-randomisierte vergleichende Studien) allerdings deutlich umfangreicher.

Es zeigen sich in den vorgenannten Evidenzsynthesen – ähnlich wie in den IQWiG-Berichten – nach Durchführung einer Brachytherapie weniger Nebenwirkungen (Harninkontinenz, erektile Dysfunktion) als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Miktions- dafür weniger Darmtraktprobleme). Zur Brachytherapie wird weiterhin ausgeführt, dass Lebensqualitätseinbußen hinsichtlich urogenitaler irritativer Symptomatik eher transienter Natur sind; demnach berichteten Brachytherapiepatienten eines RCT⁴² im ersten Jahr negative Folgen auf die Lebensqualität, die im Langzeitverlauf nicht mehr vorhanden waren (Fünf-Jahres-Messung).⁴³ Überdies waren aufgrund der langen Krankheitsverläufe und der relativ geringen Sterblichkeit des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Daten zur Mortalität auch in den identifizierten HTA und Übersichtsarbeiten nur eingeschränkt verfügbar. Auf Limitationen der verwendeten Studiendesigns weisen die Autoren hin.

Das IQWiG hat darüber hinaus verschiedene nationale und internationale Leitlinien identifiziert. Zur interstitiellen LDR-Brachytherapie fanden sich in den aktuellen Leitlinien für die jeweiligen Risikoprofile (niedriges, mittleres / intermediäres und hohes Risikoprofil) zumeist separate Empfehlungen oder Statements.^{44, 45, 46, 47} Hierzu zählen die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Leitlinie vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dem US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in den vorgenannten Leitlinien als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen aufgeführt. Dabei wird die Indikation teils auf Patienten mit einem Prostatavolumen von < 45 oder < 50 ml beziehungsweise

⁴² Giberti 2009

⁴³ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

⁴⁴ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁴⁵ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer: part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.

⁴⁶ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

⁴⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

einem International Prostate Symptom Score von < 12 (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften) eingeschränkt. Anders als die Ergebnisse des IQWiG-Berichts basieren diese Empfehlungen oder Statements überwiegend auf Ergebnissen zum Surrogatendpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben sowie zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen und zu den unerwünschten Therapienebenwirkungen und Komplikationen. Zudem sind als Datenquelle auch retrospektive Beobachtungsstudien herangezogen worden. Dabei weisen mehrere Leitlinien auf den Mangel an Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien hin (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften und NICE).

Somit haben die langjährigen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen zur Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom auch unter Berücksichtigung neuerer Publikationen weiterhin in der Fachwelt Bestand (siehe auch Aussetzungsbeschlüsse von 2009 und 2013).^{48,49,50}

DKG, PatV	GKV-SV, KBV
<p>Zusammenfassend sprechen diverse Institutionen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachwelt auf evidenzbasierter Grundlage anhand der aktuellen Daten explizite Empfehlungen für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Brachytherapie aus – insbesondere auch aufgrund ihres anderen, häufig für den Patienten vorteilhaften Nebenwirkungsprofils. Die unterschiedliche Bewertung im Vergleich zum IQWiG kommt offenbar dadurch zustande, dass die Leitlinien und Fachexperten eine breitere Datenbasis beobachtender Studien und betrachteter Endpunkte einbeziehen, während das IQWiG primär auf RCT und den Endpunkt Mortalität fokussiert und beobachtende Studien nur sehr eingeschränkt berücksichtigt. Wenngleich Restunsicherheiten bei der Behandlungsentscheidung in Ermangelung finaler Belege auf höchstem Evidenzniveau zu antizipieren sind, geben zahlreiche einschlägige Leitlinien, HTA und systematische Reviews durchaus differenzierte und dezidierte Empfehlungen ab, welche auch unter Berücksichtigung</p>	<p>Auf Basis einer eingeschränkten Aussagesicherheit der vorliegenden Datenlage wird die LDR-Brachytherapie als eine Behandlungsoption bei lokal-begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil angesehen.</p>

⁴⁸ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMVV-Brachy_ZD.pdf

⁴⁹ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf

⁵⁰ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMVV-Brachy_ZD.pdf

sichtigung der eingeschränkten Aussagesicherheit der vorliegenden Daten die Brachytherapie als eine maßgebliche Behandlungsalternative vorsehen.	
--	--

2.2.10 Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
<p>Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine Evidenz mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum hinzugekommen. Versuche, weitere randomisiert-kontrollierte Studien durchzuführen, mussten wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen werden. Wenngleich für alle Behandlungsoptionen die Datenlage als Basis für eine informierte Entscheidung durch Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte Restunsicherheiten aufweist, zeigen die vorgenannten Beispiele der abgebrochenen PREFERE, SPIRIT-, START- und SABRE-Studie auch die Schwierigkeiten, weiteren Erkenntniszuwachs aus randomisierten vergleichenden Studien zu generieren. Es erscheint vor dem Hintergrund der abgebrochenen RCTs angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO auch Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die zusammenfassende Bewertung des Nutzens heranzuziehen. Je nach Zielgröße, die zugrunde gelegt wird, basieren die Aussagen auf systematischen Reviews mit Studien unterschiedlicher Evidenzlevel. Zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zur Lebensqualität können Aussagen getroffen werden, die das Evidenzlevel I erreichen (RCT); zur Mortalität basieren die Aussagen auf Evidenzlevel III-IV (beobachtende Studien) und zum Nebenwirkungsprofil auf Evidenzlevel I-IV. Dabei entsprechen die Zuordnungen der Evidenzklassifizierung in § 11 Absatz 4 der VerfO des G-BA.</p>	<p>Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Überzeugung, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, schlechter wissenschaftlich evaluiert ist.</p> <p>Zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen wenige randomisiert-kontrollierten Studien mit Vergleich zur radikalen Prostatektomie und keine Studien im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie oder einer anderen Behandlung als Kontrolle vor. Es erscheint vor dem Hintergrund der abgebrochenen RCTs angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Ausweislich der abgebrochenen RCTs ist auch nicht mit den Mitteln der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Die Bewertung des Nutzens muss somit im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO erfolgen.</p> <p>Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität und krankheitsfreies Überleben lassen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine abschließenden Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen. In den Studien finden sich Anzeichen dafür, dass die perkutane Strahlentherapie</p>

<p>In einarmigen langlaufenden Beobachtungsstudien zeigte sich eine niedrige Mortalität bei Behandlung mit der Brachytherapie. Eine ähnlich niedrige Mortalitätsrate findet sich auch in anderen Studien mit den Behandlungsalternativen Prostatektomie oder perkutane Strahlentherapie. Laut S3-Leitlinie lassen sich PSA-basierte rezidivfreie Überlebensraten erreichen, die mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar sind. Die Auswirkungen auf dieses Morbiditätskriterium sind somit nicht schlechter als bei den Vergleichstherapien. Zudem sind überwiegend geringere Nebenwirkungen hinsichtlich Kontinenz und Sexualfunktion im Vergleich zur Prostatektomie festzustellen. Beim Vergleich mit der perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Harn dafür weniger Darmtraktprobleme). Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise auf einen höheren Schaden im Vergleich zu den Behandlungsalternativen. Dieses andere, häufig für den Patienten vorteilhafte Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie mit Blick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion steht im Mittelpunkt der Betrachtung. Daher empfehlen auch verschiedene einschlägige Leitlinien die interstitielle Brachytherapie bereits seit längerem als eine notwendige primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit einer alternativen Behandlungsoption bei patientenindividuell hochgradig unterschiedlicher Risikoakzeptanz und –präferenz und den Besonderheiten der Erkrankung (niedrige Mortalität, langsames Wachstum des lokal begrenzten Prostatakarzinoms niedriger Risikoklasse und relativ hohes durchschnittliches Erkrankungsalter) hinreichend belegt ist.</p>	<p>die Enddarmfunktion stärker beeinträchtigen könnte als die LDR-Brachytherapie. Im Vergleich zur Prostatektomie beeinträchtigt die LDR-Brachytherapie die Sexualität der Patienten möglicherweise weniger und führt seltener zu Harninkontinenz als die operative Entfernung der Prostata. Als Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie, werden vorrangig obstruktive und irritative Harntrakt-symptomaten aufgeführt. Wie weit diese Unterschiede im Profil der mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Wirkungen zu einer Bewertung beitragen ist in erheblichem Umfang von der individuellen Präferenz der Patienten abhängig. In diesem Entscheidungsprozess muss der Patient also seinen persönliche Anforderung an die Aussagesicherheit zur onkologischen Wirksamkeit gegen die verschiedenen Nebenwirkungsprofile der einzelnen Behandlungsverfahren abwägen.</p> <p>Soweit dem Patienten diese Einschätzung seiner Entscheidungskriterien angesichts der unterschiedlichen Behandlungsoptionen ermöglicht wird, kann die LDR-Brachytherapie eine angemessene Vorgehensweise darstellen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit, die sich nach einer umfassenden patientenbezogenen Nutzen-Schadens-Abwägung auf Basis der vorliegenden Erkenntnislage bezüglich der LDR-Brachytherapie und möglicher Therapiealternativen ergibt, kommt der G-BA in der zusammenfassenden Bewertung zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen zur Anerkennung des Nutzens gegeben sind.</p>
---	--

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie als Monotherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil stellt bei geeigneten Patienten aufgrund der oben dargestellten spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

2.3.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Das Prostatakarzinom ist anhand der aktuellen Zahlen aus dem Jahre 2014 mit 23,0% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und für die Betroffenen häufig mit körperlichen und seelischen Belastungen verbunden. Jährlich erkranken 57.370 Männer in Deutschland neu, und 13.704 Patienten sterben an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 72 Jahren. Bereits 2014 lebten 494.800 Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses in Deutschland.⁵¹

Prostatakrebs löste als Diagnose den bis Mitte der 1990er Jahre in den Erkrankungsdaten führenden Lungenkrebs ab, auch die Raten an Magenkrebs und Darmkrebs hat Prostatakrebs mit der Zeit deutlich überschritten.

Ein Grund für die Entwicklung der Neuerkrankungszahlen ist die steigende Lebenserwartung. Wenngleich die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren im Wesentlichen unbekannt sind, stellt zunehmendes Alter einen wichtigen Risikofaktor dar. Auch familiäre Häufungen und Testosteron spielen eine Rolle, wohingegen ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung das Risiko verringern könnten.⁵²

Angesichts der demografischen Entwicklung, steigender Lebenserwartung und Screening-Möglichkeiten ist auch zukünftig von hohen Zahlen an Neudiagnosen auszugehen.

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
Wenngleich die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms günstig eingeschätzt werden kann, 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 Erkrankung betrifft insbesondere Männer im höheren Lebensalter, so dass verschiedene Aspekte in der patientenbezogenen Entscheidung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie abzuwägen sind. Das Therapieziel bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist kurativ. Die S-3-Leitlinie weist allerdings deutlich darauf hin, dass das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf hat, sodass davon auszugehen ist, dass Männer mit einer

⁵¹ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

⁵² Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

	Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren können. Langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie („Watchful Waiting“) statt kurativer Behandlung soll bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben.
--	---

Die medizinische Problematik ist insgesamt von hoher Relevanz und es besteht daher die medizinische Notwendigkeit einer möglichst effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie.

2.3.2 Spontanverlauf 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. Je nach PSA-Wert und Gleason-Score werden drei Risikogruppen mit verschieden hohem Progressionsrisiko (niedrig, intermediär und hoch) unterschieden, für die unterschiedliche Therapieoptionen infrage kommen. Neben einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention ist auch eine aktive Überwachung (active surveillance) oder ein Abwarten und eine sekundäre symptomorientierte Therapie (watchful waiting, palliative Strategie) als Therapiekonzept akzeptiert.⁵³

Durch Screening-Maßnahmen kann die Diagnose oft bereits in einem früheren Tumorstadium erfolgen (vgl. Kapitel 2.1). Männer, die an Prostatakrebs sterben, sind im Durchschnitt zum Zeitpunkt ihres Todes 79 Jahre alt. Das hohe mediane Diagnosealter von 72 Jahren und die günstigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 91% und relativen 10-Jahres-Überlebensaussichten von 90% (alle Stadien) führen im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen zu einem relativ geringen Anteil krebsbedingter verlorener Lebensjahre. Im Vergleich dazu verursacht beispielsweise Lungenkrebs bei Männern neunmal mehr verlorene Lebensjahre.⁵⁴ So ist die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insgesamt günstig einzuschätzen.

Die Patienten, die mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom (T1-T2, Nx, M0) in die ProtecT-Studie eingeschlossen worden waren, zeigten eine niedrige Prostatakarzinom-spezifische Sterberate nach 10 Jahren: es waren gemäß ITT-Auswertung in der Behandlungsgruppe Aktive Beobachtung vs. Prostatektomie vs. perkutane Strahlentherapie insgesamt 8/545 vs. 5/553 vs. 4/545 Prostatakarzinom-bedingte Sterbefälle aufgetreten.⁵⁵ Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren nicht signifikant. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression. Ca. 55 % der

⁵³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁵⁴https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Thema_des_Monats/Archiv2017/2017_11_Thema_des_Monats_inhalt.html

⁵⁵ Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1415-24.

Patienten im aktiven Beobachtungsarm hatten innerhalb der Beobachtungszeit eine Intervention (radikale Therapie) erhalten. Daher kann abgeleitet werden, dass gute Krankheits-spezifische Überlebensraten in frühen Krankheitsstadien unter klinisch kontrollierten Bedingungen ggf. auch ohne sofortige Lokalthherapie erreicht werden können.

Auch die S3-Leitlinie geht davon aus, dass nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom entwickeln, mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder ihrer Lebensqualität rechnen müssen. Sie diskutiert die Problematik von Übertherapie definierter Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren mit niedrigem Rückfallrisiko.

2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Therapeutische Alternativen der Anwendung einer LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil sind die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie. Bei geeigneten Patienten kann unter bestimmten, kontrollierten Bedingungen auch eine aktive Beobachtung angezeigt sein.⁵⁶ Wenn eine kurativ intendierte Behandlung des Patienten nicht in Frage kommt, kann eine Beobachtungsstrategie, z. B. als „Watchful Waiting“, angewendet werden.

In die Auswahlentscheidung der individuell für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Therapieoption fließen eine ganze Reihe von Faktoren ein. Dazu zählen u. a. Patientenpräferenzen, eine eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten und eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.

Aufgrund von Unsicherheit und Ängsten bei vorhandener Krebserkrankung kann eine abwartende Strategie für den Patienten eine Belastung sein. Dem stehen die Nebenwirkungen bei aktiver Therapie gegenüber.

Aktive Therapieverfahren, für die ein gleichwertiges Behandlungsergebnis wie die radikale Prostatektomie hinsichtlich Kuration angenommen werden kann und die gleichzeitig Vorteile in Bezug auf andere Endpunkte (wie Kontinenz, Sexualefunktion und Enddarmfunktion) zeigen, stellen relevante therapeutische Alternativen bei patientenindividuell hochgradig unterschiedlicher Risikoakzeptanz und –präferenz dar, für die sich damit auch die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie begründet.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden zur Therapieplanung und Aufklärung insbesondere folgende Aussagen getroffen.⁵⁷

- *Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention ein-*

⁵⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁵⁷ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

schließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/ langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. (konsensbasierte Empfehlung)

- *Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+)⁵⁸.*
- *Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgen-deprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:*
 - *Patientenpräferenz;*
 - *eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;*
 - *Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko (Expertenkonsens, Level of Evidence 4).*

Weiterhin werden zur lokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der S3-Leitlinie neben der Active Surveillance fünf Therapieansätze differenziert. Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden auch in Kapitel 2.1 dargestellt. Die S3-Leitlinie trifft u.a. folgende Aussagen bzw. Empfehlungen dazu:

- *Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).*
- *Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence 1+).*

⁵⁸ Evidenzgraduierung nach SIGN: 1++: Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1+: Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1-: Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias); 2++: Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2+: Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2-: Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist; 3: Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien; 4: Expertenmeinung.

Graduierung der Empfehlungen: Empfehlungsgrad A: Starke Empfehlung; Empfehlungsgrad B: Empfehlung; Empfehlungsgrad 0: Empfehlung offen; Statement: Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet; Expertenkonsens: Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

- *Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence für niedriges und mittleres Risiko 1+, für hohes Risiko 2+).*
- *Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil (Statement, Level of Evidence 2+).*
- *Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).*
- *Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 4).*
- *Andere interventionelle Verfahren werden laut S3-Leitlinie entweder nicht empfohlen (alleinige Hyperthermie, Kryotherapie) oder als experimentell eingestuft, so dass sie nur unter kontrollierten prospektiven Studienbedingungen Einsatz finden sollen (HIFU-Ganzdrüsen-Therapie, Fokale Therapien als Behandlung eines Teils der Prostata).*

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6 und cT-Kategorie bis 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie nicht nur in der deutschen S3-Leitlinie sondern auch in diversen internationalen Leitlinien^{59,60,61} als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen empfohlen (siehe auch Kapitel 2.2.9).

2.3.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

In Anbetracht der in Kapitel 2.3.3 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 bis auf die Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach niedrigem, mittlerem und hohem Risiko 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, wobei die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen sind.

Entscheidungsrelevant ist, dass alle in Frage kommenden Therapieverfahren mit einem spezifischen Nebenwirkungspotential verbunden sind, welches in jeweils unterschiedlicher Form

⁵⁹ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.

⁶⁰ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

⁶¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

die krankheitsspezifische Lebensqualität relevant beeinflusst. Hier eine Gewichtung vorzunehmen, kann nur gelingen, wenn man die individuellen Wertvorstellungen und Präferenzen des informierten Patienten bei der Therapiewahl mit einbezieht.

Das spezifische, häufig für den Patienten vorteilhafte Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie mit Blick auf Erhalt von Kontinenz und Sexualfunktion und gegenüber der perkutanen Strahlentherapie mit Blick auf die Darmfunktion lassen sich als relevante Lebensqualitätsaspekte bewerten. Die LDR-Brachytherapie stellt eine primäre Behandlungsoption dar, insbesondere für Patienten, die eine radikale Prostatektomie als zu belastend ablehnen und für die auch eine mehrwöchige perkutane Strahlentherapie nicht in Frage kommt. Gegenüber letzterer können die Einzeitigkeit des Eingriffs bei Abwägung von Vor- und Nachteilen bzgl. des Nebenwirkungsprofils nach umfassender Aufklärung ausschlaggebend für die Entscheidung zur LDR-Brachytherapie sein.

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. Zudem kann die häufig mit ihr verbundene psychische Belastung nicht vollständig außer Acht gelassen werden.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie kann nach Abwägung von Befund, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen eine primäre Therapieoption für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellen. Die LDR-Brachytherapie kann stationär erbracht werden. Die Abwägung, ob eine stationäre Durchführung der LDR-Brachytherapie beispielsweise aufgrund der Notwendigkeit einer postinterventionellen Überwachung und Weiterbehandlung erforderlich 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 und stellt aufgrund der oben dargestellten Besonderheiten eine notwendige Behandlungsalternative dar.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

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.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie keine ausreichenden Daten zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie sprechen.

2.6 Gesamtbewertung

Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine weitere Evidenz anhand von RCT mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum zum Nutzenbeleg der LDR-Brachytherapie erbracht worden oder hinzugekommen.

Die Beispiele der abgebrochenen Studien, u.a. PREFERE, SPIRIT-, SABRE- und START-Studie illustrieren die Schwierigkeiten der Durchführung einer Studie höchster Evidenzstufe, weshalb weiterer Erkenntniszuwachs aus randomisierten vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten, wie u. a. Mortalität, in der vorliegenden Indikation in naher Zukunft nicht erwartbar ist. Es ist auch nicht mit dem Mittel der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Es erscheint vor diesem Hintergrund angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Hierzu hat der G-BA neben dem IQWiG-Bericht (siehe auch Kapitel 2.2.4) weitere Evidenzsynthesen in Form von HTA; SR und Leitlinien, insbesondere auch die deutsche S-3-Leitlinie genutzt (siehe auch Kapitel 2.2.9).

Insgesamt zeigt sich bei diesem Krankheitsbild eine sehr niedrige prostatakarzinomspezifische Mortalität. Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen (siehe auch Kapitel 2.2) und medizinischer Notwendigkeit (siehe auch Kapitel 2.3) lässt sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erreichen, das mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar ist (siehe auch Kapitel 2.2.8, 2.2.9). Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeigt Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion (siehe auch Kapitel 2.2.8, 2.2.9).

In der zusammenfassenden Bewertung erkennt der G-BA den Nutzen der Methode als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen zur sektorspezifischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit kommt der G-BA in seiner Gesamtabwägung zu der Feststellung, dass die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c SGB V erforderlich ist und damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Platzhalter]

4. Bürokratiekostenermittlung

Die Beschlussfassung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist mit einem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verknüpft, welcher Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom regelt und mit dem neue Informationspflichten für die Leistungserbringer verbunden sein werden. Eine Identifika-

tion der Informationspflichten und die Quantifizierung der diesbezüglich entstehenden Bürokratiekosten ist im Rahmen des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Behandlung mit interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorgesehen.

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	17.06.2009	Antrag vom GKV-SV zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c SGB V
G-BA	18.06.2009	Aufforderung an den GKV-SV, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption für Modellvorhaben zu entwickeln, in dessen Rahmen der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gem. § 135 SGB V evaluiert werden soll
Plenum	12.11.2009	Annahme des Antrags gem. § 137c SGB V, Einleitung des Beratungsverfahrens und Beauftragung des UA MB
	08.04.2010	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
UA MB	26.04.2010	Beauftragung des IQWiG, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mittels mit Rapid Report vorzunehmen
UA MB	31.05.2012 und 06.06.2012 und 18./19.07.2012 und 27.07.2012	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie gem. § 137cSGB V abzugeben)
UA MB	28.02.2013	Mündliche Stellungnahmen (Anhörung) u. Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
Plenum	19.12.2013	Beschlussfassung: Aussetzung bis 31.12.2030 + QS-Maßnahmen

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
BMG	27.02.2014	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V: Nicht-Beanstandung
BAnz	19.03.2014	Veröffentlichung der Beschlüsse
	20.03.2014	Inkrafttreten des Aussetzungsbeschlusses u. der Richtlinienänderung
UA MB	24.04.2014	Sachstandsbericht des GKV-SV zur PREFERE-Studie
	01.07.2014	Inkrafttreten der QS-Maßnahmen
UA MB	28.05.2015	Sachstandsbericht des GKV-SV zur PREFERE-Studie
Plenum	18.06.2015	Änderung der QS-Maßnahmen
Plenum	21.09.2017	Wiederaufnahme der Beratungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V und § 137c Absatz 1 SGB V
UA MB	08.02.2018	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report
UA MB	24.01.2019	Auftragungsgemäße Annahme (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerFO
UA MB	13.06.2019	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Patienteninformation gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V.
UA MB	13.02.2020	Auftragungsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichtes (Patienteninformation, Addendum P19-02, Version 1.1)
UA MB	23.04.2020	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
UA MB	TT.MM.JJJJ	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
UA MB	TT.MM.JJJJ	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der XY-Richtlinie: Beschlussfassung
	TT.MM.JJJJ	Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
	TT.MM.JJJJ	ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT.MM.JJJJ	Inkrafttreten

6. Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA zu der Feststellung, dass die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c SGB V erforderlich ist. Sie bleibt damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung und wird in die Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) aufgenommen.

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

17. Beschlussentwurf über die Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL), der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

Stand 23.04.2020

Beschlussentwurf



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vom TT.MM.JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006, S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ B), wie folgt zu ändern:

- I. Der Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird folgende Nummer [Y] angefügt:
 - „[Y]. Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil
(LDR-Brachytherapie mit permanenter Seed-Implantation)
Dieser Beschluss ist verbunden mit dem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V.“

- II. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“ wird Nummer 3 wie folgt gefasst:
 - „3. nicht besetzt.“

- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**18. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der MVV-RL, die in das
Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

Stand 23.04.2020



Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vom TT. Monat 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Medizinischer Hintergrund	4
2.1.1	Diagnostik und Stadieneinteilung.....	5
2.1.2	Behandlung	5
2.1.3	Methode	6
2.2	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	6
2.2.1	Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung.....	6
2.2.2	Die aussetzungsbegründende PREFERE-Studie	8
2.2.3	Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie 10	
2.2.4	IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen.....	11
2.2.5	Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen.....	11
2.2.6	Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens	12
2.2.7	Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.....	12
2.2.8	DKG, KBV, PatV: Weitere patientenrelevante Endpunkte	13
	GKV-SV: PSA zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes.....	13
2.2.9	Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen	16
2.2.10	Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA	19
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	21
2.3.1	Relevanz der medizinischen Problematik	21
2.3.2	Spontanverlauf der Erkrankung	22
2.3.3	Diagnostische oder therapeutische Alternativen	23
2.3.4	Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	25
2.4	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	26
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	26
2.6	Gesamtbewertung	26
3.	Würdigung der Stellungnahmen	27
4.	Bürokratiekostenermittlung	27
5.	Verfahrensablauf	28
6.	Fazit	30

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA geregelt. Mit Schreiben vom 24. April 2002 hat der Verband der Angestellten Krankenkassen e.V (VdAK) die Bewertung der interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie (im Folgenden LDR-Brachytherapie) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V beantragt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2003 den Antrag angenommen und das zugehörige Beratungsverfahren eingeleitet. In seiner Sitzung am 22. Dezember 2004 hat das Plenum die Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V zur Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom veranlasst.

Am 17. Dezember 2009 hat das Plenum beschlossen, das Beratungsverfahren bis zum 3. März 2020 auszusetzen.

Mit Beschluss vom 21. September 2017 wurden die Beratungen zur Bewertung der Methode der LDR- Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wiederaufgenommen. Die Wiederaufnahme der Beratungen bereits vor Ablauf der Fristen erfolgte vor dem Hintergrund der Einstellung der aussetzungsbegründenden PRE-FERE-Studie (Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko) zum 31. Dezember 2016. Dadurch kam es nicht zur Generierung weiterer Erkenntnisse zum Stellenwert der LDR-Brachytherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Per Beschluss vom 8. Februar 2018 erfolgte ein ergänzender Auftrag an das IQWiG in Form eines Rapid Reports die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der LDR-Brachytherapie durchzuführen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse der Abschlussberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) N04-02, N10-01 und N17-04 und die Auswertung der beim G-BA anlässlich der am 12. Februar 2018 im Bundesanzeiger erfolgten erneuten Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

Zudem berücksichtigt die Bewertung Evidenzsynthesen im Kontext von nationalen und internationalen Leitlinien, Health-Technology-Assessment (HTA-Berichten) sowie systematische Reviews (SR), die auch im aktuellen IQWiG-Bericht angeführt werden.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse) des Mannes, die mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23,0 % aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurde im Jahr 2014 in Deutschland bei ca. 57.370 Männern die Diagnose erstmals gestellt.¹ Als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms wird das Alter angesehen.^{2,3} So tritt das Prostatakarzinom mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung, wohingegen es vor dem 45. bis 50. Lebensjahr kaum auftritt.^{4,5}

GKV-SV zusätzlich

Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms weist u. a. darauf hin, dass das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf hat, sodass nur

¹ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

² Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁴ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017.

⁵ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

Männer mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 – 15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren.

2.1.1 Diagnostik und Stadieneinteilung

Anlass zu einer weiterführenden Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist in aller Regel ein mehrfach erhöhter PSA-Wert oder ein verdächtiger rektaler Tastbefund. Die wichtigste Untersuchung zur weiteren Klärung ist die Stanzbiopsie der Prostata, bei der unter bildgebender Kontrolle Gewebezylinder aus der Drüse entnommen werden.

Die Stadieneinteilung soll gemäß aktueller S3-Leitlinie⁶ anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen. Ein lokal begrenztes Prostata-Karzinom liegt vor, wenn der Tumor die Organ kapsel nicht überschritten hat (entspricht Stadien T 1-2 N0 M0). Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man Tumore mit unterschiedlichem Risiko für eine Progression. Anhand von PSA-Wert in ng/ml und Gleason-Score (Ausmaß der Entdifferenzierung der Prostatazellen, reicht von 6-10, wobei 10 dem höchsten Grad der Entdifferenzierung entspricht) werden folgende Risikogruppen unterschieden, z. B. nach d'Amico⁷:

- **niedriges Risiko:** PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
- **intermediäres Risiko:** PSA > 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
- **hohes Risiko:** PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c

Der G-BA bewertet in diesem Verfahren ausschließlich die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko.

2.1.2 Behandlung

Die aktuelle S3- Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie 2018 empfiehlt bei kurativer Intention die radikale Prostatektomie (RP) und die perkutane Strahlentherapie (EBRT) als lokale Therapieoptionen bzw. die Aktive Überwachung für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, unabhängig von dem vorliegenden Tumor-Risikoprofil. Für lokal begrenzte Tumoren mit einem niedrigen Risikoprofil ist gemäß S3-Leitlinie die interstitielle LDR-Brachytherapie als Monotherapie eine weitere primäre Therapieoption. Als Alternative für Patienten, für die möglicherweise eine kurative Therapie nicht in Frage kommt, weist die Leitlinie auf die Möglichkeit von „Watchful Waiting“ hin.⁸

⁶Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁷D'Amico, A.V., et al., Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA, 1998. 280(11): p. 969-974. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749478>

⁸ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019,

2.1.3 Methode

Im Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie wird bei der permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod-125 oder Palladium-103) in das zu bestrahlende Organ in Form reiskorngroßer Körnchen, sogenannter Seeds, eingebracht.⁹ Durch gezielte Verteilung der dauerhaft in der Prostata verbleibenden Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden. Im Hinblick auf das Auftreten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion soll dieses Vorgehen im Vergleich zu einer operativen Behandlung zu weniger Therapienebenwirkungen führen.

2.2 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.2.1 Zusammenfassung der Evidenz vor den Beschlüssen zur Aussetzung¹⁰

Das IQWiG wurde insgesamt dreimal mit der Bewertung der medizinisch-wissenschaftlich publizierten Literatur zur LDR-Brachytherapie beauftragt – im Rahmen der Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c Absatz 1 SGB V, die in 2009 und 2013 die zuvor referenzierten Aussetzungsbeschlüsse zum Ergebnis hatten, sowie im Rahmen der aktuellen Wiederaufnahme der Beratungen nachdem die aussetzungsbe gründende PREFERE-Studie gescheitert war (siehe auch Kapitel 5). Ziel der Beauftragungen war jeweils die vergleichende Nutzenbewertung der permanenten interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der perkutanen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Zuwartens („Active Surveillance“) hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Der erste IQWiG-Abschlussbericht vom März 2007 (N04-02) basiert auf der Auswertung von 11 Studien, keine davon war randomisiert. Er kam in seinem Fazit zu der Feststellung:

„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.

AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁹ Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009; 2009: 327945.

¹⁰ vgl. Tragende Gründe und Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der MVV-RL und eine Änderung der KHMe-RL vom 19. Dezember 2013

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.“

Die im Rahmen der zwischenzeitlich parallel aufgenommenen Bewertung nach § 137c SGB V durchgeführte Update-Recherche des IQWiG (N10-01) mit Veröffentlichung im Januar 2011 lieferte eine randomisierte Studie mit kleiner Fallzahl und 19 zusätzliche nicht randomisierte kontrollierte Studien zur LDR-Brachytherapie. Weiter wurde festgestellt:

„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.“

Bis auf Giberti et al. 2009¹¹ lagen zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine randomisierten kontrollierten Studien mit adäquaten Kontrollbedingungen vor. Die Bewertung des Nutzens musste somit aufgrund der vorhandenen Datenlage unter einer gewissen Unsicherheit stattfinden.

Der G-BA kam zu dem Schluss, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, noch nicht hinreichend wissenschaftlich evaluiert war. Sowohl perkutane Strahlentherapie als auch LDR-Brachytherapie waren bis dahin weniger aussagekräftig gegenüber einer Kontrollbedingung wie der radikalen Prostatektomie (Standard) oder der zunächst abwartenden Beobachtungsstrategie der sog. „Active Surveillance“ bzw. dem „Watchful Waiting“ evaluiert worden. Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifische Mortalität ließen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine eindeutigen Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen.

Der Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 nach § 135 SGB V (Methoden vertragsärztliche Versorgung) zur Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre erfolgte mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom G-BA festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel war die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der randomisierten, kontrollierten Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte erfasst werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. Die Studie war so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für

¹¹ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. World J Urol 2009; 27: 607-612.

den G-BA vorliegen, um dem G-BA eine zusätzliche Entscheidungsgrundlage auf höchstem Evidenzniveau zu beschaffen.¹² Anlage zu den Tragenden Gründen zum Beschluss war ein vom GKV-SV vorgelegtes Studienkonzept zu einer „Präferenzbasierten Studie zur Evaluation der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom“. Anhand dieser Studienkonzeption ging der G-BA zum damaligen Zeitpunkt davon aus, dass im Rahmen einer solchen Studie wissenschaftliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten gewonnen werden könnten, mit deren Hilfe er eine Richtlinienentscheidung mit höherer Ergebnissicherheit werde treffen können.

Dieselbe aussetzungs begründende Studienkonzeption (PREFERE-Studie, siehe auch Kapitel 2.2.2) war dann auch Grundlage des am 19. Dezember 2013 gefassten Aussetzungsbeschlusses nach § 137c Absatz 1 SGB V i.V.m. 2. Kapitel §14 Absatz 1 Verfahrensordnung hinsichtlich der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung. Diese Aussetzung sollte aufgrund der mittlerweile geplanten Studie und ihrer hohen Teilnehmerzahl sowie einer verlängerten Nachbeobachtung bis Ende 2030 erfolgen.¹³

2.2.2 Die aussetzungs begründende PREFERE-Studie

2.2.2.1 Konzept und Design

In der aufgrund der o.g. Aussetzung des Verfahrens geplanten PREFERE-Studie sollten radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie und aktive Überwachung von Patienten mit Prostatakarzinom im deutschen Versorgungskontext miteinander verglichen werden. Vorgesehen war eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 13 Jahren.

Die Rekrutierung der 2013 begonnenen Studie gestaltete sich jedoch schleppend und wurde daher am 5. Dezember 2016 wegen zu niedriger Fallzahl abgebrochen. Die Behandlung und Dokumentation bereits eingeschlossener Patienten soll prüfplangemäß fortgesetzt werden.¹⁴ Bisher wurden keine Ergebnisse publiziert. Dem G-BA liegt ein Ergebnisbericht der PREFERE-Studienleitung vor.

In den methodischen Anforderungen an das Studiendesign hatte der G-BA auch festgelegt, dass die Patientenpräferenzen nach standardisierter Aufklärung über die verschiedenen Therapiealternativen soweit wie möglich im Rahmen der Randomisierung zu berücksichtigen ist. Um die Rekrutierung zu erleichtern, konnten daher Teilnehmer vor der Randomisierung bis zu zwei der vier Therapiestrategien abwählen, die für sie auf keinen Fall in Frage kamen. Sie wurden anschließend hinsichtlich der Behandlung zwischen den von ihnen präferierten Therapieoptionen randomisiert. Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten bei der Randomisierung bestand die Studie also letztendlich aus 11 Teilstudien.

Um die Patienten im Rahmen der PREFERE-Studie zu informieren, wurden Schulungsunterlagen (Patientenbroschüre und Spielfilm-Video) erstellt, die ausgewogene und leitlinienbasierte Informationen über die Erkrankung und die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zur

¹² vgl. Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 zur Aussetzung der Beschlussfassung

¹³ <https://www.g-ba.de/beschluesse/1886/>

¹⁴ <https://www.prefere-zentrale.de/index.php> [abgerufen am 18.02.2019]

Verfügung stellten sowie über die Notwendigkeit der Randomisierung bei Studienteilnahme aufklärten.

2.2.2.2 Ergebnisse der PREFERE-Studie

Der Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6) mit Stand 31.03.2019 zur PREFERE fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen¹⁵:

„[...] Von April 2013 bis Anfang Dezember 2016 stimmten insgesamt 459 Patienten in 69 Prüfpunkten in Deutschland einer Studienteilnahme zu und wurden für eine referenzpathologische Abklärung ausgewählt. 20% (87/444) erfüllten die histologischen Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie nicht. Dieses Ergebnis weist damit auf die grundsätzliche Bedeutung einer Referenzpathologie, insbesondere bei einer abwartenden Strategie, hin. Letztlich konnten 345 Patienten randomisiert werden. 12% (n = 42) ließen sich 4-armig, 17% (n = 59) 3-armig und 71% (n = 244) 2-armig randomisieren.

Aus den parallel erhobenen Screening-Ergebnissen, wonach ein Großteil der Patienten die *radikale Prostatektomie* (RP) bevorzugte und nicht für die Randomisation bereit war, ist die RP bei den randomisierten Patienten unterrepräsentiert. Aus dem Präferenzmuster der gewählten Optionen geht hervor, dass die verbliebenen Patienten die *Active Surveillance* (AS) und die *LDR-Brachytherapie/ permanente-Seed-Implantation* (PSI) bevorzugten.

Die Screening-Ergebnisse belegen weiterhin, dass 80% der ansonsten geeigneten Patienten [...] letztlich keine Teilnahme an der klinischen Studie wünschte bzw. sich selbst für eine der Therapieoptionen entscheiden wollte oder dies getan hatte. Letzteres ist vermutlich unter anderem ein Effekt der sehr gut angenommenen Aufklärungsmaterialien. Viele Männer fühlten sich durch die patientenzentrierte Aufklärung gut informiert über Behandlungsmöglichkeiten und entschieden sich eher für eine dieser Optionen, statt sich randomisieren zu lassen.

Die Qualitätssicherung aller vier Strategien zeigte prinzipiell gute Ergebnisse für die RP und auch für die *perkutane Radiotherapie* (RT), bei der jedoch eine nicht akzeptable Verlängerung der Behandlungszeit bei 28% der Patienten festgestellt wurde. In der PSI-Gruppe ergab sich eine lückenhafte Berichtsqualität, insbesondere war die mangelnde Dokumentation der Postimplantationsdosimetrie auffällig, wenn mehrere Therapieinstitutionen involviert waren und die Zuständigkeit für die CT-Kontrolle sowie deren Durchführung unklar schien. Unter AS zeigten sich deutliche Mängel in der Nachsorge-Adhärenz, vor allem die Re-Biopsie wurde von den Patienten oft abgelehnt.

Aufgrund des Abbruchs der Rekrutierung im Dezember 2016 basieren die hier vorgelegten Ergebnisse auf einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten von 21 Monaten. Hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse (z.B. krankheitsspezifisches Versterben, PSA-Progress) zeigen sich bei den primär kurativen Therapiestrategien bisher keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Auffällig war, dass die AS innerhalb von 24 Monaten wegen Progression

¹⁵ Der Text für diesen Abschnitt wurde aus dem Projekt-Abschlussbericht (Version 2.6, Stand 31.03.2019) übernommen. Sonstige Änderungen/Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

(56/130 Patienten) oder aus anderen Gründen (13/130 Patienten) deutlich häufiger abgebrochen wurde (51%) als in der Literatur berichtet. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Gleason 6 und 7a mit höheren Abbrüchen bei Gleason 7a.

Eine Toxizität Grad 3/4 wurde in allen Armen sehr selten beobachtet. Die allgemeine Lebensqualität (LQ) nahm in den aktiven Therapiearmen während der Therapiephase ab und stieg danach wieder an. Unter AS blieb die Lebensqualität in den ersten Monaten nach Diagnose weitgehend stabil, nahm aber ebenfalls im Zeitverlauf kontinuierlich ab und entspricht nach 2 Jahren etwa der nach primär kurativer Therapie, Männer in der AS-Gruppe berichteten durchgängig niedrigere Nebenwirkungen hinsichtlich körperlicher Einschränkungen, am häufigsten wurden Nebenwirkungen in den beiden Strahlentherapiegruppen berichtet.“

2.2.3 Weitere randomisierte, kontrollierte Studienansätze zur LDR-Brachytherapie

Im Vorfeld der PREFERE-Studie sind schon andere randomisierte Studien abgebrochen worden, die auch im aktuellen IQWiG-Bericht genannt werden. So war zum Beispiel die SPIRIT-Studie („Surgery Versus Internal Radiation in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer“ – Beginn: 2001) als Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und Brachytherapie konzipiert worden. 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.^{16,17}

Beispielhaft sei auch die START-Studie („A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancers“) angeführt. In der 2007 begonnenen START-Studie 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 vorzeitig beendet.¹⁸ Als weiteren Versuch zur Durchführung eines RCT ist die SABRE-Studie zu nennen („Surgery against brachytherapy: a randomised evaluation“). Darin sollten bei 400 Patienten die Brachytherapie mit radikaler Prostatektomie verglichen werden, deren Rekrutierung ab Mai 2009 mit einer Nachbeobachtung bis zu 10 Jahren geplant war. Sie musste ebenfalls vorzeitig abgebrochen werden.^{19,20}

Ungeachtet dessen soll hier aber auch betont werden, dass anhand der ProtecT-Studie (Operation vs. Bestrahlung vs. Active Surveillance) deutlich wird, dass die Möglichkeit eines RCT bei dieser Indikation nicht als grundsätzlich ausgeschlossen anzunehmen ist. Aus den Erfahrungen mittlerweile mehrerer abgebrochener RCT zur LDR-Brachytherapie wurde deutlich,

¹⁶ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00023686>

¹⁷ Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: surgical prostatectomy versus interstitial radiation intervention trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 362-368.

¹⁸ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>

¹⁹ Southampton University Hospitals NHS Trust (UK). SABRE 1: surgery against brachytherapy; a randomised evaluation [online]. In: ISRCTN Registry. 08.02.2016 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN88144169>.

²⁰ University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Implant radiation therapy or surgery in treating patients with prostate cancer: study details [online]. In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01098331> [Zugriff: 24.04.2018]. URL: .

dass mit Blick auf die benötigte Stichprobengröße und Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Mortalität die Generierung weiterer Erkenntnisse zur Brachytherapie auf dem höchsten Evidenzlevel bis auf Weiteres faktisch nicht möglich erscheint.

Nach dem Scheitern der aussetzungs begründenden PREFERE-Studie liegen die erhofften zusätzlichen Erkenntnisse weiterhin nicht vor. Die Bewertung des Nutzens muss daher auf der Grundlage der vorhandenen wissenschaftlichen Daten stattfinden. Daher wurde zunächst das IQWiG mit der Update-Recherche zur Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Brachytherapie beauftragt.

2.2.4 IQWiG-Bewertung nach Wiederaufnahme der Beratungen

In der in 2018 abgeschlossenen Aktualisierungsrecherche (N17-04) durch das IQWiG – dem dritten Bericht/ Rapid Report des IQWiG (siehe auch Kapitel 2.2.1) – konnten zwei weitere verwertbare Studien sowie eine weitere verwertbare Folgepublikation zu einer bereits zuvor eingeschlossenen Studie identifiziert werden. Darin kommt das IQWiG zu folgendem Schluss:

„Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben fanden sich im Vergleich zur vorangegangenen IQWiG-Nutzenbewertung N10-01 keine weiteren Daten. Somit ergab sich in den beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkten weiterhin kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zu allen untersuchten Behandlungsoptionen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien). Dies ist jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen.

Für das krankheitsfreie Überleben lagen weiterhin keine verwertbaren Daten vor und die Ergebnisse zum Surrogat PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erlauben nach wie vor keine belastbare Aussage.

Alle weiteren untersuchten Endpunkte wurden als therapiebedingte Ereignisse eingestuft, aus denen sich isoliert kein Nutzen ergeben kann. Auch in diesem Bereich ergaben sich keine wesentlichen Änderungen gegenüber der vorangegangenen Nutzenbewertung.

Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“

2.2.5 Ergänzende Evidenz nach Wiederaufnahme der Beratungen

Während der Beratungen ist eine randomisierte kontrollierte Studie von Giberti 2017²¹ zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter radikale Prostatektomie (RARP) identifiziert worden, die nicht im IQWiG-Bericht N17-04 abgebildet war. Die RARP wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt, wobei die Prostata – wenn möglich – nervschonend herauspräpariert wird. In der Giberti-Studie (2017) wurden Endpunkte zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zu den Therapienebenwirkungen bei 165 Prostatakrebs-Patienten mit niedrigem Risikoprofil über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Nach zwei Jahren zeigten sich in der Studie bezüglich des Endpunkts PSA-basiertes rezidivfreies Überleben

²¹Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. Can J Urol 2017; 24: 8728-8733.

keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Brachytherapie und der RARP. Hinsichtlich der Therapienebenwirkungen bestätigen die Ergebnisse zur Harninkontinenz (statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie) die Befunde des IQWiG-Berichts N17-04. Bezüglich der Harntraktprobleme wurden signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie gefunden. Die Ergebnisse zu den sexuellen Funktionen zeigten, dass RARP-Patienten eine signifikant verbesserte erektile Funktion berichteten im Vergleich zu Brachytherapie-Patienten. Insgesamt führt diese zusätzliche Studie zu keinen grundsätzlichen Änderungen in der Betrachtung des Stellenwertes der LDR-Brachytherapie. Die RARP ist nicht zentraler Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens.

2.2.6 Auswertung der ersten Einschätzungen im Rahmen der Wiederaufnahme des Verfahrens

Das Bewertungsverfahren zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde vom G-BA am 21. September 2017 nach vorheriger Aussetzung wiederaufgenommen. Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wurde mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas im Rahmen der Wiederaufnahme der Beratungen vor allem Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen und Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit gegeben, sich auf der Grundlage eines Fragebogens zu dem Beratungsthema zu äußern (sogenannte erste Einschätzungen).

Insgesamt zeigen die vom G-BA eingeholten ersten Einschätzungen von medizinischen Experten und Fachgesellschaften eine breite Befürwortung der LDR-Brachytherapie als Behandlungsalternative beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, was mit den im nachfolgenden angeführten nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen korrespondiert. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auch auf das vergleichsweise vorteilhafte Nebenwirkungsprofil mit Blick auf Kontinenz als auch Sexual- und Darmfunktion sowie die international bereits bestehende vielfache Anwendung des Verfahrens mit entsprechenden positiven Erfahrungswerten verwiesen.

2.2.7 Stellenwert des Endpunkts Mortalität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Zu den weiteren Behandlungsmöglichkeiten beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind seit Beginn der Aussetzung des Beratungsverfahrens zur Brachytherapie Erkenntnisse mit hoher Ergebnissicherheit generiert worden. So verglich zum Beispiel eine 2016 publizierte Langzeitstudie die radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung und aktive Überwachung miteinander. Es zeigte sich in dieser in Großbritannien durchgeführten ProtecT-Studie²² nach 10 Jahren eine nur geringe Mortalität am lokal begrenzten Prostatakarzinom – von 1643 randomisierten Patienten starben 169, davon 17 am Prostatakarzinom. Dies war unabhängig davon, ob als Behandlungsoption die radikale Prostatektomie (0,9 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,4 – 2,2), perkutane Bestrahlung (0,7 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,3 – 2,0), oder aktive Überwachung (1,5 Todesfälle/1000 Personenjahre; 95 % KI 0,7 – 3,0) durchgeführt wurde. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression.

²² Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1415-24.

In den systematischen Recherchen des IQWiG konnte keine Studie identifiziert werden, die das Gesamtüberleben oder das krankheitsspezifische Überleben nach Durchführung einer LDR-Brachytherapie berichtete und eine belastbare Aussage zu Effekten der Therapieoptionen zuließ, denn die Recherchen beschränkten sich auf Studien mit einer Vergleichsgruppe. Wenngleich eine solche Studie auf Evidenzlevel III zum Gesamtüberleben und krankheitsspezifischen Überleben im Bericht enthalten ist, unterliegen deren Ergebnisse zur Brachytherapie mit niedrigen Mortalitätsraten nach Einschätzung des IQWiG methodischen Limitationen.²³ Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer nach Behandlung mit LDR-Brachytherapie versterben wie bei der perkutanen Strahlentherapie²⁴ In diversen Beispielen kürzlich publizierter einarmiger Beobachtungsstudien zeigten sich im Langzeitverlauf krankheitsspezifische Mortalitätsraten um 1 Prozent bei Patienten mit niedrigem Risiko, bei denen eine Brachytherapie durchgeführt wurde.^{25,26,27} Ähnliche Mortalitätsraten zeigten sich in der ProtecT-Studie in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Die von der Behandlungsoption unabhängige niedrige Prostatakarzinom-spezifische Mortalitätsrate in den vorgenannten Studien korrespondiert mit der epidemiologischen Datenlage des Robert-Koch Instituts²⁸ (vgl. Kapitel 2.3.2).

2.2.8 DKG, KBV, PatV: Weitere patientenrelevante Endpunkte

GKV-SV: PSA zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes

DKG, KBV, PatV zusätzlich

Die bisherige Fokussierung bei der Bewertung der Brachytherapie auf den Endpunkt Überleben ist angesichts der geringen Mortalität des lokal begrenzten Prostatakarzinoms kritisch zu hinterfragen.

Aufgrund der in der ProtecT-Studie nachgewiesenen niedrigen Mortalität bei verschiedenen Behandlungsformen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms rücken die unerwünschten Wirkungen der primären Therapie in den Vordergrund. Während die krankheitsspezifischen Überlebensraten in der ProtecT-Studie in den Behandlungsgruppen vergleichbar waren (s.o.), zeigten sich in der Analyse patientenberichteter Endpunkte signifikante behandlungsspezifische Unterschiede.

²³ Vgl. Rapid Report N10-01

²⁴ Vgl. IQWiG Bericht P19-02: Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04, Version 1.1

²⁵ Langley S. et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged \leq 60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2018; 121: 38-45

²⁶ Lazarev S. et al. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at > 10 years of follow-up. *BJU Int* 2018; 121: 781-790

²⁷ Morris J. et al. Population-based 10-year oncological outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119: 1537-1546.

²⁸ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

Da die Mortalität insgesamt sehr gering ist, stellt sich die Frage, ob es sich tatsächlich um den entscheidenden Parameter beim lokal begrenzten Prostatakarzinom handelt. Durch die in einigen Gesundheitssystemen verbreitete Verwendung des PSA-Testes zur Früherkennung ist der Anteil der lokal begrenzten Tumoren deutlich gestiegen. Fraglich ist, ob die Anforderungen an die Therapie identisch sind mit denen an die Therapie fortgeschrittener Karzinome, die das Leben des Patienten unmittelbar bedrohen. Bei Tumorerkrankungen mit sehr geringer Mortalität rücken die Auswirkungen auf die Morbidität in den Vordergrund. Die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung ist für den Patienten relevant auch ohne unmittelbar lebensbedrohlich zu sein, denn diese bedeutet weitere Therapie, Nebenwirkungen und menschliches Leid. Auch der Beschluss zur Aussetzung hatte als primären Endpunkt für die durchzuführende Studie eine Kombination aus Tod jeglicher Ursache oder Beginn einer Folgetherapie vorgesehen. Erst im weiteren Verlauf der Studienplanung wurde dieser geändert in einen alleinigen Mortalitätsparameter (Zeit bis zum Versterben am Prostatakarzinom).

Die Krankheitsprogression wird gemäß nationaler S3-Leitlinie klinisch durch wiederholte Kontrollen des PSA-Wertes überwacht.²⁹ Erst bei Anstiegen des PSA-Wertes werden weitere diagnostische und ggf. therapeutische Verfahren durchgeführt. In der einzigen vollständig abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie zur Brachytherapie mit onkologischen Endpunkten, die vom IQWiG identifiziert wurde, zeigten sich vergleichbare 5-Jahresraten zum PSA-basierten krankheitsfreien Überleben nach Brachytherapie und radikaler Prostatektomie.³⁰ In einer vom IQWiG zwar identifizierten, aber wegen der Vergleichsintervention nicht berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich nach 2 Jahren ähnliche Raten zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben der Brachytherapie im Vergleich zur roboterassistierten Prostatektomie.³¹ Auch in den vom IQWiG identifizierten nicht-randomisierten Studien, in denen das krankheitsfreie Überleben anhand des PSA-Wertes unter-

²⁹ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 04.11.2019)

³⁰ Giberti et al. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol* 2009; 27: 607-612.

³¹ Giberti et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017. 24: 8728-8733.

sucht wurde, fanden sich keine klaren Unterschiede nach einer Behandlung mit Brachytherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Prostatektomie oder mit perkutaner Strahlentherapie.^{32,33,34,35,36,37}

Das IQWiG kommt in seinem Bericht zu dem Ergebnis, dass der Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben als ein nicht validiertes Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität für den Vergleich der verschiedenen Behandlungsoptionen einzustufen sei und hat demzufolge keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf einen Vor- oder Nachteil der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen gezogen. Hingegen wird das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in der nationalen und internationalen urologischen Fachwelt als Endpunkt für die Erfassung der Wirksamkeit einer Therapie des Prostatakarzinoms bzw. den Therapieerfolg verwendet (siehe auch Kapitel 2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen). Da die gemäß S3-Leitlinie durchzuführenden weiteren diagnostischen Maßnahmen bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs (Stanzbiopsie und ggf. Knochenszintigraphie vor Durchführung einer Salvagetherapie) durch den PSA-Verlauf beeinflusst werden, invasiv sind und somit den Gesundheitszustand des Patienten unmittelbar beeinflussen, hat der G-BA das PSA-basierte rezidivfreie Überleben in Ermangelung von belastbaren Daten zur Mortalität für die Bewertung

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
herangezogen.	berücksichtigt.

DKG, KBV, PatV zusätzlich

Die Nutzenbewertung allein vom Vorliegen von Erkenntnissen mit hoher Ergebnissicherheit zur Mortalität abhängig zu machen, lässt zudem den Faktor Zeit unberücksichtigt. Denn die unerwünschten Wirkungen der Therapie spürt der Patient unmittelbar nach Durchführung, während das Risiko am Prostatakarzinom zu sterben – wenn überhaupt – erst nach vielen Jahren eintritt.

³² Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000; 57(3): 263–267.

³³ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 1998; 280(11): 969–974.

³⁴ D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C et al. Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2003; 62(6): 1063–1067.

³⁵ Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy >=72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 25–33.

³⁶ Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ et al. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005; 4(1): 34–44.

³⁷ Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 517–522.

In den IQWiG-Berichten finden sich beim Vergleich mit der radikalen Prostatektomie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie bezüglich Harninkontinenz und sexueller Probleme. Beim Vergleich mit der Radiotherapie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Brachytherapie bezüglich urogenitaler Toxizität und Häufigkeit der Katheterisierung, jedoch zugunsten der Brachytherapie bezüglich Darmtraktproblemen. Somit zeigen sich nach Durchführung einer Brachytherapie bei vergleichbaren Auswirkungen auf die Mortalität weniger Nebenwirkungen als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Harn- dafür weniger Darmtraktprobleme). Die vom IQWiG nicht berücksichtigte Studie von Giberti 2017 (Brachytherapie vs. roboterassistierter Prostatektomie) bekräftigt die Ergebnisse zur Harninkontinenz, jedoch sind die Ergebnisse zur Harntraktfunktion und der sexuellen Funktion gegenläufig.

2.2.9 Ergebnisse weiterer Evidenzsynthesen

Die im Rahmen der IQWiG-Literaturrecherche identifizierten aktuellen systematischen Übersichten (SR) und Health-Technology-Assessment-Berichte (HTA) unterscheiden sich vom methodischen Vorgehen des vorliegenden Rapid Reports dahingehend, dass nicht nur RCT und prospektiv-vergleichende Kohortenstudien, sondern auch weitere Beobachtungsstudien verschiedener Evidenzlevel Eingang gefunden haben, also insgesamt eine breitere Evidenzgrundlage berücksichtigt worden ist.^{38,39,40} Im Rahmen der IQWiG-Bewertungen wurde zu diesen systematischen Übersichten Stellung genommen.

Während die Arbeit von Awad et al. 2018 mit 46 eingeschlossenen Publikationen und 16 129 Patienten auf den Vergleich der Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie sowie der Kombinationsbehandlung aus beiden beschränkt ist, umfassen Ramsay et al. 2015 und Lardas et al. 2017 alle Behandlungsoptionen (Active Surveillance, radikale Prostatektomie, Brachytherapie und perkutane Strahlentherapie). Dabei schließt Lardas et al. 2017 drei RCT und 15 nicht-randomisierte vergleichende Studien mit insgesamt 13604 Patienten ein. Im IQWiG-Report wird insbesondere die nach Auffassung des Instituts umfangreichste und methodisch aufwändigste Übersichtsarbeit, der HTA-Bericht des National Institute for Health Research von Ramsay et al. 2015 diskutiert, in dem auch nahezu alle Studien des IQWiG-Reports enthalten sind. Lediglich van Tol-Geerdink 2013⁴¹ ist aufgrund des frühen Recherchedatums noch nicht erfasst. Durch die zusätzliche Berücksichtigung von weiteren Beobachtungsstudien einschließlich retrospektiver Studien sowie weiteren Kontrollinterventionen (zum Beispiel Kryotherapie oder sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie) ist der Studienpool

³⁸ Awad MA, Gaitner TW, Osterberg EC, Murphy GP, Baradaran N, Breyer BN. Prostate cancer radiation and urethral strictures: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 02.01.2018 [Epub ahead of print].

³⁹ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

⁴⁰ Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49): 1-490.

⁴¹ Van Tol-Geerdink JJ, Leer JWH, Van Oort IM, Van Lin EJNT, Weijerman PC, Vergunst H et al. Quality of life after prostate cancer treatments in patients comparable at baseline. *Br J Cancer* 2013; 108(9): 1784-1789.

dieses HTA mit insgesamt 40 Studien und 26129 Patienten (zwei RCTs und 38 nicht-randomisierte vergleichende Studien) allerdings deutlich umfangreicher.

Es zeigen sich in den vorgenannten Evidenzsynthesen – ähnlich wie in den IQWiG-Berichten – nach Durchführung einer Brachytherapie weniger Nebenwirkungen (Harninkontinenz, erektile Dysfunktion) als bei der operativen Therapie. Im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Miktions- dafür weniger Darmtraktprobleme). Zur Brachytherapie wird weiterhin ausgeführt, dass Lebensqualitätseinbußen hinsichtlich urogenitaler irritativer Symptomatik eher transienter Natur sind; demnach berichteten Brachytherapiepatienten eines RCT⁴² im ersten Jahr negative Folgen auf die Lebensqualität, die im Langzeitverlauf nicht mehr vorhanden waren (Fünf-Jahres-Messung).⁴³ Überdies waren aufgrund der langen Krankheitsverläufe und der relativ geringen Sterblichkeit des lokal begrenzten Prostatakarzinoms Daten zur Mortalität auch in den identifizierten HTA und Übersichtsarbeiten nur eingeschränkt verfügbar. Auf Limitationen der verwendeten Studiendesigns weisen die Autoren hin.

Das IQWiG hat darüber hinaus verschiedene nationale und internationale Leitlinien identifiziert. Zur interstitiellen LDR-Brachytherapie fanden sich in den aktuellen Leitlinien für die jeweiligen Risikoprofile (niedriges, mittleres / intermediäres und hohes Risikoprofil) zumeist separate Empfehlungen oder Statements.^{44, 45, 46, 47} Hierzu zählen die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Leitlinie vom britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dem US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) und International Society of Geriatric Oncology (SIOG).

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in den vorgenannten Leitlinien als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen aufgeführt. Dabei wird die Indikation teils auf Patienten mit einem Prostatavolumen von < 45 oder < 50 ml beziehungsweise einem International Prostate Symptom Score von < 12 (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften) eingeschränkt. Anders als die Ergebnisse

⁴² Giberti 2009

⁴³ Lardas M, Liew M, Van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; 72(6): 869-885.

⁴⁴ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁴⁵ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer: part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.

⁴⁶ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

⁴⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

des IQWiG-Berichts basieren diese Empfehlungen oder Statements überwiegend auf Ergebnissen zum Surrogatendpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben sowie zu Symptomen, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen und zu den unerwünschten Therapieebenenwirkungen und Komplikationen. Zudem sind als Datenquelle auch retrospektive Beobachtungsstudien herangezogen worden. Dabei weisen mehrere Leitlinien auf den Mangel an Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien hin (Deutsches Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Europäische Fachgesellschaften und NICE).

Somit haben die langjährigen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen zur Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom auch unter Berücksichtigung neuerer Publikationen weiterhin in der Fachwelt Bestand (siehe auch Aussetzungsbeschlüsse von 2009 und 2013).^{48,49,50}

DKG, PatV	GKV-SV, KBV
<p>Zusammenfassend sprechen diverse Institutionen der medizinisch-wissenschaftlichen Fachwelt auf evidenzbasierter Grundlage anhand der aktuellen Daten explizite Empfehlungen für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Brachytherapie aus – insbesondere auch aufgrund ihres anderen, häufig für den Patienten vorteilhaften Nebenwirkungsprofils. Die unterschiedliche Bewertung im Vergleich zum IQWiG kommt offenbar dadurch zustande, dass die Leitlinien und Fachexperten eine breitere Datenbasis beobachtender Studien und betrachteter Endpunkte einbeziehen, während das IQWiG primär auf RCT und den Endpunkt Mortalität fokussiert und beobachtende Studien nur sehr eingeschränkt berücksichtigt. Wenngleich Restunsicherheiten bei der Behandlungsentscheidung in Ermangelung finaler Belege auf höchstem Evidenzniveau zu antizipieren sind, geben zahlreiche einschlägige Leitlinien, HTA und systematische Reviews durchaus differenzierte und dezidierte Empfehlungen ab, welche auch unter Berücksichtigung der eingeschränkten Aussagesicherheit der vorliegenden Daten die</p>	<p>Auf Basis einer eingeschränkten Aussagesicherheit der vorliegenden Datenlage wird die LDR-Brachytherapie als eine Behandlungsoption bei lokal-begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil angesehen.</p>

⁴⁸ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMVV-Brachy_ZD.pdf

⁴⁹ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf

⁵⁰ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2617/2013-12-19_KHMe-RL_Brachytherapie_ZD.pdf; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMVV-Brachy_ZD.pdf

Brachytherapie als eine maßgebliche Behandlungsalternative vorsehen.	
--	--

2.2.10 Zusammenfassende Bewertung und Abwägung der Ergebnisse zum Nutzen aus Sicht des G-BA

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
<p>Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine Evidenz mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum hinzugekommen. Versuche, weitere randomisiert-kontrollierte Studien durchzuführen, mussten wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen werden. Wenngleich für alle Behandlungsoptionen die Datenlage als Basis für eine informierte Entscheidung durch Patienten und behandelnde Ärztinnen und Ärzte Restunsicherheiten aufweist, zeigen die vorgenannten Beispiele der abgebrochenen PREFERE, SPIRIT-, START- und SABRE-Studie auch die Schwierigkeiten, weiteren Erkenntniszuwachs aus randomisierten vergleichenden Studien zu generieren. Es erscheint vor dem Hintergrund der abgebrochenen RCTs angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerO auch Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die zusammenfassende Bewertung des Nutzens heranzuziehen. Je nach Zielgröße, die zugrunde gelegt wird, basieren die Aussagen auf systematischen Reviews mit Studien unterschiedlicher Evidenzlevel. Zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zur Lebensqualität können Aussagen getroffen werden, die das Evidenzlevel I erreichen (RCT); zur Mortalität basieren die Aussagen auf Evidenzlevel III-IV (beobachtende Studien) und zum Nebenwirkungsprofil auf Evidenzlevel I-IV. Dabei entsprechen die Zuordnungen der Evidenzklassifizierung in § 11 Absatz 4 der VerO des G-BA.</p> <p>In einarmigen langlaufenden Beobachtungsstudien zeigte sich eine niedrige Mortalität bei Behandlung mit der Brachytherapie. Eine</p>	<p>Im Rahmen des Bewertungsprozesses der vorliegenden Evidenzlage kommt der G-BA zu der Überzeugung, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zu den Standardtherapien, insbesondere im Vergleich zur Prostatektomie, schlechter wissenschaftlich evaluiert ist.</p> <p>Zur LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom liegen wenige randomisiert-kontrollierten Studien mit Vergleich zur radikalen Prostatektomie und keine Studien im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie oder einer anderen Behandlung als Kontrolle vor. Es erscheint vor dem Hintergrund der abgebrochenen RCTs angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerO Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Ausweislich der abgebrochenen RCTs ist auch nicht mit den Mitteln der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Die Bewertung des Nutzens muss somit im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerO erfolgen.</p> <p>Im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Mortalität und krankheitsfreies Überleben lassen sich somit zur permanenten LDR-Brachytherapie keine abschließenden Rückschlüsse auf einen Vor- oder Nachteil im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ziehen. In den Studien finden sich Anzeichen dafür, dass die perkutane Strahlentherapie die Enddarmfunktion stärker beeinträchtigen</p>

<p>ähnlich niedrige Mortalitätsrate findet sich auch in anderen Studien mit den Behandlungsalternativen Prostatektomie oder perkutane Strahlentherapie. Laut S3-Leitlinie lassen sich PSA-basierte rezidivfreie Überlebensraten erreichen, die mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar sind. Die Auswirkungen auf dieses Morbiditätskriterium sind somit nicht schlechter als bei den Vergleichstherapien. Zudem sind überwiegend geringere Nebenwirkungen hinsichtlich Kontinenz und Sexualfunktion im Vergleich zur Prostatektomie festzustellen. Beim Vergleich mit der perkutanen Strahlentherapie zeigt sich ein anderes Nebenwirkungsprofil (mehr Harn- dafür weniger Darmtraktprobleme). Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise auf einen höheren Schaden im Vergleich zu den Behandlungsalternativen. Dieses andere, häufig für den Patienten vorteilhafte Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie mit Blick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion steht im Mittelpunkt der Betrachtung. Daher empfohlene auch verschiedene einschlägige Leitlinien die interstitielle Brachytherapie bereits seit längerem als eine notwendige primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit einer alternativen Behandlungsoption bei patientenindividuell hochgradig unterschiedlicher Risikoakzeptanz und -präferenz und den Besonderheiten der Erkrankung (niedrige Mortalität, langsames Wachstum des lokal begrenzten Prostatakarzinoms niedriger Risikoklasse und relativ hohes durchschnittliches Erkrankungsalter) hinreichend belegt ist.</p>	<p>könnte als die LDR-Brachytherapie. Im Vergleich zur Prostatektomie beeinträchtigt die LDR-Brachytherapie die Sexualität der Patienten möglicherweise weniger und führt seltener zu Harninkontinenz als die operative Entfernung der Prostata. Als Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie, werden vorrangig obstruktive und irritative Harntrakt-symptomaten aufgeführt. Wie weit diese Unterschiede im Profil der mit der Behandlung einhergehenden unerwünschten Wirkungen zu einer Bewertung beitragen ist in erheblichem Umfang von der individuellen Präferenz der Patienten abhängig. In diesem Entscheidungsprozess muss der Patient also seinen persönliche Anforderung an die Aussagesicherheit zur onkologischen Wirksamkeit gegen die verschiedenen Nebenwirkungsprofile der einzelnen Behandlungsverfahren abwägen.</p> <p>Soweit dem Patienten diese Einschätzung seiner Entscheidungskriterien angesichts der unterschiedlichen Behandlungsoptionen ermöglicht wird, kann die LDR-Brachytherapie eine angemessene Vorgehensweise darstellen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit, die sich nach einer umfassenden patientenbezogenen Nutzen-Schadens-Abwägung auf Basis der vorliegenden Erkenntnislage bezüglich der LDR-Brachytherapie und möglicher Therapiealternativen ergibt, kommt der G-BA in der zusammenfassenden Bewertung zu dem Ergebnis, dass die Voraussetzungen zur Anerkennung des Nutzens gegeben sind.</p>
--	--

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie als Monotherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil stellt bei geeigneten Patienten aufgrund der oben dargestellten spezifischen Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

2.3.1 Relevanz der medizinischen Problematik

Das Prostatakarzinom ist anhand der aktuellen Zahlen aus dem Jahre 2014 mit 23,0% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und für die Betroffenen häufig mit körperlichen und seelischen Belastungen verbunden. Jährlich erkranken 57.370 Männer in Deutschland neu, und 13.704 Patienten sterben an den Folgen eines Prostatakarzinoms. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 72 Jahren. Bereits 2014 lebten 494.800 Männer mit einer bis zu 10 Jahre zurückliegenden Diagnose eines Prostatakrebses in Deutschland.⁵¹

Prostatakrebs löste als Diagnose den bis Mitte der 1990er Jahre in den Erkrankungsdaten führenden Lungenkrebs ab, auch die Raten an Magenkrebs und Darmkrebs hat Prostatakrebs mit der Zeit deutlich überschritten.

Ein Grund für die Entwicklung der Neuerkrankungszahlen ist die steigende Lebenserwartung. Wenngleich die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren im Wesentlichen unbekannt sind, stellt zunehmendes Alter einen wichtigen Risikofaktor dar. Auch familiäre Häufungen und Testosteron spielen eine Rolle, wohingegen ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung das Risiko verringern könnten.⁵²

Angesichts der demografischen Entwicklung, steigender Lebenserwartung und Screening-Möglichkeiten ist auch zukünftig von hohen Zahlen an Neudiagnosen auszugehen.

DKG, KBV, PatV	GKV-SV
Wenngleich die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms günstig eingeschätzt werden kann, 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 Erkrankung betrifft insbesondere Männer im höheren Lebensalter, so dass verschiedene Aspekte in der patientenbezogenen Entscheidung bezüglich der Wahl der geeigneten Therapie abzuwägen sind. Das Therapieziel bei lokal begrenztem Prostatakarzinom ist kurativ. Die S-3-Leitlinie weist allerdings deutlich darauf hin, dass das Prostatakarzinom unbehandelt meist einen langsamen „natürlichen“ Verlauf hat, sodass davon auszugehen ist, dass Männer mit einer

⁵¹ Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

⁵² Robert Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11th ed. Berlin: RKI; 2017. Internet: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html

	Lebenserwartung von mehr als 10-15 Jahren von einer kurativen Therapie profitieren können. Langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie („Watchful Waiting“) statt kurativer Behandlung soll bei Patienten erörtert werden, die eine mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren haben.
--	---

Die medizinische Problematik ist insgesamt von hoher Relevanz und es besteht daher die medizinische Notwendigkeit einer möglichst effektiven und nebenwirkungsarmen Therapie.

2.3.2 Spontanverlauf 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. Je nach PSA-Wert und Gleason-Score werden drei Risikogruppen mit verschieden hohem Progressionsrisiko (niedrig, intermediär und hoch) unterschieden, für die unterschiedliche Therapieoptionen infrage kommen. Neben einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention ist auch eine aktive Überwachung (active surveillance) oder ein Abwarten und eine sekundäre symptomorientierte Therapie (watchful waiting, palliative Strategie) als Therapiekonzept akzeptiert.⁵³

Durch Screening-Maßnahmen kann die Diagnose oft bereits in einem früheren Tumorstadium erfolgen (vgl. Kapitel 2.1). Männer, die an Prostatakrebs sterben, sind im Durchschnitt zum Zeitpunkt ihres Todes 79 Jahre alt. Das hohe mediane Diagnosealter von 72 Jahren und die günstigen relativen 5-Jahres-Überlebensraten von 91 % und relativen 10-Jahres-Überlebensaussichten von 90 % (alle Stadien) führen im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen zu einem relativ geringen Anteil krebsbedingter verlorener Lebensjahre. Im Vergleich dazu verursacht beispielsweise Lungenkrebs bei Männern neunmal mehr verlorene Lebensjahre.⁵⁴ So ist die Prognose des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insgesamt günstig einzuschätzen.

Die Patienten, die mit einem klinisch lokalisierten Prostatakarzinom (T1-T2, Nx, M0) in die ProtecT-Studie eingeschlossen worden waren, zeigten eine niedrige Prostatakarzinom-spezifische Sterberate nach 10 Jahren: es waren gemäß ITT-Auswertung in der Behandlungsgruppe Aktive Beobachtung vs. Prostatektomie vs. perkutane Strahlentherapie insgesamt 8/545 vs. 5/553 vs. 4/545 Prostatakarzinom-bedingte Sterbefälle aufgetreten.⁵⁵ Die Unterschiede zwischen diesen Gruppen waren nicht signifikant. Allerdings kam es bei aktiver Überwachung häufiger zur Entwicklung von Metastasen und Krankheitsprogression. Ca. 55 % der

⁵³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁵⁴https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Thema_des_Monats/Archiv2017/2017_11_Thema_des_Monats_inhalt.html

⁵⁵ Hamdy FC et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1415-24.

Patienten im aktiven Beobachtungsarm hatten innerhalb der Beobachtungszeit eine Intervention (radikale Therapie) erhalten. Daher kann abgeleitet werden, dass gute Krankheits-spezifische Überlebensraten in frühen Krankheitsstadien unter klinisch kontrollierten Bedingungen ggf. auch ohne sofortige Lokalthherapie erreicht werden können.

Auch die S3-Leitlinie geht davon aus, dass nicht alle Männer, die im Laufe ihres Lebens ein Prostatakarzinom entwickeln, mit einer tumorbedingten Einschränkung ihrer Lebenserwartung oder ihrer Lebensqualität rechnen müssen. Sie diskutiert die Problematik von Übertherapie definierter Therapien in der Gruppe der Patienten mit Tumoren mit niedrigem Rückfallrisiko.

2.3.3 Diagnostische oder therapeutische Alternativen

Therapeutische Alternativen der Anwendung einer LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil sind die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie. Bei geeigneten Patienten kann unter bestimmten, kontrollierten Bedingungen auch eine aktive Beobachtung angezeigt sein.⁵⁶ Wenn eine kurativ intendierte Behandlung des Patienten nicht in Frage kommt, kann eine Beobachtungsstrategie, z. B. als „Watchful Waiting“, angewendet werden.

In die Auswahlentscheidung der individuell für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Therapieoption fließen eine ganze Reihe von Faktoren ein. Dazu zählen u. a. Patientenpräferenzen, eine eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten und eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.

Aufgrund von Unsicherheit und Ängsten bei vorhandener Krebserkrankung kann eine abwartende Strategie für den Patienten eine Belastung sein. Dem stehen die Nebenwirkungen bei aktiver Therapie gegenüber.

Aktive Therapieverfahren, für die ein gleichwertiges Behandlungsergebnis wie die radikale Prostatektomie hinsichtlich Kuration angenommen werden kann und die gleichzeitig Vorteile in Bezug auf andere Endpunkte (wie Kontinenz, Sexualefunktion und Enddarmfunktion) zeigen, stellen relevante therapeutische Alternativen bei patientenindividuell hochgradig unterschiedlicher Risikoakzeptanz und –präferenz dar, für die sich damit auch die medizinische Notwendigkeit der Brachytherapie begründet.

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom werden zur Therapieplanung und Aufklärung insbesondere folgende Aussagen getroffen.⁵⁷

- *Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention ein-*

⁵⁶ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

⁵⁷ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 24.06.2019)

schließlich des Konzepts der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) sowie abwartendes Verhalten/ langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) aufgeklärt werden. (konsensbasierte Empfehlung)

- *Bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Strategie der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) abgewogen werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+)⁵⁸.*
- *Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgen-deprivation sowie medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:*
 - *Patientenpräferenz;*
 - *eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten;*
 - *Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko (Expertenkonsens, Level of Evidence 4).*

Weiterhin werden zur lokalen Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der S3-Leitlinie neben der Active Surveillance fünf Therapieansätze differenziert. Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden auch in Kapitel 2.1 dargestellt. Die S3-Leitlinie trifft u.a. folgende Aussagen bzw. Empfehlungen dazu:

- *Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über Aktive Überwachung (Active Surveillance) informiert werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).*
- *Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence 1+).*

⁵⁸ Evidenzgraduierung nach SIGN: 1++: Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1+: Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias); 1-: Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias); 2++: Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2+: Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist; 2-: Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist; 3: Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien; 4: Expertenmeinung.

Graduierung der Empfehlungen: Empfehlungsgrad A: Starke Empfehlung; Empfehlungsgrad B: Empfehlung; Empfehlungsgrad 0: Empfehlung offen; Statement: Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet; Expertenkonsens: Als Expertenkonsens werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können.

- *Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen (Statement, Level of Evidence für niedriges und mittleres Risiko 1+, für hohes Risiko 2+).*
- *Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil (Statement, Level of Evidence 2+).*
- *Patienten mit Prostatakarzinom sollen über das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung und über Vor- und Nachteile einer Lymphadenektomie aufgeklärt werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4).*
- *Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 4).*
- *Andere interventionelle Verfahren werden laut S3-Leitlinie entweder nicht empfohlen (alleinige Hyperthermie, Kryotherapie) oder als experimentell eingestuft, so dass sie nur unter kontrollierten prospektiven Studienbedingungen Einsatz finden sollen (HIFU-Ganzdrüsen-Therapie, Fokale Therapien als Behandlung eines Teils der Prostata).*

Für Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score 6 und cT-Kategorie bis 2a) wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie nicht nur in der deutschen S3-Leitlinie sondern auch in diversen internationalen Leitlinien^{59,60,61} als eine von mehreren primären Behandlungsoptionen empfohlen (siehe auch Kapitel 2.2.9).

2.3.4 Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

In Anbetracht der in Kapitel 2.3.3 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 bis auf die Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach niedrigem, mittlerem und hohem Risiko 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, wobei die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen sind.

Entscheidungsrelevant ist, dass alle in Frage kommenden Therapieverfahren mit einem spezifischen Nebenwirkungspotential verbunden sind, welches in jeweils unterschiedlicher Form

⁵⁹ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017; 71(4): 618-629.

⁶⁰ National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. 01.2014 [Zugriff: 20.03.2018]. (NICE Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.

⁶¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2018 [online]. 14.02.2018. URL: <https://www.nccn.org>.

die krankheitsspezifische Lebensqualität relevant beeinflusst. Hier eine Gewichtung vorzunehmen, kann nur gelingen, wenn man die individuellen Wertvorstellungen und Präferenzen des informierten Patienten bei der Therapiewahl mit einbezieht.

Das spezifische, häufig für den Patienten vorteilhafte Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie mit Blick auf Erhalt von Kontinenz und Sexualfunktion und gegenüber der perkutanen Strahlentherapie mit Blick auf die Darmfunktion lassen sich als relevante Lebensqualitätsaspekte bewerten. Die LDR-Brachytherapie stellt eine primäre Behandlungsoption dar, insbesondere für Patienten, die eine radikale Prostatektomie als zu belastend ablehnen und für die auch eine mehrwöchige perkutane Strahlentherapie nicht in Frage kommt. Gegenüber letzterer können die Einzeitigkeit des Eingriffs bei Abwägung von Vor- und Nachteilen bzgl. des Nebenwirkungsprofils nach umfassender Aufklärung ausschlaggebend für die Entscheidung zur LDR-Brachytherapie sein.

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. Zudem kann die häufig mit ihr verbundene psychische Belastung nicht vollständig außer Acht gelassen werden.

2.4 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Die LDR-Brachytherapie kann nach Abwägung von Befund, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen eine primäre Therapieoption für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms darstellen. Die interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und ambulant durchführbar. Dabei stellt die interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aufgrund der oben dargestellten Besonderheiten eine notwendige Alternative zum bisherigen Standard dar.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

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.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der LDR-Brachytherapie keine ausreichenden Daten zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA keine Anhaltspunkte, die gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der LDR-Brachytherapie sprechen.

2.6 Gesamtbewertung

Insgesamt ist seit dem Beschluss zur Aussetzung keine weitere Evidenz anhand von RCT mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum zum Nutzenbeleg der LDR-Brachytherapie erbracht worden oder hinzugekommen.

Die Beispiele der abgebrochenen Studien, u.a. PREFERE, SPIRIT-, SABRE- und START-Studie illustrieren die Schwierigkeiten der Durchführung einer Studie höchster Evidenzstufe, weshalb weiterer Erkenntniszuwachs aus randomisierten vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten, wie u. a. Mortalität, in der vorliegenden Indikation in naher Zukunft nicht erwartbar ist. Es ist auch nicht mit dem Mittel der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Es erscheint vor diesem Hintergrund angemessen, im Rahmen eines gründlichen Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Hierzu hat der G-BA neben dem IQWiG-Bericht (siehe auch Kapitel 2.2.4) weitere Evidenzsynthesen in Form von HTA; SR und Leitlinien, insbesondere auch die deutsche S-3-Leitlinie genutzt (siehe auch Kapitel 2.2.9).

Insgesamt zeigt sich bei diesem Krankheitsbild eine sehr niedrige prostatakarzinomspezifische Mortalität. Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen (siehe auch Kapitel 2.2) und medizinischer Notwendigkeit (siehe auch Kapitel 2.3) lässt sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erreichen, das mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar ist (siehe auch Kapitel 2.2.8, 2.2.9). Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeigt Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion (siehe auch Kapitel 2.2.8, 2.2.9).

In der zusammenfassenden Bewertung erkennt der G-BA den Nutzen der Methode als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

In der Gesamtbewertung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gegeben sind.

Der G-BA sieht die gesetzlich vorgegebenen Kriterien als erfüllt an und erkennt die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach § 135 Absatz 1 SGB V an.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheit hat der G-BA Beratungen über eine Richtlinie nach §136 SGB V zur interstitiellen LDR-Brachytherapie aufgenommen, die zeitgleich mit dem Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) und Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) beschlossen wird.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Platzhalter]

4. Bürokratiekostenermittlung

Die Beschlussfassung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist mit einem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verknüpft, welcher Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom regelt und mit dem neue Informationspflichten für die Leistungserbringer verbunden sein werden. Eine Identifikation der Informationspflichten und die Quantifizierung der diesbezüglich entstehenden Bürokratiekosten ist im Rahmen des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die

Behandlung mit interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorgesehen.

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
	24.04.2002	Antrag des VdAK auf Bewertung der Brachytherapie gem. § 135 SGB V
Bundesausschuss Ärzte / Krankenkassen	20.02.2003	Einleitung des Beratungsverfahrens
	07.10.2003	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger
G-BA	22.12.2004	Beauftragung des IQWiG, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Brachytherapie gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V vorzunehmen
	19.03.2007	Veröffentlichung des Abschlussberichts durch das IQWiG
UA Ärztliche Behandlung	21.05.2008	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie gem. § 135 SGB V abzugeben)
	17.06.2009	Antrag vom GKV-SV zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gem. § 137c SGB V
G-BA	18.06.2009	Aufforderung an den GKV-SV, gemeinsam mit dem IQWiG eine Studienkonzeption für Modellvorhaben zu entwickeln, in dessen Rahmen der Nutzen der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gem. § 135 SGB V evaluiert werden soll

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
UA MB	05.11.2009	Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V (Gelegenheit für die Bundesärztekammer, eine Stellungnahme vor der abschließenden Entscheidung des G-BA zur Brachytherapie gem. § 135 SGB V abzugeben)
Plenum	12.11.2009	Annahme des Antrags gem. § 137c SGB V und Beauftragung des UA MB
UA MB	03.12.2009	Abschließende Beratungen zum Antrag gem. § 135 SGB V
G-BA	17.12.2009	Beschlussfassung zum Antrag gem. § 135 SGB V: Aussetzung bis 03.03.2020 (voraus. Verlängerung um 5 Jahre)
	12.02.2010	Prüfung des Beschlusses zum Antrag gem. § 135 SGB V durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	03.03.2010	Veröffentlichung im Bundesanzeiger des Beschlusses zum Antrag gem. § 135 SGB V
	04.03.2010	In-Kraft-Treten des Beschlusses gem. § 135 SGB V
UA MB	26.04.2010	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report
	31.12.2016	Abbruch der PREFERE-Studie
Plenum	21.09.2017	Wiederaufnahme der Beratungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V und § 137c Absatz 1 SGB V
UA MB	08.02.2018	Beauftragung des IQWiG mit Rapid Report
UA MB	24.01.2019	Auftragungsgemäße Annahme (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerFO
UA MB	13.06.2019	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Patienteninformation gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V.
UA MB	13.02.2020	Auftragungsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichtes (Patienteninformation, Addendum P19-02, Version 1.1)
UA MB	23.04.2020	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fach-

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / wichtige Eckdaten
		gesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
UA MB	TT.MM.JJJJ	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
UA MB	TT.MM.JJJJ	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der XY-Richtlinie: Beschlussfassung
	TT.MM.JJJJ	Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
	TT.MM.JJJJ	ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	TT.MM.JJJJ	Inkrafttreten

6. Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V an. In der MVV-RL wird in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aufgenommen.

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

19. Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

Stand 23.04.2020

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vom TT. Monat 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2020 folgende Richtlinie zur Qualitätssicherung bei der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom beschlossen:

I.

„Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

§ 1 Rechtsgrundlage und Gegenstand der Richtlinie

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt diese Richtlinie als eine Maßnahme zur Qualitätssicherung auf der Grundlage von § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V, mit der Mindestanforderungen an die Struktur- und Prozessqualität für die Durchführung der interstitiellen LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil festgelegt werden.

(2) ¹Adressaten der Richtlinie sind nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser sowie an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmende Leistungserbringer. ²Krankenhäuser müssen die Mindestanforderungen am Standort erfüllen. ⁴Es wird die Definition von Krankenhausstandorten gemäß der Vereinbarung nach § 2a Absatz 1 KHG in Verbindung mit dem Standortverzeichnis gemäß § 293 Absatz 6 SGB V zugrunde gelegt.

(3) Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

§ 2 Ziele

Ziele der Richtlinie sind die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen interdisziplinären Versorgung sowie der Sicherheit der Patienten, bei denen eine interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil durchgeführt wird.

§ 3 Methode

Die interstitielle LDR-Brachytherapie ist eine Bestrahlung, bei der umschlossene radioaktive Stoffe (Seeds) transperineal in die Prostata permanent implantiert werden.

GKV-SV zusätzlich
Die Behandlung erfolgt als Monotherapie mit kurativem Behandlungsziel.

§ 4 Indikationsstellung

Voraussetzung für die Durchführung der interstitiellen LDR-Brachytherapie ist das Vorliegen eines lokal begrenzten, stanzbiologisch oder histologisch gesicherten Adenokarzinoms der Prostata mit niedrigem Risikoprofil, definiert als:

PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score = 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.

PatV zusätzlich
(2) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der interstitiellen LDR-Brachytherapie erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch: <ul style="list-style-type: none"> a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie, b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie
(3) Die Besetzung der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 2 kann auch durch Formen von Kooperationen mit externen Ärztinnen und Ärzten sichergestellt werden.
(4) Dem Patienten ist das Ergebnis der interdisziplinären Konferenz mit allen wesentlichen Aspekten zum Abwägungsprozess, zu Risiken, zu Nebenwirkungen und zu erwartenden Folgen darzulegen.

§ 5 Informierte Entscheidung

(1) Aufgrund der mit gewissen Unsicherheiten behafteten Evidenzlage kommt der Informierten Entscheidung des Patienten eine besondere Bedeutung zu. Um dies zu unterstützen hat der G-BA eine Patienteninformation als Anlage zu dieser Richtlinie erstellt.

(2) Der Arzt oder die Ärztin hat sich im Gespräch mit dem Patienten zu vergewissern, dass dieser die Möglichkeit hatte, seine Entscheidung für die LDR-Brachytherapie auf der Grundlage des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu treffen. Dies umfasst auch die Information über die verfügbaren Therapiealternativen zur interstitiellen LDR-Brachytherapie (z.B. radikale Prostatektomie, externe Strahlentherapie oder aktive Überwachung) sowie deren Vor- und Nachteile, insbesondere auch zu möglichen Einschränkungen der Lebensqualität.

KBV, DKG	GKV-SV, PatV
(3) Dem Patienten ist im Zuge des ärztlichen Aufklärungsgesprächs die Patienteninformation nach Anlage I auszuhändigen, sofern er diese nicht bereits erhalten hat.	

§ 6 GKV-SV: Mindestanforderungen an die eingriffsbezogene Qualitätssicherung

KBV, DKG, PatV: § 6 Eingriffsbezogene Qualitätssicherung

(1) Zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie berechtigt sind Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie und Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie. Voraussetzung ist, dass diese über die von der zuständigen Genehmigungsbehörde für die Anwendung der LDR-Brachytherapie zugrunde gelegte erforderliche Fachkunde gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin verfügen.

DKG, KBV	PatV, GKV-SV
	(2) Dem Patienten ist im Zuge des ärztlichen Aufklärungsgesprächs die Patienteninformation nach Anlage I auszuhändigen, sofern er diese nicht bereits erhalten hat.

(3) Der Patient sowie der weiterbehandelnde Arzt oder die weiterbehandelnde Ärztin sind über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle zu informieren.

§ 7 Nachweisverfahren

(1) Die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß § 6 Absatz 1 sind vor erstmaliger Erbringung der von dieser Richtlinie betroffenen Leistung nachzuweisen.

(2) ¹Eine Versorgung von Patienten mit interstitieller LDR-Brachytherapie im Rahmen der Krankenhausbehandlung zulasten der Krankenkassen darf erst erfolgen, wenn der Nachweis nach Absatz 1 erfolgt ist. ²Krankenhäuser erbringen den Nachweis nach Absatz 1 gegenüber

den Landesverbänden der Krankenkassen und gegenüber den Ersatzkassen in dem Bundesland, in dem sich der jeweilige Krankenhausstandort befindet anhand des Vordrucks nach Anlage II. ³Der Nachweis kann schriftlich oder in elektronischer Form unter Verwendung einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur übermittelt werden ⁴Der GKV-Spitzenverband veröffentlicht jeweils zum 1. Januar eines Kalenderjahres ein verbindliches Verzeichnis der Landesverbände der Krankenkassen und der Ersatzkassen auf seiner Internetseite. ⁵Das Verzeichnis enthält die Namen und Adressen der Landesverbände der Krankenkassen und der Ersatzkassen, die zuständigen Abteilungen sowie die entsprechenden E-Mail-Adressen.

GKV-SV zusätzlich	
⁶ Krankenhäuser müssen die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß § 6 Absatz 1 ab dem auf den erstmaligen Nachweis gemäß Satz 1 folgenden Kalenderjahr zudem jährlich zwischen dem 15. November und dem 31. Dezember nachweisen.	
Variante A	Variante B
⁷ Treten nach erfolgtem Nachweis Änderungen in Bezug auf die Erfüllung der Mindestanforderungen nach Absatz 1 ein, die mehr als 48 Stunden andauern, so müssen diese unverzüglich gegenüber den nach Satz 2 zuständigen Stellen angezeigt werden, ebenso wie deren Wiedererfüllung. ⁸ In der Anzeige sind die konkreten nicht erfüllten Mindestanforderungen und der Zeitpunkt des Eintritts der Nichterfüllung bzw. der Wiedererfüllung aufzuführen.	⁷ In der Patientenakte ist anhand des Vordrucks nach Anlage III zu bestätigen, dass alle Mindestanforderungen gemäß § 6 erfüllt sind.

(3) ¹Die Ausführung und Abrechnung der von dieser Richtlinie betroffenen Leistung im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung durch die an der vertragsärztlichen Versorgung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte ist erst nach Erteilung der Genehmigung durch die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung zulässig. ²Die Genehmigung ist zu erteilen, wenn die teilnehmende Ärztin oder der teilnehmende Arzt gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung nachweist, dass die Voraussetzungen nach Absatz 1 im Einzelnen erfüllt werden.

GKV-SV zusätzlich
³ Vertragsärztinnen und -ärzte erbringen den Nachweis nach Absatz 1 im Rahmen des erstmaligen Antrags nach Absatz 3 auf Genehmigung sowie danach jeweils unverzüglich nach Verlängerung der Genehmigung gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. ⁴ Wird eine Anforderung nach Absatz 1 nicht mehr erfüllt, ist die Genehmigung aufzuheben.
(4) Die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß § 6 Absätze 2 und 3 ist anhand des Vordrucks gemäß Anlage III in jedem Behandlungsfall in der Patientenakte zu bestätigen.

§ 8 Konkrete Stellen gemäß § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 QFD-RL

Die Stellen zur Feststellung der Nichteinhaltung der Mindestanforderungen sowie zur Festlegung und Durchsetzung der Folgen der Nichteinhaltung nach § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 der QFD-Richtlinie sind gegenüber Krankenhäusern die Krankenkassen und gegenüber Vertragsärztinnen und Vertragsärzten die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung.

§ 9 Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen

(1) Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen erfolgen in den Krankenhäusern auf Grundlage der Richtlinie zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK-QK-RL) durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung.

GKV-SV, PatV zusätzlich
(2) ¹ Die Kassenärztlichen Vereinigungen überprüfen die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß § 6 der in der vertragsärztlichen Versorgung nach dieser Richtlinie erbrachten Leistungen einschließlich der belegärztlichen Leistungen durch Qualitätsprüfungen im Einzelfall (Stichprobenprüfungen) nach § 135b Absatz 2 SGB V. ² Für die Stichprobenprüfungen gelten der 2. und 4. Abschnitt Qualitätsprüfungs-Richtlinie vertragsärztliche Versorgung (QP-RL) entsprechend. ³ Gegenstand der Stichprobenprüfung ist die Erfüllung jeder Mindestanforderung gemäß Satz 1. ⁴ Das Ergebnis der Stichprobenprüfung teilt die Kassenärztliche Vereinigung der Ärztin oder dem Arzt in einem Bescheid mit.

§ 10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen

GKV-SV, PatV	DKG, KBV
(2) Die Regelungen in § 6 sind Mindestanforderungen.	(1) Die Regelungen in § 6 Absatz 1 sind Mindestanforderungen.

(2) Die Nichterfüllung einer Mindestanforderung führt zu einem Wegfall des Vergütungsanspruchs.

(3) Im Falle der Nichterfüllung einer Mindestanforderung darf keine Versorgung von Patienten mit interstitieller LDR-Brachytherapie zulasten der Krankenkassen zur Anwendung kommen.

§ 11 Veröffentlichung und Transparenz

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
(1) Die Umsetzung dieser Regelungen ist im strukturierten Qualitätsbericht gemäß den Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsbericht der Krankenhäuser auf Grundlage des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V sowie im Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung darzustellen.	(1) Die Umsetzung dieser Regelungen ist im strukturierten Qualitätsbericht gemäß den Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsbericht der Krankenhäuser auf Grundlage des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V darzustellen. (2) Die Kassenärztlichen Vereinigungen übermitteln jedes Jahr im ersten Quartal die folgenden Daten des Vorjahres über die Kassenärztliche Bundesvereinigung an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA): <ul style="list-style-type: none"> – Anzahl der Ärztinnen und Ärzte mit Genehmigung zur Durchführung der LDR-Brachytherapie auf Basis dieser Richtlinie. – Anzahl der erteilten und aufgehobenen Genehmigungen.

	– Die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 9 Absatz 2.
--	--

§ 12 Übergangsregelung

Krankenhäuser die vor Inkrafttreten dieser Richtlinie schon die von dieser Richtlinie betroffene Leistung erbracht haben, müssen den Nachweis nach § 7 Absatz 2 innerhalb eines Monats nach Inkrafttreten dieser Richtlinie erbringen.

Anlage I

Patienteninformation nach § 5 Informierte Entscheidung

[Platzhalter, siehe separate Datei]

Anlage II

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien
der Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung
zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung _____

in _____

(Nummer/Kennzeichen des Standorts gemäß des Standortverzeichnisses nach § 293 Absatz 6 SGB V)

erfüllt im Falle der Leistungserbringung die Voraussetzungen für die Erbringung der LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind im Falle einer Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen gemäß MDK-QK-RL dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) vorzulegen.

Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließt auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

Verfügbarkeit und Qualifikation des ärztlichen Personals

Die personellen Anforderungen gemäß § 6 Abs. 1 werden erfüllt. <i>(„Zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie berechtigt sind Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie und Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie. Voraussetzung ist, dass diese über die von der zuständigen Genehmigungsbehörde für die Anwendung der LDR-Brachytherapie zugrundegelegte erforderliche Fachkunde gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin verfügen.“)</i>	Oja	Onein
---	-----	-------

Unterschriften

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

 Ort Datum Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung

 Ort Datum Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

Anlage III (Position GKV-SV, zusätzlich)

**Nachweisformular zur Abfrage der Qualitätskriterien
zum Beschluss über eine „Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur in-
terstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 136
Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V“**

Zum Verbleib in der Akte des Patienten

Im Fall der Behandlung von _____

(Name des Patienten, Identifikation, z. B. Patientenaufkleber)

erfüllt der Krankenhausstandort/die vertragsärztliche Einrichtung die Voraussetzungen für die

Durchführung der LDR-Brachytherapie am: _____

(Datum des Eingriffs)

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben be-
urteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung
(MDK) vor Ort bzw. der zuständigen kassenärztlichen Vereinigung vorzulegen.

Die Facharztbezeichnung richtet sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundes-
ärztekammer und schließt auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte ein, welche eine entspre-
chende Bezeichnung nach altem Recht führen.

Abschnitt A Mindestanforderungen an die eingriffsbezogene Qualitätssicherung

Anforderungen gemäß § 6 Absatz 1 (Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte)

[nur im Fall von „Variante B“ von Krankenhäusern auszufüllen]

Die Durchführung der LDR-Brachytherapie bei dem Patienten erfolgt durch

- Eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie	Oja	Onein
- diese/dieser verfügt über die von der zuständigen Genehmi- gungsbehörde für die Anwendung der LDR-Brachytherapie zu- grunde gelegte erforderliche Fachkunde gemäß Richtlinie Strah- lenschutz in der Medizin.	Oja	Onein

Anforderungen gemäß § 6 Absätze 2 und 3 (Patienteninformation, Postimplantationskontrolle)

- Der Patient hat im Zuge des ärztlichen Aufklärungsgesprächs oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt die Patienteninformation nach Anlage I erhalten.	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein
- Der Patient sowie der weiterbehandelnde Arzt oder die weiterbehandelnde Ärztin sind bzw. werden über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle informiert.	<input type="radio"/> Ja	<input type="radio"/> Nein

Abschnitt B Unterschrift

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort Datum verantwortliche Ärztin / verantwortlicher Arzt

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

20. Anlage I (Patienteninformation) zum Beschluss über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

Stand 23.04.2020

Brachytherapie bei Niedrig-Risiko-Prostatakrebs: Welche Vor- und Nachteile hat sie?

Bei Ihnen wurde ein Niedrig-Risiko-Prostatakrebs entdeckt. Das bedeutet, dass

- in Ihrer Prostata einzelne Bereiche mit Krebszellen gefunden wurden,
- die Krebszellen aber kaum verändert und wenig aggressiv sind,
- der Krebs auf die Prostata begrenzt ist (er hat keine Lymphknoten befallen und keine Metastasen gebildet).

So beunruhigend die Diagnose ist: Niedrig-Risiko-Prostatakrebs wächst nur sehr langsam, manchmal gar nicht. Die Prognose ist daher sehr gut. Über einen Zeitraum von 10 Jahren stirbt nur 1 von 100 Männern mit Niedrig-Risiko-Prostatakrebs an seinem Tumor. Anders ausgedrückt: 99 von 100 Männern sterben in den darauffolgenden 10 Jahren nicht daran.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, mit Niedrig-Risiko-Prostatakrebs umzugehen. Diese Information soll Ihnen dabei helfen, die Vor- und Nachteile abzuwägen.

ES GIBT FOLGENDE MÖGLICHKEITEN:

- **Brachytherapie (Innere Strahlentherapie):** Der Krebs wird mithilfe von schwach radioaktiven Stiften von innen bestrahlt.
- **Äußere Strahlentherapie:** Der Krebs wird von außen durch die Haut bestrahlt.
- **Entfernung der Prostata (Prostatektomie):** Die Prostata wird samt Krebs operativ entfernt.
- **Aktive Überwachung:** Der Prostatakrebs wird regelmäßig kontrolliert. Nur wenn der Krebs wächst, wird eine Behandlung begonnen.

Für Männer, die älter sind oder schwere Erkrankungen haben und deshalb keine belastenden Behandlungen mehr auf sich nehmen wollen, ist ein „abwartendes Beobachten“ möglich. Hierbei behandelt man nicht den Krebs, sondern nur mögliche Folgebeschwerden. Dann reichen weniger Kontrolluntersuchungen aus.

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Möglichkeiten sind auf den folgenden Seiten dargestellt.

PERSÖNLICHE ENTSCHEIDUNG

Die Alternativen haben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Es gibt daher keine richtige oder falsche Entscheidung. Die Wahl ist vor allem eine Frage der persönlichen Abwägung. So wollen manche Männer möglichst sichergehen, dass der Krebs aus dem Körper entfernt wird, und nehmen dafür Nebenwirkungen wie Erektionsstörungen oder ungewollten Harnverlust in Kauf. Andere wollen solche Nebenwirkungen möglichst vermeiden und sind dafür bereit, regelmäßige und teils aufwendige Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen.

WICHTIG: Sie haben ausreichend Zeit, um in Ruhe abzuwägen. Lassen Sie sich bei Ihrer Entscheidung nicht unter Druck setzen.

Vor- und Nachteile der Brachytherapie im Vergleich zu anderen Möglichkeiten

	Brachytherapie		Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
Was wird gemacht?	<p>Der Krebs wird von innen bestrahlt. Ziel ist, möglichst alle Krebszellen zu zerstören. Dazu werden mit Hohlnadeln etwa reiskorngroße radioaktive Stifte (Seeds) in die Prostata eingebracht.</p> <p>Der Eingriff dauert etwa 2 bis 3 Stunden und wird unter Narkose durchgeführt. Außerdem ist ein Termin zur Planung des Eingriffs und ein weiterer zur Kontrolle erforderlich. Hierzu sind bildgebende Untersuchungen (z. B. Computertomografie) erforderlich.</p>		<p>Der Krebs wird von außen durch die Haut bestrahlt. Ziel ist, möglichst alle Krebszellen zu zerstören.</p> <p>Der Krebs wird über einen Zeitraum von etwa 2 Monaten an 5 Tagen in der Woche bestrahlt. Eine Behandlungssitzung dauert etwa 30 bis 45 Minuten.</p>	<p>Die Prostata wird samt Krebs herausoperiert. Neben der Prostata werden auch die Bläschendrüse und Teile der Samenleiter entfernt.</p> <p>Es ist ein Krankenhausaufenthalt von einigen Tagen nötig. In der Regel dauert es einige Wochen, bis man sich von der Operation erholt hat. Der Eingriff wird unter Narkose durchgeführt.</p>	<p>Der Krebs wird mithilfe von regelmäßigen Bluttests und Gewebeatnahmen (Biopsien) kontrolliert. Falls er wächst, wird er behandelt – entweder mit einer Strahlentherapie oder einer Operation.</p> <p>Die aktive Überwachung berücksichtigt, dass Niedrig-Risiko-Prostatakrebs oft nur sehr langsam oder gar nicht wächst und daher oft nicht behandelt werden muss. Sie kann helfen, unnötige Therapien und ihre Nebenwirkungen zu vermeiden.</p>
Wie viele Männer sterben in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs?	DKG	KBV, PatV, GKV-SV	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.
	Für die Brachytherapie gibt es noch keine Daten aus Studien mit	Für die Brachytherapie gibt es noch keine verlässlichen Daten.			

	Brachytherapie		Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
	<p>höchster Ergebnissicherheit.</p> <p>Fachleute gehen auf Grundlage von Studien-erkenntnissen auch zu weiteren überlebensbezogenen Parametern davon aus, dass ähnlich viele Männer sterben wie bei einer äußeren Strahlentherapie.</p>	<p>Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer sterben wie bei einer äußeren Strahlentherapie.</p>			
Wie viele Männer entwickeln Metastasen?	Wie häufig Männer Metastasen entwickeln, ist nicht bekannt.		3 von 100 Männern entwickeln Metastasen.	2 von 100 Männern entwickeln Metastasen.	6 von 100 Männern entwickeln Metastasen.
Wie oft kommt es zu Beschwerden beim Wasserlassen oder ungewolltem Harnverlust (Harninkontinenz)?	Beim Einsetzen der Seeds können die Harnwege verletzt werden und die Prostata stark anschwellen. Dies kann zu starken Schmerzen beim Wasserlassen		Während der Strahlentherapie und in den ersten Wochen danach können sich Blase und Harnröhre entzünden. Dies kann sich	Während der Operation kann der Harnröhrenmuskel verletzt werden. Dadurch entwickeln 30 von	Während der aktiven Überwachung besteht kein Risiko.

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDEN DOKUMENTATION

	Brachytherapie	Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
	<p>führen. Zudem kann der Harn- drang zunehmen und der Harn- strahl schwächer werden. Manchmal ist vorübergehend ein Blasenkatheter erforderlich, weil der Harn nicht mehr ab- fließt.</p> <p>Beschwerden beim Wasserlas- sen oder Halten des Urins ver- schwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Jahren oder lassen nach.</p>	<p>zum Beispiel durch erhöh- ten Harndrang oder Bren- nen beim Wasserlassen äußern.</p> <p>Es besteht ein geringes Ri- siko für einen ungewollten Harnverlust. Schätzungs- weise 2 von 100 Männern brauchen deswegen lang- fristig Einlagen.</p>	<p>100 Männern eine Harnin- kontinenz. Etwa die Hälfte dieser Männer benötigen deswegen langfristig Einla- gen.</p> <p>Durch die Bildung von Nar- ben am Blasen Hals kann es außerdem zu Proble- men beim Wasserlassen kommen.</p>	<p>Wenn sich ein Mann spä- ter doch operieren oder bestrahlen lässt, kann es zu Harnproblemen kom- men.</p>
Wie oft kommt es zu Darmproblemen oder ungewolltem Stuhlabgang (Stuhlinkontinenz)?	<p>Nach bisherigen Studien scheint die Brachytherapie sel- tener zu Darmproblemen zu führen als eine äußere Strah- lentherapie.</p>	<p>Vor allem während der Strahlentherapie und in den beiden Jahren danach kommt es bei etwa 4 von 100 Männern zu ungewoll- ten Stuhlabgängen.</p> <p>Bis zu 4 von 100 Männern haben langfristig mit flüssi- gem Stuhl zu tun. Es kann auch Blut im Stuhl sein.</p>	<p>Es besteht kein Risiko für Darmprobleme.</p>	<p>Während der aktiven Überwachung besteht kein Risiko.</p> <p>Wenn sich ein Mann spä- ter doch bestrahlen lässt, kann es zu Stuhlproble- men kommen.</p>

	Brachytherapie	Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
Wie oft kommt es zu Erektionsstörungen?	<p>Die Brachytherapie führt selte- ner zu Erektionsstörungen als eine Entfernung der Prostata. Im Vergleich zur äußeren Strah- lentherapie treten Erektionsstö- rungen ähnlich häufig auf.</p>	<p>Bei 35 von 100 Männern führt die Strahlentherapie in den ersten Monaten zu Erektionsstörungen. Bei der Hälfte bleiben die Erektionsstörungen beste- hen.</p>	<p>Bei 45 von 100 Männern führt der Eingriff in den ersten Monaten zu Erekti- onsstörungen. In der Re- gel bleiben die Erektions- störungen bestehen.</p>	<p>Während der aktiven Überwachung besteht kein Risiko.</p> <p>Wenn sich ein Mann spä- ter doch operieren oder bestrahlen lässt, kann es zu Erektionsstörungen kommen.</p>
Was ist noch wichtig?	<p>Die Seeds bleiben in der Pros- tata. Manchmal wandern ein- zelne Seeds in andere Teile des Körpers. Die gesundheitli- chen Risiken davon sind nicht abschließend geklärt.</p> <p>Da es sich um einen Eingriff handelt, besteht ein allgemei- nes Infektions- und Narkoseri- siko.</p>	<p>Die Bestrahlung erhöht langfristig das Risiko, dass sich ein anderer Krebs bil- det. Dieses Risiko ist aber sehr gering.</p>	<p>Nach der Operation benöti- gen die meisten Männer für einige Tage einen Bla- senkatheter.</p> <p>Bei der Operation kann es zu Komplikationen kom- men, wie Blutungen, Infek- tionen, Thrombosen und Wundheilungsstörungen. Außerdem besteht ein all- gemeines Narkoserisiko.</p>	<p>Etwa die Hälfte der Män- ner, die sich für eine aktive Überwachung entschei- den, lässt sich später ope- rieren oder bestrahlen. Manchen werden die re- gelmäßigen Untersuchun- gen zu anstrengend, an- dere belastet der Ge- danke, Krebs im Körper zu haben, zu sehr. Eine Be- handlung kann auch nötig werden, wenn der Krebs später wächst.</p> <p>Die Biopsien können schmerzhaft sein und vo- rübergehend zu Blut im Urin oder der Samenflüs- sigkeit führen. Bei etwa 1</p>

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDEN DOKUMENTATION

	Brachytherapie	Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
				von 100 Gewebeentnahmen kommt es zu Komplikationen wie einer Infektion. Wie oft Biopsien sinnvoll sind, kann man mit der Ärztin oder dem Arzt besprechen.

Haben Sie noch Fragen?

Wenn Sie zur Brachytherapie oder den anderen Möglichkeiten noch Fragen haben, können Sie diese auf den nächsten beiden Seiten notieren.

Offene Fragen		
Brachytherapie		
Äußere Strahlentherapie		
Entfernung der Prostata		
Aktive Überwachung		

Brachytherapie bei Niedrig-Risiko-Prostatakrebs: Welche Vor- und Nachteile hat sie?

Weitergehende Informationen über Niedrig-Risiko-Prostatakrebs finden Sie im Internet u. a. hier:

- Was ist ein Niedrig-Risiko-Prostatakrebs und wie wird er behandelt?
<https://www.gesundheitsinformation.de/nrp>
- Informationen zur Brachytherapie:
www.gesundheitsinformation.de/brachytherapie
- Patientenleitlinie Prostatakrebs:
www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/prostatakrebs
- Örtlich begrenzter Prostatakrebs – Ein Ratgeber für Betroffene vom Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz):
<https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/prostatakrebs-lokal.pdf?m=1573033516&>

Hilfe für das Arztgespräch

Bei der Wahl der Behandlung spielen viele Faktoren eine Rolle, zum Beispiel das Alter, das genaue Krebsstadium, Begleiterkrankungen und die Größe der Prostata. Wenn Sie hierzu noch Fragen haben, können Sie diese mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt klären. Dies gilt auch für alle anderen Dinge, die Sie bewegen oder in Sorge versetzen.

Es kann hilfreich sein, sich für das Gespräch Fragen oder Überlegungen zu notieren und diese Information mitzunehmen. Was ist noch ungeklärt? Was ist mir wichtig? Was beschäftigt mich am meisten? Falls Sie mehr Unterstützung brauchen: Sie können auch eine zweite ärztliche Meinung einholen. Dabei haben Sie die Möglichkeit, sich sowohl urologisch als auch strahlenmedizinisch beraten zu lassen.

Hier finden Sie eine Liste von Fragen, aus denen Sie die auswählen können, die Ihnen wichtig sind:

- www.gesundheitsinformation.de/frageliste

Impressum

Stand TT.MM.2020

21. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung, die in das Stellungsverfahren gegeben wurden

Stand 23.04.2020

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Vom TT. Monat 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zu § 1: Rechtsgrundlage und § 2: Ziele.....	3
2.2	Zu § 3 Methode.....	3
2.3	Zu § 4: Indikationsstellung.....	4
2.4	Zu § 5 Informierte Entscheidung	5
2.5	Zu § 6: (GKV-SV Mindestanforderungen an die) e/Eingriffsbezogene Qualitätssicherung.....	6
2.6	Zu § 7: Nachweisverfahren.....	9
2.7	Zu § 8 Konkrete Stellen gemäß § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 QFD-RL	11
2.8	Zu § 9 Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen.....	11
2.9	Zu § 10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen.....	12
2.10	Zu § 11 Veröffentlichung und Transparenz.....	12
2.11	Zu § 12 Übergangsregelung.....	13
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	13
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
5.	Verfahrensablauf	14
6.	Fazit	14

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches des Sozialgesetzbuches (SGB V) kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die vertragsärztliche Versorgung und für zugelassene Krankenhäuser, grundsätzlich einheitlich für alle Patienten Richtlinien zur Qualitätssicherung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 13 SGB V erlassen. Er kann insbesondere Kriterien für die indikationsbezogene Notwendigkeit und Qualität der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Leistungen bestimmen. Dabei sind auch Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c SGB V 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.

Für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten überprüft der G-BA nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Verfahren zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) geregelt. Der Antrag auf Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde am 24. April 2002 durch den Verband der Angestellten Krankenkassen (VdAK) gestellt und im Plenum am 20. Februar 2003 angenommen. Der Antrag auf Bewertung nach § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde am 17. Juni 2008 durch den GKV-Spitzenverband (GKV-SV) gestellt und am 12. November 2009 durch das Plenum angenommen.

Am 19. Dezember 2013 hat das Plenum beschlossen, beide Beratungsverfahren auszusetzen. Mit Beschluss vom 21. September 2017 wurden die Beratungen zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 und § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wieder aufgenommen.

Im Zuge des wieder aufgenommenen Methodenbewertungsverfahrens zeigte sich eine mit gewissen Unsicherheiten behaftete Evidenzlage. Vor dem Hintergrund mehrerer abgebrochener randomisierter kontrollierter Studien und dem Scheitern der aussetzungsbegründenden PREFERE-Studie ist auch nicht mit dem Mittel der Erprobung davon auszugehen, dass dieses Evidenzniveau in absehbarer Zeit erreichbar ist. Zur Sicherstellung einer informierten individuellen Entscheidung des Patienten und des Behandlungserfolgs wird es vom G-BA als erforderlich angesehen, die Anerkennung/Bestätigung der Methode durch die Festlegung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung mittels der hier gegenständlichen Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zu begleiten. Sie dient auch der im Rahmen des Methodenbewertungsbeschlusses nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V vorgesehenen Festlegung der zur Sicherung einer sachgerechten Anwendung der Methode erforderlichen Anforderungen nach § 135 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V.

Daher hat der G-BA am 15. August 2019 Beratungen über eine Richtlinie nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zur interstitiellen LDR-Brachytherapie aufgenommen, die zeitgleich mit dem Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) und Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) beschlossen wird.

2.1 Zu § 1: Rechtsgrundlage und § 2: Ziele

Die Richtlinie soll der Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen interdisziplinären Versorgung der Patienten dienen. Dafür werden zur Sicherung der Struktur- und Prozessqualität Anforderungen gestellt, die das Ziel haben, Behandlungsrisiken und unerwünschte Behandlungsergebnisse zu minimieren.

Die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Aus diesem Grund wird diese Richtlinie gemäß dem Grundsatz des § 136 Absatz 2 Satz 1 SGB V sektorenübergreifend erlassen.

§ 1 Absatz 3 stellt klar, dass sich die in der Richtlinie aufgeführten Facharztbezeichnungen nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer richten und auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte einschließen, welche entsprechende Bezeichnungen nach altem Recht führen.

Die Richtlinie regelt zusätzlich zu den bestehenden Vorschriften zur Strahlentherapie die Anforderungen an die Qualität für die Erbringung der LDR-Brachytherapie in der angegebenen Indikation.

2.2 Zu § 3 Methode

In Satz 1 erfolgt eine genauere Beschreibung, was unter der Methode LDR-Brachytherapie im Sinne dieser Richtlinie zu verstehen ist.

GKV-SV zusätzlich
Die Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil gemäß dieser Richtlinie wird als Monotherapie eingesetzt. ^{1,2}
Monotherapie bedeutet, dass die LDR-Brachytherapie nicht mit anderen tumorspezifischen Behandlungsmaßnahmen (z. B. einer anderen tumorspezifischen Lokaltherapie oder einer adjuvanten Systemtherapie) kombiniert wird.
Dieser Hinweis dient der Klarstellung, da die LDR-Brachytherapie-Anwendung gemäß dieser Richtlinie nicht Kombinationstherapien (z. B. mit perkutaner Strahlentherapie, hormonablativer Therapie), die in Studien untersucht wurde, und/oder Kombinationstherapien, die z. B. bei Einsatz einer High-dose-rate (HDR)-Brachytherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms zum Tragen kommen können, umfasst.
Das Therapieziel bei Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil ist die Kuration, d. h. es wird die langfristige Heilung der Erkrankung angestrebt.

¹ Institut für Qualität- und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Bericht zum Auftrag N04-02, Version 1.0, 17.02.2007 und zum Auftrag N17-04, Version 1.0, 19.10.2018

² Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; aktualisiert in AWMF-Leitlinie 043/022OL, Version 5.1, Mai 2019

2.3 Zu § 4: Indikationsstellung

Es bedarf einer sorgfältigen Auswahl der Patienten, für die die interstitielle LDR-Brachytherapie im Kontext der verschiedenen Behandlungsalternativen (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, beobachtende Strategien) eine geeignete Therapieoption darstellt.

Es muss mit ausreichender diagnostischer Sicherheit stanziobiotisch oder histologisch nachgewiesen werden, dass ein Adenokarzinom der Prostata mit niedrigem Risikoprofil gemäß d'Amico-Kriterien vorliegt, bevor die Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie in Erwägung gezogen wird.

PatV zusätzlich

Der Spontanverlauf des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist variabel. In Abhängigkeit von Ausdehnung, histologischem Befund und Risikofaktoren kann es zu einem langsam progredienten oder rascher voranschreitenden Verlauf kommen. Je nach PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium werden drei Risikogruppen mit verschieden hohem Progressionsrisiko (niedrig, intermediär und hoch) unterschieden, für die unterschiedliche Behandlungsalternativen infrage kommen. Es werden im Wesentlichen vier Strategien unterschieden: Radikale Prostatektomie – RP, Perkutane Strahlentherapie – RT, Permanente Seed Implantation - PSI (Brachytherapie) und Active Surveillance – AS.

Jede dieser Behandlungsalternativen hat Vor- und Nachteile. Vor allem ist unklar, von welcher der in Frage kommenden Behandlungen Patienten unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen und Komplikationen am meisten profitieren. In die Auswahlentscheidung der individuell für den einzelnen Patienten am besten geeigneten Behandlung fließen eine ganze Reihe von Faktoren ein. Dazu zählen u. a. Patientenpräferenzen, eine eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten und eine Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko.

Absatz 2 sieht daher vor Indikationsstellung zu einem Verfahren der interstitielle LDR-Brachytherapie eine gemeinsame interdisziplinäre Konferenz durch

- a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie,
- b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und
- c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie

vor. Bei dieser sollen die beteiligten Fachärztinnen und Fachärzte prüfen, welche für den einzelnen Patienten die am besten geeignete Behandlung ist.

Grundsätzlich ist es wünschenswert, dass die interdisziplinäre Konferenz in Form einer Präsenzveranstaltung, also in Anwesenheit der Vertreterinnen und Vertreter der erforderlichen Fachdisziplinen durchgeführt wird. Diese Vorgabe schließt jedoch nicht aus, dass die genannten Fachärztinnen oder Fachärzte auch telemedizinisch beispielsweise in Form einer Videokonferenz in die interdisziplinäre Beratung eingebunden werden können.

Absatz 3

Mit diesem Absatz wird klargestellt, dass die Besetzung der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 2 auch durch Formen von Kooperationen mit externen Ärztinnen und Ärzten sichergestellt werden kann.

Absatz 4

Dem Patienten ist das Ergebnis der interdisziplinären Konferenz mit allen wesentlichen Aspekten zum Abwägungsprozess, zu Risiken, zu Nebenwirkungen, zu erwartenden Folgen und den Behandlungsalternativen darzulegen. Hiervon unberührt sind die nach § 630e BGB bestehenden Aufklärungspflichten des Behandelnden. Die Aufklärung soll einer partizipativen Entscheidungsfindung dienen.

Vorschlag GKV-SV zusätzlich:

Der G-BA hat bei seinen Formulierungen der Qualitätssicherungsmaßnahmen darüber hinaus folgende patientenbezogene Kriterien zu Grunde gelegt:

Damit Patienten mit lokal-begrenztem Prostatakarzinom im Stadium cT1c oder cT2a mit PSA \leq 10 ng und Gleason = 6 von der Anwendung einer LDR-Brachytherapie unter kurativer Therapiezielsetzung profitieren könnten, ist eine ausreichende Lebenserwartung der Patienten (mindestens 10 Jahre nach klinischer Abschätzung) vorauszusetzen.³ Für die Durchführung der Operation mit perinealer Seedimplantation in Steinschnittlage ist ein Allgemeinzustand erforderlich, der eine Regional- oder Allgemeinanästhesie zulässt.

Neben dem Allgemeinzustand des Patienten gibt es weitere organbezogene Parameter, die bei der Abschätzung von möglicher Folge- und Nebenwirkungen des Eingriffs berücksichtigt werden sollten:

Der IPSS (International Prostate Symptom Score) misst Beschwerden beim Wasserlassen auf einer Skala von 0-37 Punkten. Ab einer Punktzahl von 20 gelten die Beschwerden als stark beeinträchtigend. Mit dem Ausmaß der präoperativen Beeinträchtigung wächst auch das Risiko von postoperativem Harnverhalt nach Seedimplantation. Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt werden ein initial niedriger IPSS-Score (weniger als 12) sowie der Ausschluss von Restharn empfohlen. Eine große Prostata (> 45-60 cm³) wird mittlerweile nicht mehr als absolute Kontraindikation betrachtet, sondern muss im Zusammenhang mit den funktionellen Parametern betrachtet werden, um das Risiko des akuten postoperativen Harnverhalts abschätzen zu können. Schließlich können auch vorangegangene Eingriffe an der Prostata (z. B. TURP) das Risiko postoperativer Inkontinenz nach LDR-Brachytherapie erhöhen oder auch das wirksame Platzieren der Seeds erschweren oder verhindern.

2.4 Zu § 5 Informierte Entscheidung

§ 5 verdeutlicht, dass der Patient in die Lage versetzt werden soll, vor dem Hintergrund der beschriebenen Evidenzlage seine individuelle Behandlungspräferenz unter höchst unterschiedlichen Optionen zu finden. Dies muss im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung geschehen, bei der die Ärztin oder der Arzt dafür Sorge zu tragen hat, dass dem Patienten die benötigten Informationen in einer ihm verständlichen Form vermittelt werden.

KBV, DKG (Dissens bezüglich Verortung, vgl. GKV-SV, PatV Kapitel 2.5)

Es ist davon auszugehen, dass viele der Patienten bereits eine Vorentscheidung darüber getroffen haben, dass sie eine Brachytherapie erhalten möchten, wenn sie bei dem Adressaten (Leistungserbringer der LDR-Brachytherapie) dieser Richtlinie vorstellig werden.

Die ärztliche Aufklärung über den Eingriff unterliegt bereits rechtlichen Vorgaben, sodass in dieser Hinsicht keine Regelungsnotwendigkeit seitens des G-BA besteht.

Der G-BA sieht es jedoch als zweckmäßig an, den Patienten bei der Therapieentscheidung mit einer schriftlichen Patienteninformation, welche als Anlage I der Richtlinie deren Bestandteil ist, zu unterstützen. Dem G-BA ist bewusst, dass diese dem Patienten idealerweise bereits zum Zeitpunkt der Besprechung des weiteren Vorgehens bei seiner primär behandelnden Ärztin oder seinem primär behandelnden Arzt nach Diagnosestellung vorliegen sollte. Dieser Zeitpunkt kann durch diese Richtlinie allerdings nicht verbindlich adressiert werden. Um sicherzustellen, dass jeder Patient die Möglichkeit hat, die Patienteninformation

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

zu erhalten, wurde daher die Regelung aufgenommen, dass dem Patienten die Patienteninformation im Zuge des Aufklärungsgesprächs auszuhändigen ist, sofern er diese nicht bereits erhalten hat.

Diese Patienteninformation basiert maßgeblich auf der Ausarbeitung „Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04“ des IQWiG. Seitens des G-BA wurden an wenigen Stellen noch Spezifizierungen als notwendig erachtet. Mit Blick auf eine möglichst hohe Kongruenz zum umfänglichen Abwägungs- und Entscheidungsprozess der Methodenbewertung (s. a. Tragende Gründe zu den Beschlussfassungen nach §§ 135 und 137c SGB V zur LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom) wurden Anpassungen in den Erläuterungen zur Sterblichkeit bei der LDR-Brachytherapie mit Hinweis auf Studienerkenntnisse zu weiteren Zielgrößen wie das PSA-basierte, rezidivfreie Überleben vorgenommen. Ferner wurden die Ausführungen zur Postimplantationskontrolle etwas erweitert, um den diesbezüglichen Regelungen im Richtlinienentwurf noch besseren Ausdruck zu verleihen (s. a. weiter unten). Vor dem Hintergrund der mittlerweile verfügbaren Auswahl an hochwertigen Informationsmaterialien zum lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde außerdem die Liste an Beispielen um ein Angebot aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum ergänzt.

Die Postimplantationskontrolle stellt ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung des Eingriffes dar. Diese findet üblicherweise etwa 4 bis 6 Wochen nach dem Eingriff statt, also deutlich abseits des Zeitpunktes der eigentlichen Leistungserbringung der LDR-Brachytherapie. Dazu ist eine bildgebende Untersuchung (z.B. Computertomographie) erforderlich. Die Richtlinie sieht daher vor, dass sowohl der Patient als auch der weiterbehandelnde Arzt (z. B. im Entlassbrief) über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle zu informieren sind.

2.5 Zu § 6: (GKV-SV Mindestanforderungen an die) e/Eingriffsbezogene Qualitätssicherung

DKG, KBV	GKV-SV, PatV
<p>In § 6 werden die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Versorgung festgelegt. Die Regelung unter § 6 Absatz 1 stellt eine Mindestanforderung dar, die von einem an der Versorgung teilnehmenden Leistungserbringer erfüllt werden muss, um die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom durchzuführen.</p>	<p>In § 6 werden die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Versorgung festgelegt. Die Regelungen in § 6 stellen Mindestanforderungen dar, die von einem an der Versorgung teilnehmenden Leistungserbringer erfüllt werden müssen, um die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom durchzuführen.</p>

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.

Die Einbringung der radioaktiven Seeds in die Prostata ist ein einmaliger Eingriff. Auch wenn die Intensität der ionisierenden Strahlung binnen weniger Monate stark nachlässt, verbleiben die Seeds 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.

KBV , GKV-SV, PatV	DKG
<p>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 Expertise erbracht wird, der geeignet ist, die erforderlichen medizinischen und methodisch-technischen Kenntnisse und Fertigkeiten zur Durchführung der LDR-Brachytherapie am Patienten zu gewährleisten. Daher sieht die Richtlinie vor, dass nur Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie oder Fachärzte für Urologie die LDR-Brachytherapie anwenden dürfen. Diese stellen nach Einschätzung des G-BA die am besten geeigneten Fachdisziplinen dar, da beide im Rahmen ihrer Weiterbildung die entsprechende fachliche Expertise zur Behandlung von urologischen Tumoren erworben haben.</p> <p>Zusätzlich ist für die Anwendung der LDR-Brachytherapie eine entsprechende fachliche Befähigung erforderlich, die nach der Strahlenschutzverordnung ohnehin gefordert wird.</p> <p>Sehr häufig erfolgt die Durchführung der LDR-Brachytherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms in enger Zusammenarbeit von Vertreterinnen oder Vertretern beider Fachdisziplinen.</p>	<p>Vor diesem Hintergrund sieht die Richtlinie vor, dass nur Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie die LDR-Brachytherapie anwenden dürfen. Diese stellen nach Einschätzung des G-BA aufgrund ihrer maßgeblichen fachlichen Ausrichtung weiterhin die am besten geeigneten Fachdisziplinen dafür dar. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der LDR-Brachytherapie um ein Verfahren handelt, bei dem Strahlung zur Anwendung kommt, existieren daneben bereits sehr umfangreiche und detaillierte strahlenschutzrechtliche Vorschriften verbunden mit behördlichen Genehmigungsverfahren auf Länderebene. Zu den strahlenschutzrechtlichen Vorgaben zählt auch die Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin, in der sich neben zahlreichen anderen Vorgaben auch Regelungen über die erforderliche Fachkunde befinden, über die Anwenderinnen und Anwender von strahlentherapeutischen Verfahren verfügen müssen.</p> <p>In dieser Hinsicht stellen strahlentherapeutische Behandlungsmethoden im Vergleich zu vielen anderen Behandlungsmethoden ohne Anwendung von Strahlung einen Sonderfall dar. Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA für seine Richtlinie neben der Beschränkung auf die beiden o. g. Facharztgruppen keine Notwendigkeit, spezifizierende personelle Anforderungen zu regeln.</p>

GKV-SV, PatV (Dissens bezüglich Verortung, vgl. KBV, DKG Kapitel 2.4)
<p>Es ist davon auszugehen, dass viele der Patienten bereits eine Vorentscheidung darüber getroffen haben, dass sie eine Brachytherapie erhalten möchten, wenn sie bei dem Adressaten (Leistungserbringer der LDR-Brachytherapie) dieser Richtlinie vorstellig werden.</p> <p>Die ärztliche Aufklärung über den Eingriff unterliegt bereits rechtlichen Vorgaben, sodass in dieser Hinsicht keine Regelungsnotwendigkeit seitens des G-BA besteht.</p> <p>Der G-BA sieht es jedoch als zweckmäßig an, den Patienten bei der Therapieentscheidung mit einer schriftlichen Patienteninformation, welche als Anlage I der Richtlinie deren Bestandteil ist, zu unterstützen. Dem G-BA ist bewusst, dass diese dem Patienten idealerweise bereits zum Zeitpunkt der Besprechung des weiteren Vorgehens bei seiner primär behandelnden Ärztin oder seinem primär behandelnden Arzt nach Diagnosestellung vorliegen sollte. Dieser Zeitpunkt kann durch diese Richtlinie allerdings nicht verbindlich adressiert werden. Um sicherzustellen, dass jeder Patient die Möglichkeit hat, die Patienteninformation</p>

zu erhalten, wurde daher die Regelung aufgenommen, dass dem Patienten die Patienteninformation im Zuge des Aufklärungsgesprächs auszuhändigen ist, sofern er diese nicht bereits erhalten hat.

Diese Patienteninformation basiert maßgeblich auf der Ausarbeitung „Patienteninformation zur interstitiellen Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Addendum zum Auftrag N17-04“ des IQWiG. Seitens des G-BA wurden an wenigen Stellen noch Spezifizierungen als notwendig erachtet. Mit Blick auf eine möglichst hohe Kongruenz zum umfänglichen Abwägungs- und Entscheidungsprozess der Methodenbewertung (s. a. Tragende Gründe zu den Beschlussfassungen nach §§ 135 und 137c SGB V zur LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom) wurden Anpassungen in den Erläuterungen zur Sterblichkeit bei der LDR-Brachytherapie mit Hinweis auf Studienerkenntnisse zu weiteren Zielgrößen wie das PSA-basierte, rezidivfreie Überleben vorgenommen. Ferner wurden die Ausführungen zur Postimplantationskontrolle etwas erweitert, um den diesbezüglichen Regelungen im Richtlinienentwurf noch besseren Ausdruck zu verleihen (s. a. weiter unten). Vor dem Hintergrund der mittlerweile verfügbaren Auswahl an hochwertigen Informationsmaterialien zum lokal begrenzten Prostatakarzinom wurde außerdem die Liste an Beispielen um ein Angebot aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum ergänzt.

Die Postimplantationskontrolle stellt ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung des Eingriffes dar. Diese findet üblicherweise etwa 4 bis 6 Wochen nach dem Eingriff statt, also deutlich abseits des Zeitpunktes der eigentlichen Leistungserbringung der LDR-Brachytherapie. Dazu ist eine bildgebende Untersuchung (z.B. Computertomographie) erforderlich. Die Richtlinie sieht daher vor, dass sowohl der Patient als auch der weiterbehandelnde Arzt (z. B. im Entlassbrief) über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle zu informieren sind.

2.6 Zu § 7: Nachweisverfahren

Absatz 1 legt zur einheitlichen Gewährleistung der erforderlichen Qualitätsstandards fest, dass die in § 1 Absatz 2 genannten Leistungserbringer die LDR-Brachytherapie nur dann zu Lasten der Krankenkassen erbringen dürfen, wenn Sie zuvor nachgewiesen haben, dass sie die Mindestanforderungen gemäß § 6 Absatz 1 erfüllen.

Absatz 2 legt fest, dass der Nachweis durch die Krankenhäuser nach Absatz 1 gegenüber den für den jeweiligen Krankenhausstandort zuständigen Landesverbänden der Krankenkassen und gegenüber den Ersatzkassen zu erbringen ist. Hierzu ist der Vordruck in Anlage II der QS-RL LDR-Brachytherapie zu verwenden. Der Nachweis gilt mit der Übermittlung (Übermittlungsnachweis/Versandbestätigung erforderlich) als erbracht. Die zur Übermittlung erforderlichen Kontaktdaten werden zum 1. Januar eines Kalenderjahres auf den Internetseiten des GKV-Spitzenverbandes veröffentlicht. Der Nachweis kann schriftlich oder in elektronischer Form unter Verwendung einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur gemäß Art. 26 VO (EU) 910/2014 erfolgen.

GKV-SV	
Krankenhäuser müssen nach Absatz 2 Satz 6 die Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß Absatz 1 ab dem auf den erstmaligen Nachweis gemäß Satz 1 folgenden Jahr zudem jährlich zwischen dem 15. November und dem 31. Dezember erneut nachweisen. Damit hat das Krankenhaus basierend auf diesem strukturierter Verfahren explizit zu prüfen, ob die Anforderungen weiterhin erfüllt werden und dies dann gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen zu bestätigen. Krankenkassen sind ferner darauf angewiesen, Versicherten auf Anfrage diejenigen Krankenhäuser nennen zu können, die zum jeweiligen Zeitpunkt berechtigt sind, die LDR-Brachytherapie zulasten der GKV durchzuführen. Insofern ist es notwendig, dass durch die jährlichen Abfragen die Informationen hierzu aktuell gehalten werden.	
GKV-SV zusätzlich Variante A	GKV-SV zusätzlich Variante B
<p>Vom Tag der Erstmeldung an gilt dann die Pflicht, jede danach eintretende Nichterfüllung einer Mindestanforderung, die länger als 48 Stunden andauert, den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen unverzüglich zu melden. Dies kann schriftlich oder in elektronischer Form unter Verwendung einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur erfolgen. Ebenso ist deren Wiedererfüllung zu melden. Dabei sind die konkreten nicht erfüllten Mindestanforderungen und der Zeitpunkt des Eintritts der Nichterfüllung bzw. der Wiedererfüllung im Einzelnen aufzuführen.</p> <p>Eine quartalsweise, retrospektive Übermittlung von Meldungen über Tage der Nichterfüllung kann dazu führen, dass Krankenhäuser nicht täglich prüfen und auch keine solchen Prüfprozesse entwickeln, ob sie die Mindestanforderungen erfüllen oder nicht. Gerade um den Patientenschutz zu gewährleisten, der es nach den Zielen dieser Richtlinie verhindern soll, dass Patienten in Krankenhäusern versorgt werden, welche die</p>	<p>Ein wesentliches Ziel der formulierten Mindestanforderungen ist der Schutz der Patienten bei der Durchführung eines Eingriffs. Aus diesem Grund ist auch in § 10 Absatz 3 formuliert, dass im Falle der Nichterfüllung keine Versorgung mit LDR-Brachytherapie erfolgen darf. Ob die Anforderungen erfüllt sind, muss demzufolge vor dem Eingriff festgestellt werden. Die verantwortlichen Ärztinnen bzw. Ärzte müssen sich also vergewissern, dass die strukturbezogenen Voraussetzungen (also die fachliche Qualifikation) sowie die Patienteninformation gegeben sind. Dazu dient die Checkliste gemäß Anlage III, die in der Patientenakte verbleibt.</p> <p>Die durch die Richtlinie vorgegebenen patientenindividuellen Voraussetzungen (korrekte Diagnose) sind darüber hinaus in üblicher Weise in der Patientenakte bzw. dem Operationsbericht zu dokumentieren.</p> <p>Eine Alternative zum Checklistenverfahren für die Kliniken böte ein Meldeverfahren, wie es in anderen Richtlinien des G-BA, z. B. zur</p>

<p>Mindestanforderungen nicht erfüllen, ist es notwendig, dass die Krankenhäuser täglich, analog einer „OP-Checkliste“, im Blick haben (und dies auch dokumentieren), dass sie die Mindestanforderungen erfüllen. Dies kann dann im Rahmen dieses Prozesses auch an die Krankenkassen gemeldet werden, wenn ein Zeitraum von 48 Stunden überschritten wird. Ein nachträgliches Zusammentragen und Übermitteln dieser Informationen kann die interne Entwicklung dieser Prüfprozesse beeinträchtigen, die Validität der Angaben verschlechtern.</p> <p>Die durch die Richtlinie vorgegebenen patientenindividuellen Voraussetzungen (korrekte Diagnose und Vorbehandlung) sowie die Mindestanforderungen an die Planung und Durchführung des Eingriffs selbst sind darüber hinaus in üblicher Weise in der Patientenakte bzw. dem Operationsbericht zu dokumentieren.</p> <p>Eine Alternative zum vorgenannten Verfahren böte die jeweils eingriffsbezogene Überprüfung der Mindestanforderungen und Vergewisserung auf Basis einer Checkliste. Insbesondere im Fall nur selten durchgeführter, elektiver Eingriffe könnte dies sinnvoller sein. Allerdings dürfte im Fall der LDR-Brachytherapie in vielen Einrichtungen mit täglich mehrfacher Durchführung zu rechnen sein, so dass einzelfallbezogene Checklisten unverhältnismäßige Aufwände generieren würden.</p>	<p>Versorgung der hüftgelenknahen Femurfraktur, vorgesehen ist. Hier hat ein teilnehmendes Krankenhaus innerhalb von 48 Stunden zu melden, wenn die Erfüllung einer Mindestanforderung nicht mehr gegeben ist. Allerdings ist auch hierbei davon auszugehen, dass die Vergewisserung nur anhand einer internen, täglich auszufüllenden Checklisten erfolgen kann. Demselben Prinzip folgend müssten sich auch Vertragsärztinnen und –ärzte unverzüglich bei der zuständigen KV melden, sobald sie eine der Mindestanforderungen nicht mehr erfüllen.</p> <p>Da es sich bei der LDR-Brachytherapie, im Gegensatz vom Vorgenannten, um einen elektiven Eingriff handelt, der möglicherweise in einem Krankenhaus nicht häufig durchgeführt wird, scheint die fallbezogene Überprüfung angemessen.</p> <p>Sollte es nach Ablauf der befristeten Einführung zu einer Verstetigung der Versorgung mit hohen Fallzahlen kommen, ggf. verknüpft mit Strukturabfragen zur Übermittlung an den G-BA, so könnte auch das in der Richtlinie zur Femurfraktur beschriebene unverzügliche Meldeverfahren zur Anwendung kommen.</p>
---	---

Absatz 3 Satz 1 regelt, dass die Leistungserbringung durch Vertragsärztinnen und Vertragsärzte zu Lasten der Krankenkassen erst nach einer Genehmigung der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung zulässig ist. Hierzu ist die Erfüllung der in Absatz 1 genannten Mindestanforderungen gegenüber der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung nachzuweisen. Art und Umfang der erforderlichen Nachweise, mit denen die Erfüllung der Mindestvoraussetzungen nach Absatz 1 belegt werden kann, sind durch die Kassenärztlichen Vereinigungen zu bestimmen.

<p>GKV-SV</p> <p>Vertragsärztinnen und Vertragsärzte müssen nach Absatz 3 Satz 3 jeweils unverzüglich nach Verlängerung der Genehmigung gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin den Nachweis gemäß Satz 1 erneut erbringen. Damit hat die Vertragsärztin oder der Vertragsarzt basierend auf diesem strukturierten Verfahren explizit zu prüfen, ob die Anforderungen gemäß der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin weiterhin erfüllt werden und dies dann gegenüber der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung zu bestätigen. Krankenkassen und Kassenärztliche Vereinigungen sind ferner darauf angewiesen, Versicherten auf Anfrage diejenigen Vertragsärztinnen und Vertragsärzte nennen zu können, die zum jeweiligen Zeitpunkt berechtigt sind, die LDR-Brachytherapie zulasten der GKV durchzuführen. Inso-</p>

fern ist es notwendig, dass durch den erneuten Nachweis der Verlängerung der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung die Informationen hierzu aktuell gehalten werden. Wird eine Anforderung nach Absatz 1 nicht mehr erfüllt, ist die Genehmigung aufzuheben.

GKV-SV

Absatz 4 regelt, dass aus der Patientenakte klar hervorgehen muss, dass der Patient die Patienteninformation gemäß Anlage I erhalten hat. Dies muss spätestens im Zuge des ärztlichen Aufklärungsgesprächs erfolgt sein. Darüber hinaus muss anhand der Patientenakte nachvollziehbar sein, dass der Patient darüber informiert wurde, dass eine Kontrolluntersuchung anhand eines Postimplantations-CTs erfolgen soll. Ebenfalls ist durch geeignete Nachweise („Entlassbrief“) zu dokumentieren, dass der weiterbehandelnde Arzt/die weiterbehandelnde Ärztin über diese Notwendigkeit informiert wurde. Hierzu dient der Vordruck gemäß Anlage III, (der im Fall von Variante B im Krankenhaus gleichzeitig zur Dokumentation des Vorliegens der Strukturvoraussetzungen dient.)

2.7 Zu § 8 Konkrete Stellen gemäß § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 QFD-RL

Als Stellen zur Feststellung der Nichteinhaltung der Mindestanforderungen sowie zur Festlegung und Durchsetzung der Folgen der Nichteinhaltung nach § 2 Absatz 3 Nummer 4 und § 6 Absatz 3 der QFD-Richtlinie werden gegenüber Krankenhäusern die Krankenkassen und gegenüber Vertragsärztinnen und Vertragsärzten die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung festgelegt.

2.8 Zu § 9 Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen

Zu Absatz 1:

Die Kontrollen zur Einhaltung der Mindestanforderungen in den Krankenhäusern erfolgen durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung und richten sich nach der Richtlinie zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK-QK-RL).

Zu Absatz 2:

GKV-SV, PatV

Die Überprüfung der Einhaltung der Mindestanforderungen gemäß § 6 in der vertragsärztlichen Versorgung obliegt den Kassenärztlichen Vereinigungen. Hierzu führen sie Qualitätsprüfungen im Einzelfall (Stichprobenprüfungen) nach § 135b Absatz 2 SGB V durch. Die Umsetzung der Stichprobenprüfungen basiert teilweise auf der Qualitätsprüfungs-Richtlinie vertragsärztliche Versorgung (QP-RL).

2.9 Zu § 10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen

Die im § 6 Absatz 1 festgelegten Anforderungen an die fachärztliche und strahlenschutzrechtliche Qualifikation werden als Mindestanforderungen formuliert, da der G-BA davon ausgeht, dass ohne die fachgerechte Durchführung der LDR-Brachytherapie keine ausreichend sichere Versorgung von Patienten mit einem Prostatakarzinom möglich ist. Hierfür sind zum einen die Voraussetzungen der entsprechenden berufsrechtlichen und zum anderen, aufgrund des Einsatzes ionisierender Strahlen, die strahlenschutzrechtlichen Vorgaben zu beachten.

GKV-SV, PatV zusätzlich
<p>Die Übergabe der Patienteninformation ist eine Mindestanforderung im Sinne dieser Richtlinie. Bei der sensiblen Entscheidung über die geeignete Therapie und angesichts der patientenrelevanten möglichen Langzeitfolgen des irreversiblen Eingriffs ist es von entscheidender Bedeutung, dass der Patient die Möglichkeit hatte, seine Abwägung auf Basis des bestverfügbaren Wissens zu treffen.</p> <p>Die im Zuge der Leistungserbringung zu leistende Information des Patienten sowie des weiterbehandelnden Arztes / der weiterbehandelnden Ärztin über die Notwendigkeit der Postimplantationskontrolle ist eine Mindestanforderung im Sinne dieser Richtlinie. Die Untersuchung dient der Bestimmung der tatsächlich applizierten Strahlendosis sowie der Lage der platzierten Seeds und ist von unmittelbarer Patientenrelevanz, da im Fall unzureichender Ergebnisse der Qualitätskontrolle ggf. weitere Maßnahmen zur Sicherstellung des Behandlungserfolges erforderlich sind.</p> <p>Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind erscheint angesichts der gegebenen Evidenzsituation und im Sinne der Patientensicherheit die Durchführung der Brachytherapie gerechtfertigt, so dass die Wichtung als Mindestanforderung gerechtfertigt ist.</p>

2.10 Zu § 11 Veröffentlichung und Transparenz

KBV, DKG, PatV	GKV-SV
<p>Die Umsetzung dieser Regelungen ist für die Krankenhäuser im strukturierten Qualitätsbericht entsprechend der Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsbericht der Krankenhäuser auf Grundlage des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V darzustellen. Für den vertragsärztlichen Bereich wird die Umsetzung im Qualitätsbericht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung dargestellt; der Qualitätsbericht wird auf der Internet-Seite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung veröffentlicht.</p>	<p>Gemäß Absatz 1 wird das Leistungsgeschehen im Rahmen der Krankenhausbehandlung im strukturierten Qualitätsbericht entsprechend der Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Qualitätsbericht der Krankenhäuser auf Grundlage des § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V dargestellt.</p> <p>Absatz 2 regelt, dass die Kassenärztlichen Vereinigungen jedes Jahr im ersten Quartal die Daten des Vorjahres über die Kassenärztliche Bundesvereinigung an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Anzahl der Ärztinnen und Ärzte mit Genehmigung zur Durchführung der LDR-Brachytherapie auf Basis dieser Richtlinie sowie zur Anzahl der erteilten</p>

	und erloschenen Genehmigungen übermitteln.
--	--

2.11 Zu § 12 Übergangsregelung

§ 12 legt bezogen auf den Nachweis gemäß § 7 Absatz 1 eine Übergangsfrist von einem Monat nach Inkrafttreten fest. Diese Übergangsfrist gilt für diejenigen Leistungserbringer, die bisher die Leistung im Rahmen der Aussetzung erbracht haben. Spätestens zu diesem Zeitpunkt müssen alle Leistungserbringer den betreffenden Nachweis erbracht haben, bevor sie die Leistung – erstmals oder weiterhin – zu Lasten der Krankenkassen erbringen dürfen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.]

4. Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Abs. 10 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß Anlage II 1. Kapitel VerFO die in den Beschlussentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss regelt Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom und in diesem Zusammenhang lassen sich neue und geänderte Informationspflichten für die Leistungserbringer identifizieren:

Vor dem Hintergrund, dass die interstitielle LDR-Brachytherapie schon seit einigen Jahren im stationären Sektor Anwendung findet und somit bereits ein geregeltes Verfahren zum Nachweis der Erfüllung der Qualitätsanforderungen etabliert ist, zu welchem auch eine Abschätzung zu den Bürokratiekosten vorliegt, kann davon ausgegangen werden, dass sich aufgrund des veränderten Nachweisverfahrens gemäß § 7 die Bürokratiekosten in diesem Bereich verringern.

Mit Aufnahme der interstitiellen LDR-Brachytherapie als neue Methode in die ambulante vertragsärztliche Versorgung entsteht den Vertragsärztinnen und Vertragsärzten mit dem Nachweisverfahren gemäß § 7 eine neue Informationspflicht, die mit bürokratischen Aufwänden verbunden ist. Neben dem zeitlichen Aufwand für die Dokumentationsverpflichtung zur Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß § 6 Absatz 1 ist hier auch die Anzahl der Vertragsärztinnen und -ärzte (und Belegärzte), welche Patienten mit interstitieller LDR-Brachytherapie behandeln, relevant.

Darüber hinaus ist in den Beschlussunterlagen ersichtlich, dass mit Erstfassung der Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (QS-RL Brachytherapie) Regelungen zur Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen gemäß § 9 getroffen werden, die bürokratische Aufwände auslösen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.08.2019	G-BA	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens
23.04.2020	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	UA MB	Abschließende Beratung
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V.

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

22. Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Abs. 10 SGB V ermittelt der Gemeinsame Bundesausschuss die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO die in den Beschlussentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Die Beschlussfassung zur Aufnahme der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil in die ambulanten Versorgung bzw. bestätigung der Methode in der Krankenhausbehandlung ist mit einem Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verknüpft, welcher Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Anwendung der Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil regelt und mit dem neue Informationspflichten für die Leistungserbringer verbunden sind. Eine Identifikation der Informationspflichten und die Quantifizierung der diesbezüglich entstehenden Bürokratiekosten ist im Rahmen des Beschlusses über diese Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung erfolgt. In diesem Zusammenhang lassen sich sowohl neue und geänderte als auch abgeschaffte Informationspflichten für die Leistungserbringer identifizieren.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss über eine Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil vom 17. September 2020 werden die Bürokratiekosten im Einzelnen ausgewiesen.

23. Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ermittlung von Medizinprodukteherstellern,



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 15. April 2019
BAnz AT 15.04.2019 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)
zur Ermittlung von Medizinprodukteherstellern,
denen vor Entscheidungen des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben ist:
Bewertung der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom
gemäß den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V)
– Aufforderung zur Meldung –**

Vom 28. März 2019

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zur

Bewertung der Interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und,
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **15. Mai 2019** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: brachytherapie@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 28. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende
Leigemann

24. Schriftliche Stellungnahmen



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 22.05.2020

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Dorothee Lerch
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) sowie der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) und Neufassung einer Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung: Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Ihr Schreiben vom 23.04.2020

Sehr geehrte Frau Lerch,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in o. g. Angelegenheit.

Für Ihren Hinweis auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

gez.
Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3

Anlage



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

zu den Beschlusssentwürfen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Änderung der

- Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie der
- Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung sowie über einen
- Beschlusssentwurf zur Qualitätssicherung zum Thema:

Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Berlin, 22.05.2020

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer
Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 23.04.2020 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zum Beschlussentwurf des G-BA über Änderungen sowohl der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgefordert. Die geplanten Änderungen betreffen die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom.

Die Bewertung der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom beschäftigt den G-BA seit 2008. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde dabei mehrfach mit Bewertungen beauftragt.

Im ersten Abschlussbericht war das IQWiG zu dem Ergebnis gekommen, dass auf Basis verfügbarer Studiendaten kein Urteil möglich sei, wie die interstitielle Brachytherapie zur Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms im Vergleich zu den beiden wichtigsten alternativen Behandlungsmethoden zu bewerten ist. Aus den vorliegenden Daten ließ sich laut IQWiG weder eine Über- noch eine Unterlegenheit ableiten, aber auch keine Gleichwertigkeit.

An dieser Bewertung hat sich im Prinzip auch nach dem zuletzt vorgelegten Bericht des IQWiG nichts geändert. Aus Sicht des IQWiG ergibt sich für die Brachytherapie für die beiden für die kurative Zielsetzung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie zentralen Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden im Vergleich zur radikalen Prostatektomie, perkutanen Strahlentherapie oder aktiven Überwachung. Dies sei jedoch nicht mit einer Gleichwertigkeit der Interventionen gleichzusetzen. Eine Abwägung der unerwünschten Therapienebenwirkungen der LDR-Brachytherapie gegen einen möglichen Nutzen hinsichtlich Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben sei aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Aus Sicht des G-BA ist seit dem zwischenzeitlichen Beschluss zur Aussetzung der Entscheidung (im Dezember 2013 war beschlossen worden, das Beratungsverfahren bis zum 31. Dezember 2030 auszusetzen) keine weitere Evidenz anhand von RCT mit höchster Ergebnissicherheit zur Mortalität mit einem ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum zum Nutzenbeleg der LDR-Brachytherapie erbracht worden oder hinzugekommen.

Gleichwohl bzw. insgesamt zeige sich aus Sicht des G-BA beim lokal begrenzten Prostatakarzinom eine sehr niedrige prostatakarzinomspezifische Mortalität. Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit ließe sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erreichen, das mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar sei. Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeige dabei Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz und Sexualfunktion sowie Darmfunktion.

In der Summe erkennt der G-BA den Nutzen der Methode interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschluss der Anerkennung der Methode interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom für den vertragsärztlichen und den stationären Bereich.

Stellungnahme der Bundesärztekammer
Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Den Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom trägt die BÄK ebenfalls mit. Bei den im Regelungstext teilweise dissidenten Passagen unterstützt die BÄK die gemeinsamen Formulierungsvarianten von DKG und KBV.

Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Deutsche Gesellschaft für Pathologie	
18.05.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Betrifft die Zusammensetzung des interdisziplinären Tumorboards: hier sollte der Pathologe als Teil des interdisziplinären Tumorboards genannt sein</p> <p>Betrifft Anlage 3 §4 (2)</p>	<p>Das in Deutschland von der Deutschen Krebsgesellschaft vorgegebene Zertifizierungssystem sieht sowohl bei der Zertifizierung als uroonkologisches Zentrum als auch Prostatakarzinomzentrum im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards die Anwesenheit eines Pathologen im interdisziplinären Tumorboard vor (Erhebungsbogen Prostatakarzinomzentren Punkt 1.2.5). Lediglich im als „prätherapeutischen Tumorboard“ definierten Setting kann bei klaren Fällen alleine zwischen Urologe und Strahlentherapeut entschieden werden (Erhebungsbogen Prostatakarzinomzentren Punkt 1.2.4). Da jedoch auch in der low risk-Situation durchaus Diskussionsbedarf z.B. über die Anzahl und das Ausmaß befallener Stanzzyylinder bestehen kann, halten wir die Mitwirkung des Pathologen – und des Radiologen - auch in dieser Situation für absolut sinnvoll. Weiterhin ist in der Praxis eine Trennung zwischen „Tumorboard“ und „prätherapeutischem Tumorboard“ in der Regel nicht gegeben und müssen daher alle Disziplinen anwesend sein.</p> <p>Quelle: https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html Erhebungsbogen Prostatakrebszentren</p> <p>Aus diesem Grund ist es sinnvoll in den Dokumenten auch die volle Besetzung eines interdisziplinären Tumorboards anzugeben.</p>
<p>Betrifft die korrekte, zeitgemäße Benennung des low risk Prostatakarzinoms: „Gleason 6“ ist in „Gleason 6, WHO-Grad 1“ umzuändern</p> <p>Betrifft Anlage 3 §4 Seite 2 Anlage 5 2.1.1 Seite 5, 2.2.9 Seite 17, 2.3.2 Seite 22 und 2.3.3 Seite 25 Anlage 6 2.1.1 Seite 5, 2.2.9 Seite 17 und 2.3.3 Seite 25 Anlage 7 2.3 Seite 4 und 5</p>	<p>Seit der neuen WHO-Klassifikation von Tumoren des Harntrakts und der männlichen Geschlechtsorgane 2016, wird auf Vorschlag der International Society of Urology (ISUP) basierend auf den Arbeiten von Epstein J.I. et al, 2015 nicht mehr nur das Gleason-Grading verwendet, sondern ein WHO-Grad 1-5, welcher auf dem Gleason-Score nach aktueller ISUP-Version basiert.</p> <p>Quellen: Epstein JI, et al. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol. 2017 Apr;41(4):e1-e7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000820.</p> <p>Kristiansen G, et al. Grading of prostate cancer. Pathologe. 2016 Jul;37(4):352-4. doi: 10.1007/s00292-016-0185-5. Review. German.</p> <p>Egevad L, et al. International Society of Urologic Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on</p>

Deutsche Gesellschaft für Pathologie	
18.05.2020	
	<p>contemporary grading. APMIS. 2016 Jun;124(6):433-5. doi: 10.1111/apm.12533.</p> <p>Epstein JI, et al. The 2014 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.</p> <p>Epstein JI, et al. A Contemporary Prostate cancer grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol. 2016 Mar;69(3):428-35. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. Epub 2015 Jul 10.</p> <p>Um eine zeitgemäße Diktion zu verwenden, sollte der WHO-Grad alternativ zum Gleason-Score in den Dokumenten angegeben werden (in der aktuellen Version 05/2019 der S3-Leitlinie Prostatakarzinom ist dies verklausuliert [„Bei der Angabe des Tumorgrades soll die Angabe des Gleason Scores nach ISUP 2014 / WHO 2016 erfolgen“] enthalten, soll in der nächsten Revision jedoch auch explizit so genannt werden).</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Pathologie			
Der Termin der Anhörung wird spätestens zwei Wochen vorher bekannt gegeben			
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme	
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt		
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.		

Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGO)	
22.5.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>§ 2 Der Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (s. Anschreiben vom 23.4.2020)</p> <p>1. Änderungsvorschlag: Präzisierung des Titels: LDR – Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.</p>	<p>Dieser Titel ist insofern irreführend, als im weiteren Entwurf nur noch die LDR-Brachytherapie und das Niedrig-Risiko Prostatakarzinom berücksichtigt werden.</p>
<p>2. Änderungsvorschlag: Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil soll die LDR-Brachytherapie als Monotherapie durchgeführt werden.</p>	<p>Zudem sollte spezifiziert werden, ob es sich um eine Monotherapie oder um eine Kombinationsbehandlung mit einer externen Bestrahlung handelt.</p>
<p>4a. Stellungnahme zur interdisziplinären Konferenz: Die Therapieempfehlung sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gemäß den Empfehlungen für Prostatakarzinomzentren der DKG erfolgen. Anschließend sollte der Patient in einem informativen Gespräch über alle therapeutischen Möglichkeiten aufgeklärt werden und mit dem Patienten gemeinsam die Therapieentscheidung getroffen werden. Eine interdisziplinäre Aufklärung sowohl von einem Urologen</p>	<p>S3-Leitlinie Prostatakarzinom (Version 5.1; Mai 2019), Empfehlung 6.5</p>

**Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGO)****22.5.2020**

als auch von einem Strahlentherapeuten sollte angeboten werden; der Patient sollte auch auf die Möglichkeit der Zweitmeinung hingewiesen werden.

§ 6 Die strukturierte Nachsorge durch die behandelnde Abteilung könnte im Konflikt zu geltenden Bestimmungen im KV Bereich stehen und sollte geklärt werden. Die Führung einer Datenbank und spätere Veröffentlichung der anonymisierten Ergebnisse sollten datenschutzrechtlich geprüft werden.



Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

C.R. Bard GmbH	
19. Mai 2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>→ Grundsätzliche Bewertung</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat auf Grundlage des durchgeführten Methodenbewertungsverfahrens die interstitielle LDR-Brachytherapie als gleichwertige medizinische Alternativtherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil identifiziert. Der Nutzen der LDR-Brachytherapie sowie die medizinische Notwendigkeit zeigen sich in der Untersuchung deutlich. Es wird zutreffend herausgearbeitet, dass die Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein rezidivfreies Überleben der Patienten auf mindestens vergleichbarem Niveau mit anderen Therapieformen ermöglicht. Gleichzeitig zeigt die LDR-Brachytherapie mit Blick auf die vorliegenden Studienergebnisse auch Vorteile bei den Nebenwirkungen gegenüber Alternativtherapien wie der radikalen Prostatovesikulektomie und der perkutanen Strahlentherapie.</p> <p>Die positive Bewertung der Sicherheit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Brachytherapie und die im Methodenbewertungsverfahren empfohlene Abrechenbarkeit zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung sowohl in der vertragsärztlichen Versorgung als auch in der gleichsam positiv bewerteten stationären Krankenhausversorgung ist angesichts der verfügbaren Evidenzlage konsequent und in der klinischen Praxis zu befürworten.</p>
<p>Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>→ Definition des Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil</p>	<p>Das Methodenbewertungsverfahren und die daraus abgeleiteten Anpassungen der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ und der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sehen im Rahmen der Indikationsstellung eine Eingrenzung des Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil auf einen Gleason-Score = 6 vor. Dies erscheint vor dem Hintergrund des aktuellen medizinischen Wissens und der klinischen Praxis im Sinne einer optimalen Patientenversorgung als unzureichend. Nach §§ 2 Abs. 1 SGB V i.V.m. 137c Abs. 1 und 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V ist für ein Methodenbewertungsverfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss der neuste Stand der medizinischen Erkenntnisse in die Bewertung einzubeziehen und eine Weiterentwicklung in der Medizin stets zu berücksichtigen. Insofern ist die Modifizierung der Risikogruppendefinition und die Kategorisierung der Tumorprogression zwischen der initialen Aufnahme des Methodenbewertungsverfahrens im Jahre 2002 und dem gegenwärtigen Stand im Jahre 2020 in das Methodenbewertungsverfahren einzubeziehen. Wir sehen die Berücksichtigung eines Gleason-Score = 7a als geboten an.</p>

C.R. Bard GmbH	
19. Mai 2020	
	<p>Zum Sachverhalt:</p> <p>Das Prostatakarzinom ist nach Diagnose durch den Arzt mittels Referenzsystem in Fortschrittsstadien einzuteilen, um daraus folgend die adäquate Therapie abzuleiten. Im Jahr 2002 war die zu dem Zeitpunkt gültige Kategorisierung nach D'Amico et al maßgeblich und weltweit als Standard im Einsatz. Folgende Kollektive wurden in der Einteilung definiert (vgl. <i>D'Amico et al 1998: Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer</i>):</p> <ul style="list-style-type: none">- Niedrig-Risiko-Gruppe: Cut-off bei Patienten mit einem Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms von max. 25% in 5 Jahren, definiert durch AJCC Stadium T1c/T2a, PSA < 10 ng/ml und eine Summe für den Gleason Score ≤ 6.- Hoch-Risiko-Gruppe: Cut-off bei Patienten mit einem Progressionsrisiko des Prostatakarzinoms von mehr als 50% in 5 Jahren, definiert durch AJCC Stadium cT2c, PSA > 20 ng/ml und einem Gleason Score von 8,9 oder 10- Intermediär-Gruppe: Übrige Patienten mit einem Progressionsrisiko zwischen 25% und 50% in 5 Jahren, definiert durch AJCC Stadium T2b, PSA von 10–20 ng/ml und einem Gleason-Score von 7 <p>Die genannten Parameter des klinischen Tastbefundes, des PSA und des Gleason-Score bilden seit 1998, und daher auch zum Zeitpunkt der Initiierung des Methodenbewertungsverfahrens, das Gerüst zur Diagnostik und Kategorisierung des Prostatakarzinoms. Die weltweite Vergleichbarkeit erleichtert die klinische Forschung ebenso wie die Wahl der angemessenen Behandlungsalternative im Sinne einer patientenorientierten Medizin.</p> <p>Während sich die Bestimmung und Eingruppierung des Tastbefundes und des PSA-Wertes seit 2002 nicht verändert haben, ist es nach neuerlichen Erkenntnissen bei der Kategorisierung des Prostatakarzinoms nach Gleason zu Modifikationen gekommen. Im Vergleich des regelhaft diagnostischen Einsatzes der Stanzbiopsie mit anschließender histologischer Untersuchung und einer Gleason-Beurteilung nach radikaler Prostatektomie zeigen sich häufig Abweichungen. Daher wurden im Jahr 2006 bereits Anpassungen empfohlen, die eine signifikante Abnahme der Kategorisierung nach Gleason-Score = 6 zur Folge hatten (vgl. <i>Helppap B. et al, 2006: The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens</i>).</p> <p>In 2014 wurde zudem als Konsequenz aus einer großangelegten, internationalen Nachbeobachtungsstudie die ursprüngliche Graduierung erheblich angepasst, wodurch die Einstufung nach Gleason-Score ≤ 5 nahezu komplett aufgelöst wurde. Patienten die nach der Neugruppierung in die ISUP Gruppe 1 (Gleason-Score: 3+3=6) fallen, zeigen eine sehr gute Prognose nach der Behandlung und 96% Progressionsfreiheit im 5-Jahres Follow Up. Auch für die ISUP Gruppe 2 (Gleason-Score: 3+4=7a) zeigen die Patienten eine sehr gute Prognose mit 88% Progressionsfreiheit im 5-Jahres Follow Up. Patienten der ISUP</p>

C.R. Bard GmbH	
19. Mai 2020	
	<p>Gruppen 1 und 2 zeigen sehr selten Metastasen, während Patienten in ISUP Gruppe 3 ein erhöhtes Risiko von Fernmetastasen und Lokalrezidiven ausweisen.</p> <p>Verschiedene andere Studien haben die LDR-Brachytherapie ebenfalls als Therapieoption für Patienten mit Gleason-Score von 3+4=7a einbezogen und keine signifikanten Unterschiede in der Progression zwischen Patienten mit Prostatakarzinom nach Gleason = 6 und Gleason = 7a festgestellt (vgl. u.A. Zimmermann, J.S. et al, 2018: <i>Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: comparisons with nomogram predictions in patients with non-metastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease</i>).</p> <p>Diese Datenlage hatte zur Konsequenz, dass Patienten mit einer Gleason Summe von 7a prospektiv in die PREFERE Studie eingeschlossen wurden.</p> <p>Als zusätzliche, wichtige Quellen zur Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts und neuer Erkenntnisse möchten wir zudem geltende internationale Leitlinien hervorheben. Die genannten Modifikationen des Gleason-Scores haben in maßgebliche internationale Guidelines Einzug erhalten, darunter u.A. in die Guideline der American Brachytherapy Society im Jahr 2012 und der NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology im Jahre 2016.</p> <p>Zudem hat bereits die interdisziplinäre Leitlinie der ESTRO/EAU und EORTC aus dem Jahr 2000 die LDR-Brachytherapie als geeignete Therapieform bei Gleason = 6 und Gleason = 7 benannt (vgl. Ash, D. et al, 2000: <i>ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer</i>). Dies wurde ebenfalls nach der Revision und aktuell gültigen Form beibehalten, mit den ISUP-Stadien 1 und 2 als geeignete Indikationen für die LDR-Brachytherapie (vgl. Mottet, N. et al, 2017: <i>EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent</i>). Die deutsche S3 Leitlinie hingegen wurde noch nicht überarbeitet und fußt in der aktuellen Fassung weiterhin auf der Einteilung von D'Amico 1998.</p>
Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	<p>Das Methodenbewertungsverfahren und die daraus abgeleiteten Anpassungen der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ und der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ beziehen sich auf die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. Dies fokussiert nach unserer Auffassung zu Recht die Anwendung der Qualitätsrichtlinie auf die definierte Patientenkohorte.</p> <p>Gleichzeitig wird damit auch die Möglichkeit einer Anwendung und Abrechnung der LDR-Brachytherapie zu Lasten der GKV bei anderen Patientenpopulationen zugelassen, sofern unter klinischen Gesichtspunkten das Potential einer erforderlichen Behandlungs-</p>

C.R. Bard GmbH	
19. Mai 2020	
→ Potential einer Behandlungsalternative	<p>alternative gegeben ist. Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse und die klinische Praxis schließen die Brachytherapie in einigen Fällen als sichere und wirksame Behandlungsalternative auch in Kombinationstherapie bzw. für einen erweiterten Patientenkreis ein.</p> <p>Der Beschlussentwurf folgt damit geltender Rechtsprechung sowie der gesetzgeberischen Formulierung in Bezug auf §39 Abs. 1 Satz 1 i.V.m. §137c Abs. 1 Satz 1 SGB V zur Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus. Ein gesondertes Methodenbewertungsverfahren für die LDR-Brachytherapie als Kombinationstherapie sowie zur regelhaften, erweiterten Anwendung in anderen Patientenkohorten ist zu befürworten.</p> <p>Nach unserer Auffassung darf der finale Beschluss auf Kostenträgerseite keinen Anlass geben, die LDR-Brachytherapie als Behandlungsalternative mit Potential auszuschließen. Wir halten es daher für wichtig, dass die Möglichkeit der Anwendung der LDR-Brachytherapie mit Potentialbezug präzisiert und in den tragenden Gründen explizit aufgeführt wird. Eine diesbezügliche Formulierung sollte das Therapiepotential der LDR Brachytherapie als Monotherapie auch im niedrig-intermediären - und in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie und einer zeitlich limitierten Hormondeprivation im hoch-intermediären und hohen Risikobereich beinhalten. Insgesamt wird damit dem Umstand Rechnung getragen, dass Ergebnisse aktueller prospektiver vergleichender Studien einen Vorteil im tumorfreien Überleben bei Patienten zeigen, die sowohl im intermediären als auch im hohen Risikobereich entweder mit der LDR-Brachytherapie als Monotherapie oder in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie und mit einer zeitlich begrenzten Hormondeprivation therapiert wurden. Bitte beachten Sie dazu folgende Studien:</p> <p><i>Merrick GS, Tennant A et al.; Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent brachytherapy? Results of two prospective randomized trials. J Contemp Brachytherapy 2017;9(5):403</i></p> <p><i>Prestidge B, Winter K et al.: Initial Report of NRG Oncology /RTOG 0232: a phase III study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent brachytherapy with brachytherapy alone for selected patients with intermediate risk prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96 (Suppl4):4</i></p> <p><i>Morris WJ, Tyldesley S et al.: Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(2):275-85</i></p> <p><i>Rodda S, Tyldesley S et al.: ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for</i></p>

C.R. Bard GmbH	
19. Mai 2020	
	<i>high- and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(2):286-95</i>
<p>Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>→ Qualitätsmerkmal: Online-Planung</p>	<p>Die Beschränkung der Mindestanforderungen auf die fachärztliche Qualifikation und die bescheinigte Fachkunde gemäß der Richtlinie Strahlenschutz erscheint im Sinne einer optimalen Patientenversorgung mit der LDR-Brachytherapie als zu kurz gegriffen.</p> <p>Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse und die klinische Praxis erfordern die Aufnahme der Echtzeit Planung des Eingriffs als weitere Mindestanforderung. Diese besondere Form der Planung hat bereits vor einiger Zeit die Vorplanung der Seed-Implantation abgelöst und wird als wesentlich genauere Planungsmethode in einer Sitzung unmittelbar vor der Ablage der Seeds vorgenommen. Sie ist daher als strukturelle und prozessuale Voraussetzung der Leistungserbringung anzusehen. Nur so kann eine qualitativ hochwertige und sichere Versorgung der Patienten gewährleistet werden.</p> <p>Die Genehmigung zur Anwendung und Abrechnung der LDR-Brachytherapie sollte daher nur Leistungserbringern gestattet werden, die über die nötige Infrastruktur und Kenntnisse zur Echtzeitplanung verfügen. In § 6 sollte vorgesehen werden, dass zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie die intra-operative Behandlungsplanung zur Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens (Prostata) berechtigt.</p> <p>Einer Modifikation bedarf auch die Empfehlung zur Besetzung der Tumorkonferenz als beschlussfassendem Gremium bei Patienten mit niedriger Risikostruktur. Hier ist entsprechend der Vorgabe für die Prostatakarzinomzentren die Anwesenheit eines Onkologen nicht notwendig. Die Hinzuziehung eines Onkologen ist für Patienten mit metastasierter Erkrankung obligat.</p>
<p>Stellungnahme zum Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>→ Patienteninformation</p>	<p>Als ergänzenden Aspekt und Anpassungsvorschlag im finalen Beschluss möchten wir eine Diskussion über die Ausgestaltung der Patienteninformationspflichten anregen.</p> <p>Es ist ausdrücklich positiv zu bewerten, dass eine standardisierte und damit patientenorientierte Information allen zu behandelnden Patienten ausgehändigt werden soll, um die Therapieentscheidung in beiderseitigem Einvernehmen zu fällen und die Entscheidungsfindung sowie die Abwägung von Alternativen für den Patienten einfacher zu gestalten. Dies setzt gleichwohl voraus, dass auch für alle Alternativverfahren eine analoge Aufklärung- und Informationspflicht nach den gleichen Maßstäben greift. Dies ist aktuell nicht der Fall, wodurch die LDR-Brachytherapie systematisch mit strengeren Informationspflichten belegt wird. Hinzu kommt, dass mit dem vorgeschlagenen Prozedere auch der Vergütungsanspruch durch den Leistungserbringer verknüpft ist, was ebenfalls in einer unmittelbaren Benachteiligung der Anwender der LDR-Brachytherapie gegenüber Anwendern der Alternativtherapien resultiert. Diese</p>

C.R. Bard GmbH	
19. Mai 2020	
	<p>Formulierung ist daher nach unserer Auffassung aus der Richtlinie zu streichen.</p> <p>Wir empfehlen für die Patienteninformation darüber hinaus ein Vorgehen, wie es bereits im Rahmen der PREFERE Studie mit Patienten und Experten abgestimmt wurde und Anwendung gefunden hat. Eine positive Errungenschaft bei der PREFERE Studie war die Erarbeitung einer schriftlichen und video-basierten Patienteninformation. Die Ausarbeitung dieser Information war unter Mitarbeit von Medizinexperten, Psychologen, Kommunikationswissenschaftlern und Patienten erfolgt. Es ist zu empfehlen, die vorgelegte Patienteninformation an dieser Vorarbeit zu orientieren und zu modifizieren. In der jetzigen Form sind noch zahlreiche inhaltliche Defizite zu bemängeln.</p>

Autoren der vorliegenden Stellungnahme

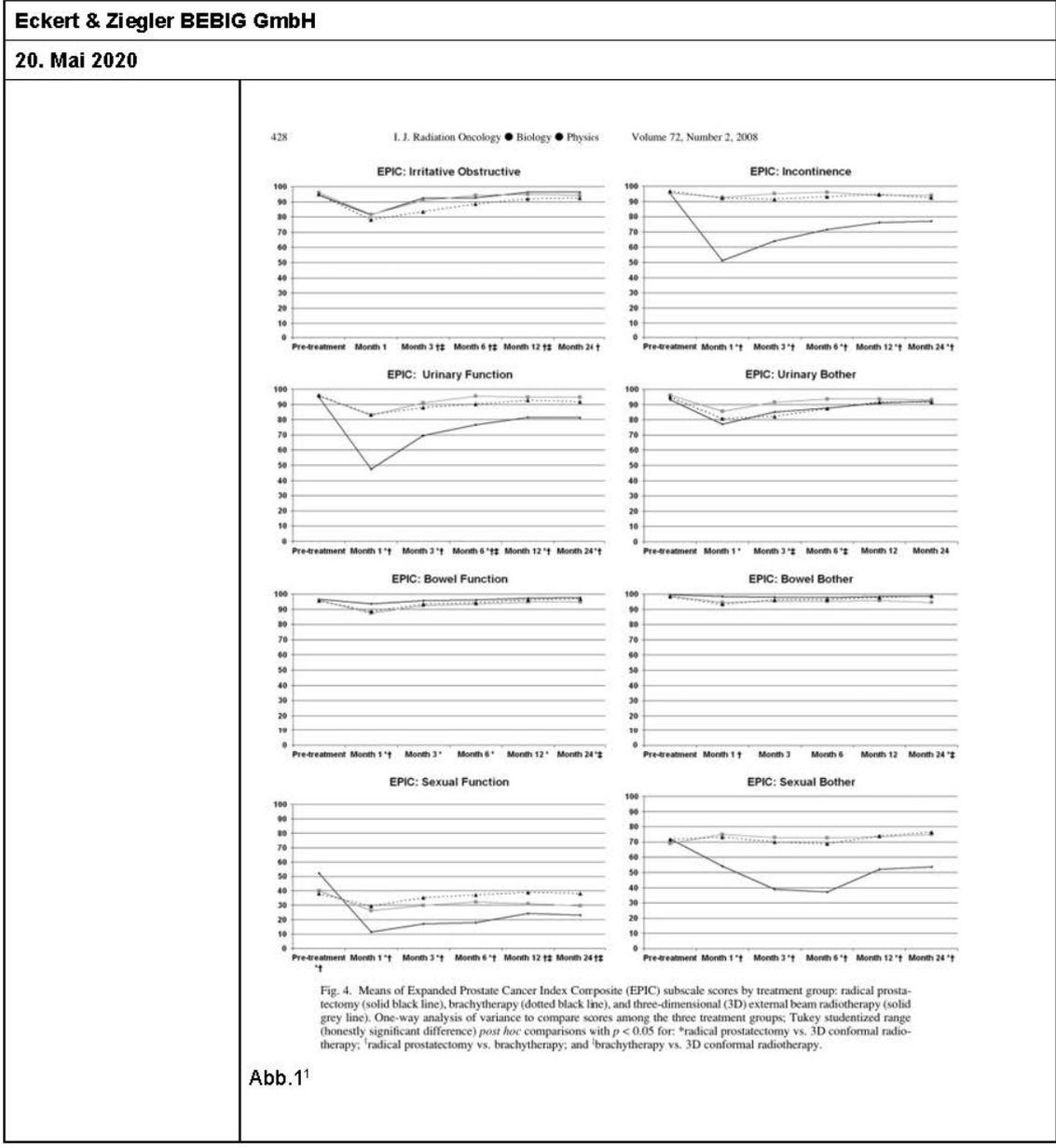
Titel	Name	Vorname	Funktion

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

C.R. Bard GmbH		
Der Termin der Anhörung wird spätestens zwei Wochen vorher bekannt gegeben		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein

Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	
20. Mai 2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	<p>Die Eckert & Ziegler BEBIG GmbH ist ein globaler Anbieter von Radiotherapie-Produkten und ein führender Anbieter von Medizinprodukten für die Krebsbehandlung durch die Brachytherapie. Es handelt sich hierbei um eine Form der Strahlentherapie, bei der Krebs durch Bestrahlung aus kurzer Distanz behandelt wird.</p> <p>Zur Gewährleistung der Aufrechterhaltung von gebotener Produktqualität als auch der Erfüllung sich ändernder medizinischer Vorgaben stehen wir in einem stetigen Austausch mit Anwender der Brachytherapie. Für die vorliegende Stellungnahme wurde auf eine beratende Unterstützung durch Fachexperten der Urologie und der Strahlentherapie für eine Absicherung der klinischen Aspekte zurückgegriffen.</p> <p>Diese Technologie wird vor allem beim lokal begrenzten Prostatakarzinom seit vielen Jahren erfolgreich angewendet. Dabei werden kleine radioaktive Implantate (sog. „Seeds“) verwendet, die eine winzige Menge des radioaktiven Isotops I-125 (Iod-125) enthalten. Sie werden in die Prostata implantiert, verbleiben dort permanent und zerstören die Krebszellen. Diese sog. interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist sehr effektiv und weist im Vergleich zu Behandlungsalternativen relativ geringe Nebenwirkungen auf.</p> <p>Wir begrüßen vor diesem Hintergrund, dass der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil dauerhaft in die vertragsärztliche Versorgung sowie Krankenhausversorgung einzubeziehen. Damit wird der Nutzen der Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit nochmals bestätigt. Zutreffend stützt sich der Bundesausschuss darauf, dass sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidiv freies Überleben erreichen lässt, das mit anderen kurativen Therapien mindestens vergleichbar ist, gleichzeitig jedoch im Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz, Sexualfunktion sowie Darmfunktion von Vorteil ist. ^{1,2,3,5}</p>



Eckert & Ziegler BEBIG GmbH

20. Mai 2020

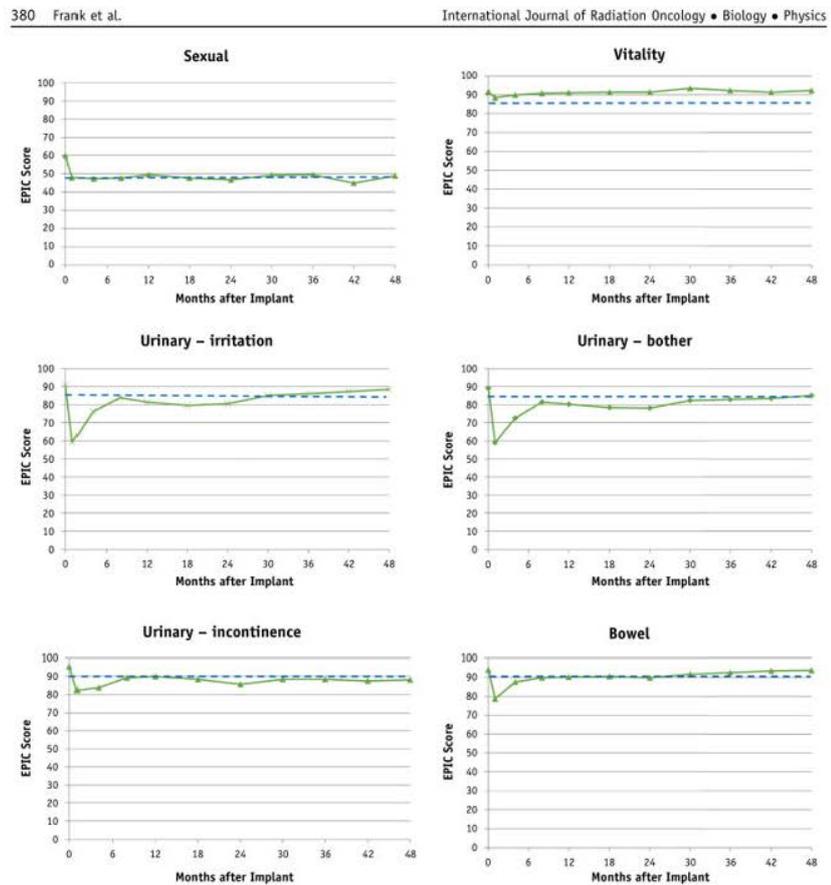


Fig. 3. Mean Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) scores for the various quality of life domains. Dashed blue lines represent the minimally important difference from baseline score (estimated to be half of 1 standard deviation of the baseline score).

Abb.2⁵

Mittlerweile gilt die LDR-Brachytherapie, abhängig von der Indikationsstellung als Monotherapie oder in Kombination mit der externen Bestrahlung, in Expertenkreisen in allen Risikostadien als eine hochkurative Therapie, die oftmals sogar zu besseren Tumorkontrollraten führt als die Standardtherapien „Radikaloperation“ oder „Externe Bestrahlung“.^{4,5} Der wissenschaftliche Stand der Untersuchungen zur LDR-Brachytherapie wird am zutreffendsten abgebildet in den Therapiealgorithmen des NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Die genannten Schemata der NCCN können im angehängten (Anhang I) Auszug aus der genannten Leitlinie nachvollzogen werden.⁵

Um eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der betreffenden Patienten mit der LDR-Brachytherapie bestmöglich zu gewährleisten, bedarf der vorliegende Beschlussentwurf einer Qualitätsrichtlinie allerdings **in mehrfacher Hinsicht einer Anpassung:**

Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	
20. Mai 2020	
	<p>Das evidenzbasierte Statement 6.25 zur LDR Brachytherapie im Abschnitt 6.3.3.1 der S3-Leitlinie basiert jedoch schon in Teilen auf Publikationen, die auch die Behandlung einer intermediären Patientenpopulation miteinschließt.²³</p> <p>413: Kupelia et al., 21% der Patienten als Gleason Score 7 eingestuft.</p> <p>461: Beyer et al., 13% der Patienten als Gleason Score 7 eingestuft.</p> <p>463: Sharkey et al., 31% der Patienten als intermediäres Risiko eingestuft.</p> <p>Die Problematik wird auch in Deutschland mittlerweile analog zur NCCN-Argumentation beurteilt. Eine gemeinsame Publikation der Arbeitsgruppe „Prostatakarzinom“ der DEGRO in Zusammenarbeit mit der DKG-ARO Gruppe spricht sich in einer aktuellen Übersichtsarbeit für eine Anpassung auch der deutschen S3-Leitlinie an das Schema der NCCN aus, sodass mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen ist, dass in der nächsten Leitlinienversion eine veränderte Risikogruppendefinition vorliegt.^{21,24}</p> <p>Übrigens war auch in der PREFERE-Studie der Gleason Score von 3+4=7a ein Einschlusskriterium.</p> <p>In einer deutschen Analyse eines High-Volume-Brachytherapie-Centers zeigt sich nur ein sehr geringer, nicht signifikanter Unterschied zwischen Patienten im Low-Risk-Stadium und günstigen Intermediärstadium.¹² Die 5-Jahres-Progressionsfreiheit beträgt im Niedrig-Risikostadium und der LDR Monotherapie ohne Hormontherapie 95,9 % und im günstigen intermediären Stadium und der LDR Monotherapie ohne Hormontherapie 94,1 %. Eine Metastasierung war bei Patienten mit initialem Tumor <= Gleason 3+3=6 nicht aufgetreten.¹²</p> <p>Auch in einer aktuellen multizentrischen Arbeit zur LDR-Brachytherapie bei Prostatakrebs im intermediären Risikostadium liegt nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5,1 Jahren das progressionsfreie Überleben bei 97,3 %. In diesem Kollektiv hatten nur 3,7 % der Patienten einen Gleason 6, 78,7 % hatten einen Gleason 7a (3+4) und 17,7 % einen Gleason 7b (4+3).⁵</p> <p>Darüber hinaus gibt es mittlerweile zunehmende Evidenz, dass in bestimmten Situationen Patienten im ungünstigen intermediären Stadium von einer LDR-Monotherapie genauso profitieren können wie von einer multimodalen Therapie aus LDR, EBRT und Hormontherapie.²⁵ Dies entspricht im wesentlichen Patienten in der ISUP-Gruppe 3. Interessanterweise ist einer der Co-Autoren dieser 2018 erschienenen Studie Anthony d’Amico.</p> <p>Auch international liegen weitere zahlreiche positive Erfahrungen mit Einschluss der ISUP Gruppe 2 in LDR-Monotherapie-Protokollen vor.^{5,26,27,28,29,30,31} Die Häufigkeit von ISUP 2 Stadien liegt in diesen Studien bei 10,8 bis 96,3 %, im viel beachteten Schweizer Register für Brachytherapie bei 18%.²⁶</p> <p>(c) Fazit</p> <p>Aus der in 1998 von d’Amico et al. publizierten Risikogruppendefinition ergab sich für die Low- Risk-Gruppe ein Risiko von bis zu 25 % biochemischer Progression nach Behandlung.¹¹</p> <p>Die aktuellen Daten der ISUP, die auf ausgedehnten Analysen verschiedener klinischer Gruppen beruhen, zeigen, dass alleine durch die Anpassungen der Gleason Score</p>

Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	
20. Mai 2020	
	<p>Kriterien der Outcome sowohl der neuen ISUP Gruppe 1 wie auch der ISUP Gruppe 2 weit innerhalb dieser Kriterien liegen.^{16,18}</p> <p>Es erscheint gerechtfertigt zu behaupten, dass die ISUP Modifikationen 2004 und 2015 den zu erwartenden biochemischen Progress der Gleason $\leq 3+3=6$ Gruppe (ISUP 1) von ca. 20-25% auf etwa 4 % reduziert haben. Diese Größenordnung wird auch in Deutschland durch die Analyse klinischer Daten für die LDR-Monotherapie klinisch bestätigt. Sogar in der Gruppe „Ungünstiges Intermediäres Risiko“, die im Wesentlichen mit der ISUP Gruppe 3 gleichzusetzen ist, sind die Ergebnisse der LDR-Monotherapie besser als von d'Amico et al 1998 in der Low Risk Gruppe als Cut-Off Definition akzeptiert.^{1,12}</p> <p>3. Vorschlag für Änderung</p> <p>Damit die geplante Qualitätsrichtlinie bei der LDR-Brachytherapie im Interesse aller Parteien langfristig tragfähig ist und den internationalen Grundsätzen der Evidenz-basierten Medizin entspricht, sollten vor diesem Hintergrund die aktuellen internationalen Leitlinien berücksichtigt werden. Nur auf diese Weise kann gewährleistet werden, dass die Richtlinie nicht nach einer zu erwartenden Änderung der deutschen S3-Leitlinie in Bezug auf den Gleason Score und die Risikogruppeneinteilung wieder modifiziert werden muss.</p> <p>Um dem wissenschaftlichen Fortschritt der letzten 18 Jahre angemessen Rechnung zu tragen, ist es erforderlich, bei der Beschreibung der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil auch Tumoren mit Gleason Score 7a einzubeziehen bzw. das Risikoprofil dementsprechend zu erweitern.</p> <p>III. Sonstige Anpassungen</p> <p>Schließlich halten wir weitere Anpassungen bei dem Beschlussentwurf der Qualitätsrichtlinie für erforderlich, die (i) Funktion, Anwendungsbereich und Inhalt der Patienteninformation, (ii) die Anforderungen an die behandelnden Fachärzte sowie (iii) eine interdisziplinäre Konferenz zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzeptes betreffen:</p> <p>1. Funktion, Anwendungsbereich und Inhalt der Patienteninformation</p> <p>In dem Beschlussentwurf der Qualitätsrichtlinie ist in § 5 vorgesehen, dass die behandelnden Ärzte im Rahmen des erforderlichen Aufklärungsgesprächs dem Patienten eine standardisierte Patienteninformation übergeben, die in Anlage I des Beschlussentwurfs enthalten ist. In der entsprechenden Patienteninformation werden die Vor- und Nachteile der LDR-Brachytherapie im Vergleich zu Alternativtherapien in patientenfreundlicher Art und Weise dargestellt.</p> <p>Wir begrüßen es ausdrücklich, wenn den Patienten standardisierte und qualitätsgesicherte Informationen an die Hand gegeben werden, um eine aufgeklärte Entscheidung über die Vornahme der LDR-Brachytherapie gemeinsam mit dem behandelnden Arzt zu treffen. Aus unserer Sicht sind bei der Einführung und Ausgestaltung dieses Instruments jedoch die folgenden Punkte zu berücksichtigen:</p> <p>a) Funktion der Patienteninformation</p> <p>Die in Anlage I enthaltene Patienteninformation soll dazu dienen, die Ärzte bei der rechtlich erforderlichen Aufklärung der Patienten zu unterstützen und den Patienten</p>

Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	
20. Mai 2020	
	<p>eine zusätzliche Grundlage an die Hand geben, eine aufgeklärte Entscheidung über die Vornahme der LDR-Brachytherapie zu treffen. Vor diesem Hintergrund halten wir es in der Sache für nicht gerechtfertigt (und auch für systemwidrig), wenn in § 6, 10 des Beschlussentwurfs geregelt würde, dass die Aushändigung der Patienteninformation durch die Ärzte als vergütungsrelevante Mindestanforderung angesehen werden würde:</p> <p>Die Ärzte sind bereits berufs- und zivilrechtlich gegenüber den Patienten umfassend dazu verpflichtet, eine vollumfängliche Aufklärung der Patienten über die Vor- und Nachteile einer LDR-Brachytherapie im Vergleich zu Alternativtherapien durchzuführen. Eine Verletzung der ärztlichen Aufklärungspflichten kann bekanntlich im schlimmsten Fall zu etwaigen Schadensersatzansprüchen der Patienten führen. Es ist daher im wohlverstandenen Eigeninteresse der Ärzte, die rechtliche erforderliche Aufklärung vor jedem Einsatz der LDR-Brachytherapie durchzuführen, um etwaige Haftungsrisiken zu vermeiden. Dies geschieht auch regelmäßig in der Praxis.</p> <p>Es wäre vor diesem Hintergrund schlechterdings nicht einzusehen, warum ein Arzt, der seine gesetzliche Aufklärungspflicht vollumfänglich erfüllt und einen Patienten erfolgreich mit der LDR-Brachytherapie behandelt hätte, seinen Vergütungsanspruch verlieren sollte, weil er die zu seiner Unterstützung gedachte Patienteninformation versehentlich nicht an den Patienten ausgehändigt hat. Das halten wir weder in der Sache für nachvollziehbar noch für systemgerecht.</p> <p>b) Anwendungsbereich der Patienteninformation</p> <p>Die in Anlage I enthaltene Patienteninformation soll die Ärzte bei der Aufklärung der Patienten über die LDR-Brachytherapie unterstützen. In diesem Zuge ist in § 5 vorgesehen, dass die Ärzte den Patienten die entsprechende Information aushändigen. Wir halten dies in der Sache für sinnvoll, meinen jedoch, dass im Sinne der Ärzte und Patienten in gleicher Weise bei der Aufklärung über alternative Therapien vorgegangen werden sollte. Schließlich ist dem GBA aus dem Gutachten des IQTIQ bekannt, dass Patienten, die sich einer Radikalen Prostatektomie unterzogen haben, oftmals nicht ausreichend über die Therapiealternativen aufgeklärt fühlen.³³ Konkret sollte daher auch vor Einsatz der äußeren Strahlentherapie, vor Entfernung der Prostata (Prostatektomie) oder vor der aktiven Überwachung die Aushändigung einer entsprechenden Patienteninformation vorgesehen werden. Alles andere wäre in der Sache nicht nachvollziehbar, zumal die Patienteninformation in Anlage I dies inhaltlich ebenfalls abdeckt.</p> <p>c) Inhalt der Patienteninformation</p> <p>Aus unserer Sicht bedarf die in Anlage I des Beschlussentwurfs vorgesehene Patienteninformation, gerade auch vor dem Gesichtspunkt, dass diese inhaltlicher und somit justiziabler Bestandteil der Patientenaufklärung sein soll, an verschiedenen Stellen einer inhaltlichen Anpassung, um der urologischen und radio-onkologischen Realität zu entsprechen.</p> <p>Eine rechtliche, bindende Aufklärung der Patienten erscheint unter Verwendung des, offensichtlich ohne Einbeziehung von Fachärzten der Urologie und Fachärzten der Strahlentherapie, erstellten Entwurfs der Patienteninformation nicht möglich.</p> <p>Die Patienteninformation als justiziabler Bestandteil der Aufklärung muss zumindest dem üblichen Facharztstandard entsprechen. In dem in Anlage II beigefügten Dokument haben wir daher verschiedene Anpassungsvorschläge erarbeitet.</p> <p>Im Rahmen der PREFERE-Studie wurde nach einem in der Patientenleitlinienentwicklung vergleichbaren methodischen Vorgehen unter</p>

Eckert & Ziegler BEBIG GmbH	
20. Mai 2020	
	<p>Einbeziehung von Betroffenen, Laien und Experten eine ausführliche Patienteninformation in gedruckter Form, ein ergänzendes Video und eine Gesprächshilfe für den Arzt entwickelt.</p> <p>Die empfohlene Überarbeitung der Patienteninformation durch Experten der Fachkreise, sollte sich daher an den aufgeführten Materialien der PREFERE Studie orientieren.</p> <p>Ein orientierender, von der Wissenschaftsgemeinschaft allgemein akzeptierter, Überblick über die typischen Nebenwirkungen der LDR Brachytherapie wie auch der externen Bestrahlung und Radikaloperation ergibt sich auch aus den Arbeiten von Ferrer et al und Franks et al, die neben den Materialien aus der PREFERE-Studie als Referenz benutzt werden können (Abb. 1., Abb.2.)^{1,5}</p> <p>2. Anforderungen an die behandelnden Fachärzte</p> <p>Es besteht ein weitreichender Konsens, dass die Erlangung optimaler Ergebnisse bei der LDR-Brachytherapie eine hohe Behandlungsqualität durch die behandelnden Fachärzte voraussetzt.</p> <p>Um eine Aufrechterhaltung der aktuellen Behandlungsqualität basierend auf den aktuellen Qualitätssicherungsmaßnahmen aufrecht zu erhalten, erscheint eine Ergänzung zu den vorgeschlagenen Qualitätsanforderungen empfehlenswert.</p> <p>In § 6 sollte vorgesehen werden, dass zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie die dynamisch intraoperative Behandlungsplanung (sog. Online-Planung) zur Dosisverteilung innerhalb des Zielvolumens (Prostata) einzusetzen ist.</p> <p>3. Interdisziplinäre Konferenz zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzeptes</p> <p>Die interdisziplinäre Konferenz zur Erstellung des optimalen Behandlungskonzeptes für einen Patienten unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen ist in allen Behandlungszentren für Prostatakrebs ein fest implementiertes Verfahren. Alle Fachärzte, die den Patienten potenziell behandeln können, sind wesentlicher Bestandteil der Routine. Es empfiehlt sich diese Herangehensweise der interdisziplinären Konferenz beizubehalten und entsprechend PatV (§4) zu dokumentieren.</p> <p>Die Einbeziehung des Fachgebietes der inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie in § 4 Abs. 2 b) des Beschlussentwurfs ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom allerdings nicht nachvollziehbar, da diese Indikation keine systemische, onkologische Therapie erfordert. Damit bestehen, anders als beim fortgeschritten oder metastasierenden Karzinom, nur begrenzte Erfahrungen im Umgang mit der Erkrankung auf Seiten der Fachärzte für innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Eckert & Ziegler BEBIG GmbH		
Der Termin der Anhörung wird spätestens zwei Wochen vorher bekannt gegeben		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Literatur

1. Health related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, Fernandez P et al. *IJROBP* Vol 72 (2008) 421-432
2. aus (1) Shortview Shortview QOL- Health related quality of life 2 years after treatment. Ferrer et al 2008
Datenblatt EPIC QOL
3. aus (5) Shortview QOL-Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer- Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes, Datenblatt EPIC QOL
4. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Morris WJ, Tyldesley S et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 98, No. 2, pp. 275e-285, 2017
5. Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes. Frank SJ et al.: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Feb 1;100(2):374-382. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.050
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 1.2020 NCCN.org, 2020
7. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Ash D, Flynn A, Battermann J et al. *Radiotherapy and Oncology* 57(2000) 315-321
8. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T., Henry AM, Ioniau S., Lm TB, Mason MD., Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T., van der Poel HG, van der Kwast TH., Rouviere O., Schoots IG, Wiegel T., Vornford P. *European Urology* 71 (2017) 618-629
9. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy Brian J. Davis, *Brachytherapy* 11 (2012) 6 -19
10. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. Mark K. Buyyounouski MD, MS, Peter L. Choyke MD, FACR, Jesse K. McKenney MD, Oliver Sartor MD, Howard M. Sandler MD, MS, FASTRO, Mahul B. Amin MD, Michael W. Kattan MBA, PhD, Daniel W. Lin MD. *CA Cancer J Clin* 2017;67:245–253. © 2017 American Cancer Society.
11. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer Anthony V. D'Amico, MD, PhD; Richard Whittington, MD; S. Bruce Malkowicz, MD; Delray Schultz, PhD; Kenneth Blank, MD; Gregory A. Broderick, MD; John E. Tomaszewski, MD; Andrew A. Renshaw, MD; Irving Kaplan, MD; Clair J. Beard, MD; Alan Wein, MD *JAMA*, September 16, 1998—Vol 280, No. 11
12. Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: comparisons with nomogram predictions in patients with non-metastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease. Zimmermann JS, Osieka R, Bruns T. *J Contemp Brachytherapy* 2018; 10, 4: 297–305
13. Mellinger GT (1977) Prognosis of prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 61–72

14. Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN et al (2005) Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: changes in the pathologist's practice. *Eur Urol* 47:196–201
15. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Helpap B, Egevad L. Virchows Arch* (2006) 449:622–627
16. Konsenskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms G. Kristiansen, L. Egevad, M. Amin, B. Delahunt, J.R. Srigley, P.A. Humphrey, J.I. Epstein. *Pathologe* 2016; 37:17-26
17. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW et al (2013) Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 111: 753-760
18. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the gleason score. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al (2015) *Euro Urol*. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046
19. Kritische Bewertung medizinischer Leitlinien . Eine Analyse und Diskussion der Ergebnisse des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens. Inaugural-Dissertation Monika Leigemann. Aus dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin, Köln 2009
20. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. Books on demand Norderstedt 2006. ÄZQ Schriftenreihe; 26. Internet: <http://www.aezq.de/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe26.pdf>
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Prostate Cancer Version 3.2016 NCCN.org, 2016
22. Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations. Serrano NA, Anscher MS. *Oncology (Williston Park)* 30(3) 229.336
23. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH), Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, Mai 2019
24. Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate risk prostate cancer. Statement from the DEGRO Working group on prostate cancer. Beck M., Böhmer D., Aebersold DM et al.: *Strahlenther.Onkol.* (2020) 196:109-116
25. Brachytherapy monotherapy may be sufficient for a subset of patients with unfavorable intermediate risk prostate cancer. King MT et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigation*, Volume 36, Issue 4, April 2018, Pages 157.e15-157.e20
26. Long-term oncological and functional follow-up in low dose rate brachytherapy (LDRBT) for prostate cancer: results from the prospective nation-wide Swiss Registry. *BJUI* 2020: <https://doi.org/10.1111/bju.15003>
27. Quality of life after low-dose rate brachytherapy for prostate carcinoma – long-term results and literature review on QLQ-C30 and QLQ-PR25 results in published brachytherapy series. Buergy D., Schneiberg V, Schqefer J, Welzel G, Trojan L, Bolenz C, Wenz F. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Jan 22;16(1):21. doi: 10.1186/s12955-018-0844-8.
28. Low-dose-rate brachytherapy as a minimally invasive curative treatment for localised prostate cancer has excellent oncological and functional outcomes: a retrospective analysis from a single centre. D'hulst P., Mattelaer P, Darras J, Staelens L, Pottel H, Ponette D. . *Cent European J Urol*. 2018;71(3):270-275. doi: 10.5173/cej.2018.1749.
29. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival. Ito K et al: *Int J Clin Oncol*. 2018 Dec;23(6):1148-1159. doi: 10.1007/s10147-018-1309-0.

30. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with low risk prostate cancer: An interim analysis of 312 cases. Badakhshi H, Graf R, Budach V, Wust P.. Strahlenther Onkol. 2015 Apr;191(4):303-9. doi: 10.1007/s00066-014-0762-6
31. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. BJU Int. 2018 May;121(5):781-790. doi: 10.1111/bju.14122
32. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate-Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in der Fassung vom 19. Dezember 2013
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 19.03.2014 B4 vom 19. März 2014 in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 15. Oktober 2015
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 21.12.2015 B1 vom 21. Dezember 2015 in Kraft getreten am 22. Dezember 2015
33. Lokal begrenztes Prostatakarzinom. Konzeptstudie für ein Qualitätssicherungsverfahren. Erstellt vom IQTIQ im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses, 30. November 2017

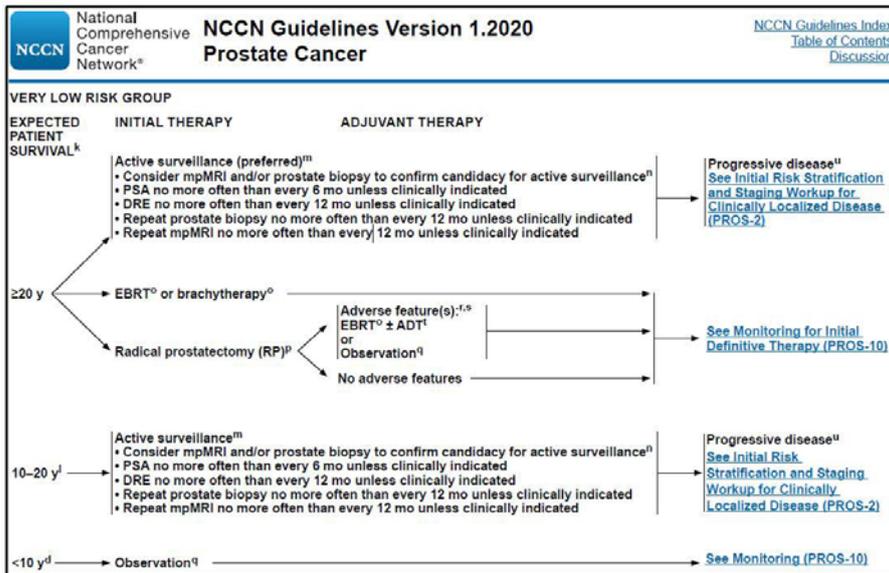
Anhang I

National Comprehensive Cancer Network®		NCCN Guidelines Version 1.2020 Prostate Cancer		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion			
INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING WORKUP FOR CLINICALLY LOCALIZED DISEASE							
Risk Group	Clinical/Pathologic Features	Imaging ^{1,0}	Germline Testing ⁶	Molecular/Biomarker Analysis of Tumor ²	Initial Therapy		
Very low ^d	Has all of the following: • T1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, <50% cancer in each fragment/core ^a • PSA density <0.15 ng/mL/g	Not indicated	Recommended if family history positive or intraductal/criform histology See PROS-1	Not indicated	See PROS-3		
Low ^d	Has all of the following but does not qualify for very low risk: • T1–T2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL	Not indicated	Recommended if family history positive or intraductal/criform histology See PROS-1	Consider if life expectancy ≥10 y ^f	See PROS-4		
Intermediate ^d	Has all of the following: • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRF): • T2b–T2c • Grade Group 2 or 3 • PSA 10–20 ng/mL	Favorable intermediate	Has all of the following: • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive ^e	• Bone imaging ^h : not recommended for staging • Pelvic ± abdominal imaging ⁱ : recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-8	Recommended if family history positive or intraductal/criform histology See PROS-1	Consider if life expectancy ≥10 y ^f	See PROS-5
		Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥50% biopsy cores positive ^e	• Bone imaging ^h : recommended if T2 and PSA >10 ng/mL • Pelvic ± abdominal imaging ⁱ : recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-8	Recommended if family history positive or intraductal/criform histology See PROS-1	Consider if life expectancy ≥10 y ^f	See PROS-6
High	Has no very-high-risk features and has at least one high-risk feature: • T3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL	• Bone imaging ^h : recommended • Pelvic ± abdominal imaging ⁱ : recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-8	Recommended	Consider if life expectancy ≥10 y ^f	See PROS-7		
Very high	Has at least one of the following: • T3b–T4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5	• Bone imaging ^h : recommended • Pelvic ± abdominal imaging ⁱ : recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-8	Recommended	Not routinely recommended	See PROS-7		

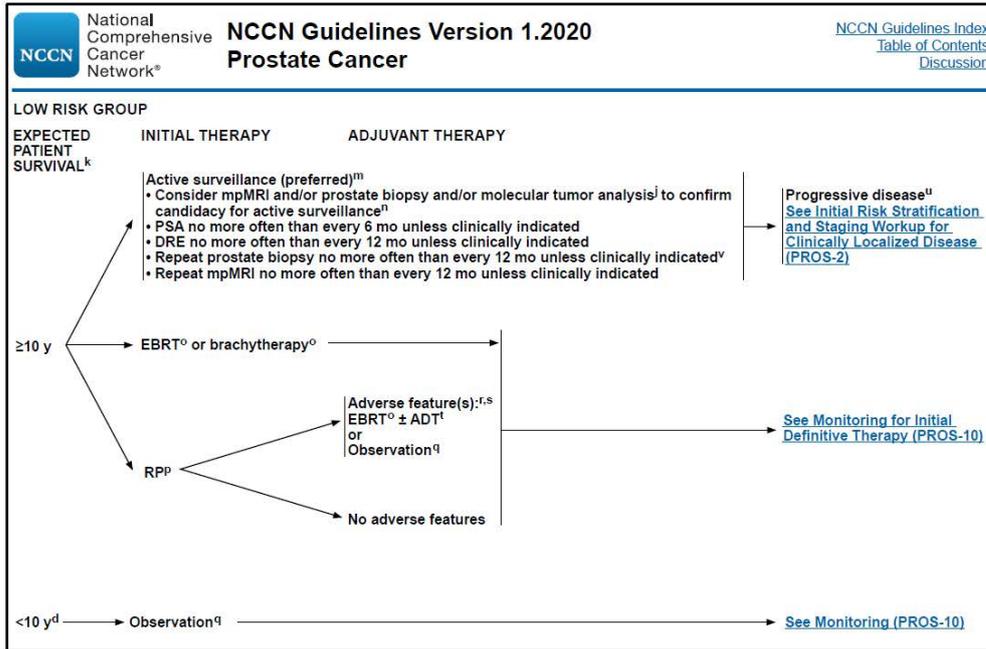
[See Footnotes for Initial Risk Stratification And Staging Workup For Clinically Localized Disease \(PROS-2A\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

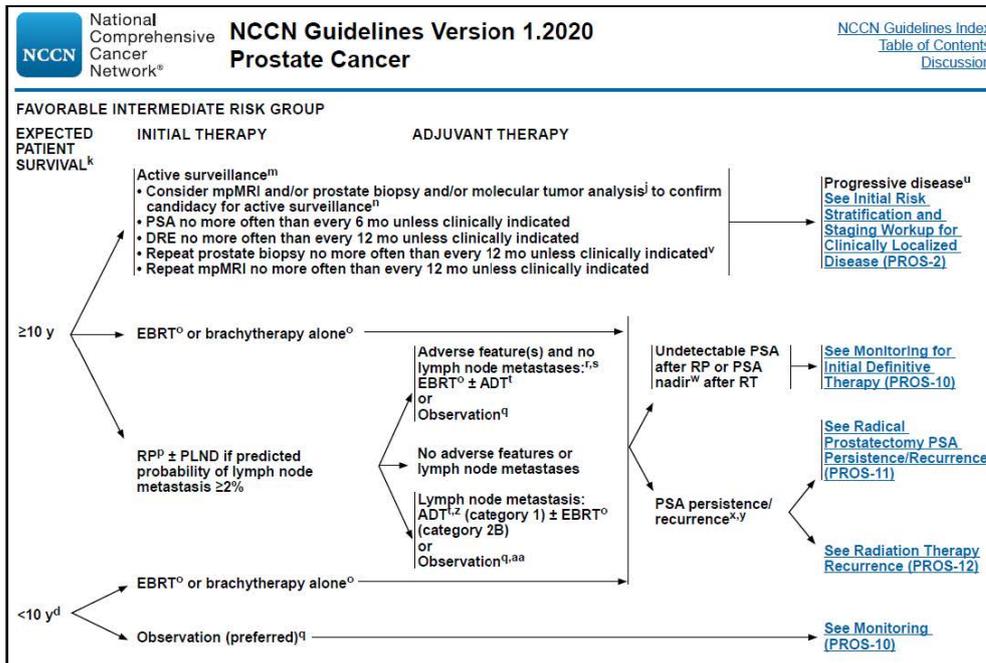
Risikoklassifizierung⁶



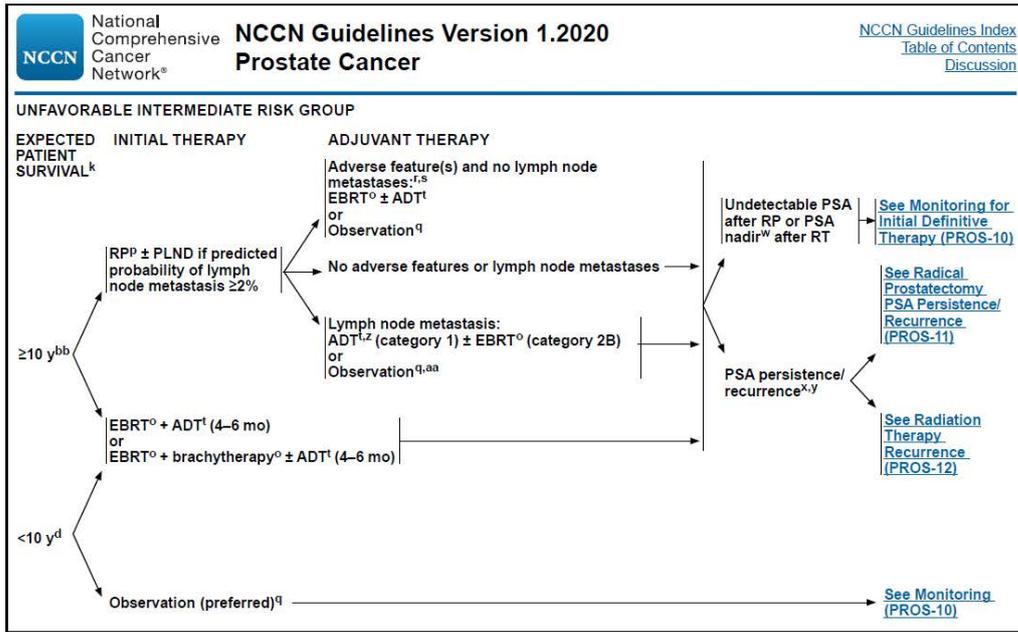
Sehr niedrige Risikogruppe⁶



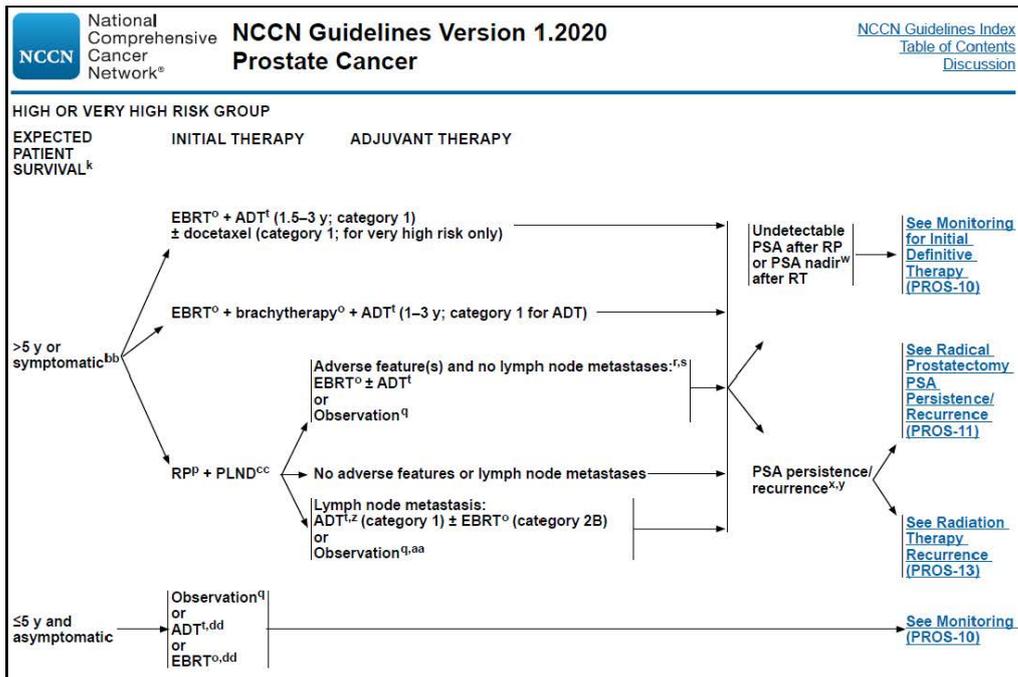
Niedrige Risikogruppe⁶



Günstige Intermediäre Risikogruppe⁶



Ungünstige Intermediäre Risikogruppe⁶



Hohe Risikogruppe⁶

Anhang II

A. PATIENTENINFORMATION

§ 1 Brachytherapie bei Niedrig-Risiko-Prostatakrebs:

Welche Vor- und Nachteile hat sie?

Bei Ihnen wurde ein Niedrig-Risiko-Prostatakrebs entdeckt. Das bedeutet, dass

- in Ihrer Prostata einzelne Bereiche mit Krebszellen gefunden wurden,
- die Krebszellen aber kaum verändert und wenig aggressiv sind,

Vorschlag zur Ergänzung:

Bei bis zu 20% der Männer ist die Identifizierung aggressiverer Tumoranteile mittels Biopsie nicht zuverlässig möglich

- Der Krebs auf die Prostata begrenzt ist (er hat keine Lymphknoten befallen und keine Metastasen gebildet)

Vorschlag zur Änderung:

der Krebs in 80-90% auf die Prostata begrenzt ist (in 10-20 % besteht eine Infiltration der Prostatakapsel, er hat in der Regel keine Lymphknoten befallen und keine Metastasen gebildet).

So beunruhigend die Diagnose ist: Niedrig-Risiko-Prostatakrebs wächst nur sehr langsam, manchmal gar nicht.

Vorschlag zur Ergänzung:

In seltenen Fällen wird der Krebs im Laufe der folgenden Monate und Jahre aggressiver.

Die Prognose ist daher sehr gut. Über einen Zeitraum von 10 Jahren stirbt nur 1 von 100 Männern mit Niedrig-Risiko-Prostatakrebs an seinem Tumor. Anders ausgedrückt: 99 von 100 Männern sterben in den darauffolgenden 10 Jahren nicht daran.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, mit Niedrig-Risiko-Prostatakrebs umzugehen. Diese Information soll Ihnen dabei helfen, die Vor- und Nachteile abzuwägen.

ES GIBT FOLGENDE MÖGLICHKEITEN:

- **Brachytherapie (Innere Strahlentherapie):** Der Krebs wird mithilfe von schwach radioaktiven Stiften von innen bestrahlt.
- **Äußere Strahlentherapie:** Der Krebs wird von außen durch die Haut bestrahlt.
- **Entfernung der Prostata (Prostatektomie):** Die Prostata wird samt Krebs operativ entfernt.
- **Aktive Überwachung:** Der Prostatakrebs wird regelmäßig kontrolliert. Nur wenn der Krebs wächst, wird eine Behandlung begonnen.

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Möglichkeiten sind auf den folgenden Seiten dargestellt.

Für Männer, die älter sind oder schwere Erkrankungen haben und deshalb keine belastenden Behandlungen mehr auf sich nehmen wollen, ist ein „abwartendes Beobachten“ möglich. Hierbei behandelt man nicht den Krebs, sondern nur mögliche Folgebeschwerden. Dann reichen weniger

Kontrolluntersuchungen aus.

Vorschlag zur Ergänzung:

Die Erkrankung kann allerdings auch aggressiver werden und eine spätere Behandlung erforderlich machen, die dann oftmals intensiver verläuft als es im Frühstadium der Fall gewesen wäre.

PERSÖNLICHE ENTSCHEIDUNG

Die Alternativen haben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Es gibt daher keine richtige oder falsche Entscheidung. Die Wahl ist vor allem eine Frage der persönlichen Abwägung. So wollen manche Männer möglichst sichergehen, dass der Krebs aus dem Körper entfernt wird, und nehmen dafür Nebenwirkungen wie Erektionsstörungen oder ungewollten Harnverlust in Kauf. Andere wollen solche Nebenwirkungen möglichst vermeiden und sind dafür bereit, regelmäßige und teils aufwendige Kontrolluntersuchungen wahrzunehmen.

WICHTIG: Sie haben ausreichend Zeit, um in Ruhe abzuwägen. Lassen Sie sich bei Ihrer Entscheidung nicht unter Druck setzen.

ANLAGE DER ZUSAMMENFASSENDEN DOKUMENTATION

VOR- UND NACHTEILE DER BRACHYTHERAPIE IM VERGLEICH ZU ANDEREN MÖGLICHKEITEN				
	Brachytherapie	Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
Was wird gemacht?	<p>Der Krebs wird von innen bestrahlt. Ziel ist, möglichst alle Krebszellen zu zerstören. Dazu werden mit Hohlnadeln reiskorngroße radioaktive Stifte (Seeds) in die Prostata eingebracht.</p> <p>Der Eingriff dauert etwa 2 bis 3 Stunden.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Der Eingriff dauert etwa 1 bis 2 Stunden.</p> <p>Außerdem ist ein Termin zur Planung des Eingriffs und ein weiterer zur Kontrolle erforderlich.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Außerdem ist ein weiterer Termin zur Kontrolle der Positionierung der Seeds erforderlich.</p> <p>Der Eingriff wird unter Narkose durchgeführt.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Eine Reha ist möglich, aber i.d.R. nicht erforderlich.</p>	<p>Der Krebs wird von außen durch die Haut bestrahlt. Ziel ist, möglichst alle Krebszellen zu zerstören.</p> <p>Der Krebs wird über einen Zeitraum von etwa 2 Monaten an 5 Tagen in der Woche bestrahlt. Eine Behandlungssitzung dauert etwa 30 bis 45 Minuten.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Eine Behandlungssitzung dauert 10 bis 15 Minuten.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: In einigen Fällen ist eine kurze, vorherige Narkose für die Platzierung sog. Goldmarker in der Prostata erforderlich.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Eine Reha ist möglich, aber i.d.R. nicht erforderlich.</p>	<p>Die Prostata wird samt Krebs herausoperiert. Neben der Prostata werden auch die Bläschendrüse und Teile der Samenleiter entfernt.</p> <p>Es ist ein Krankenhausaufenthalt von einigen Tagen nötig. In der Regel dauert es einige Wochen, bis man sich von der Operation erholt hat. Der Eingriff wird unter Narkose durchgeführt.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Danach ist eine Anschlussheilbehandlung in einer Reha-Klinik zwingend notwendig.</p>	<p>Der Krebs wird mithilfe von regelmäßigen Bluttests und Gewebeentnahmen (Biopsien) kontrolliert. Falls er wächst, wird er behandelt – entweder mit einer Strahlentherapie oder einer Operation.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Falls er wächst, wird er behandelt – entweder mit einer äußeren Strahlentherapie, Brachytherapie oder einer Operation.</p> <p>Die aktive Überwachung berücksichtigt, dass Niedrig-Risiko-Prostatakrebs oft nur sehr langsam oder gar nicht wächst und daher oft nicht behandelt werden muss. Sie kann helfen, unnötige Therapien und ihre Nebenwirkungen zu vermeiden.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Bei Nichteinhaltung der Kontrollintervalle, kann ein Krebswachstum unbemerkt bleiben und eine intensivere Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt notwendig werden.</p>
Wie viele Männer sterben in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs?	<p>Für die Brachytherapie gibt es noch keine verlässlichen Daten.</p> <p>Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer sterben wie bei einer äußeren Strahlentherapie.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: 1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.</p>	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.
Wie viele Männer entwickeln Metastasen?	<p>Wie häufig Männer Metastasen entwickeln, ist nicht bekannt.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: 1 – 2 von 100 Männern entwickeln Metastasen.</p>	3 von 100 Männern entwickeln Metastasen.	2 von 100 Männern entwickeln Metastasen.	6 von 100 Männern entwickeln Metastasen.

Wie viele Männer sterben in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs?	<p>Für die Brachytherapie gibt es noch keine verlässlichen Daten.</p> <p>Fachleute gehen davon aus, dass ähnlich viele Männer sterben wie bei einer äußeren Strahlentherapie.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: 1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.</p>	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.	1 von 100 Männern stirbt in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs.
Wie viele Männer entwickeln Metastasen?	<p>Wie häufig Männer Metastasen entwickeln, ist nicht bekannt.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: 1 – 2 von 100 Männern entwickeln Metastasen.</p>	3 von 100 Männern entwickeln Metastasen.	2 von 100 Männern entwickeln Metastasen.	6 von 100 Männern entwickeln Metastasen.

	Brachytherapie	Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
Wie oft kommt es zu Beschwerden beim Wasserlassen oder ungewolltem Harnverlust (Harninkontinenz)?	<p>Beim Einsetzen der Seeds können die Harnwege verletzt werden und die Prostata stark anschwellen. Dies kann zu starken Schmerzen beim Wasserlassen führen. Zudem kann der Harndrang zunehmen und der Harnstrahl schwächer werden. Manchmal ist vorübergehend ein Blasenkatheter erforderlich, weil der Harn nicht mehr abfließt.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Beim Einsetzen der Seeds und in den Wochen danach kann die Prostata anschwellen. Dies kann zu einem abgeschwächten Harnstrahl und häufigeren Wasserlassen führen. Selten ist vorübergehend ein Blasenkatheter erforderlich, weil der Harn nicht mehr abfließt.</p> <p>Beschwerden beim Wasserlassen oder Halten des Urins verschwinden meist innerhalb von 1 bis 2 Jahren oder lassen nach.</p>	<p>Während der Strahlentherapie und in den ersten Wochen danach können sich Blase und Harnröhre entzünden. Dies kann sich zum Beispiel durch erhöhten Harndrang oder Brennen beim Wasserlassen äußern.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Selten ist vorübergehend ein Blasenkatheter erforderlich, weil der Harn nicht mehr abfließt.</p> <p>Es besteht ein geringes Risiko für einen ungewollten Harnverlust. Schätzungsweise 2 von 100 Männern brauchen deswegen langfristig Einlagen.</p>	<p>Während der Operation kann der Harnröhrenmuskel verletzt werden. Dadurch entwickeln 30 von 100 Männern eine Harninkontinenz. Etwa die Hälfte dieser Männer benötigen deswegen langfristig Einlagen.</p> <p>Durch die Bildung von Narben am Blasenhals kann es außerdem zu Problemen beim Wasserlassen kommen.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Selten ist vorübergehend ein Blasenkatheter erforderlich, weil der Harn nicht mehr abfließt. In diesem Fall wäre eine erneute Operation notwendig.</p>	<p>Während der aktiven Überwachung besteht kein Risiko.</p> <p>Wenn sich ein Mann später doch operieren oder bestrahlen lässt, kann es zu Harnproblemen kommen.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Wenn sich ein Mann später doch operieren oder bestrahlen lässt, kann es zu Harnproblemen in der jeweils, bei den anderen Methoden, beschriebenen Ausprägung kommen.</p>

	<p>Vorschlag zur Änderung: Beschwerden beim Wasserlassen oder Halten des Urins verschwinden meist innerhalb von 6 bis 12 Monaten.</p>			
Wie oft kommt es zu Darmproblemen oder ungewolltem Stuhlabgang (Stuhlinkontinenz)?	<p>Nach bisherigen Studien scheint die Brachytherapie seltener zu Darmproblemen zu führen als eine äußere Strahlentherapie.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Nach bisherigen Studien führt die Brachytherapie seltener zu Darmproblemen als eine äußere Strahlentherapie.</p>	<p>Vor allem während der Strahlentherapie und in den beiden Jahren danach kommt es bei etwa 4 von 100 Männern zu ungewollten Stuhlabgängen.</p> <p>Bis zu 4 von 100 Männern haben langfristig mit flüssigem Stuhl zu tun. Es kann auch Blut im Stuhl sein.</p>	<p>Es besteht kein Risiko für Darmprobleme.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Intraoperativ kann es zu einer Verletzung des Darms kommen. Das Risiko einer Stuhlinkontinenz besteht nur bei Operationen, die durch den Damm erfolgen.</p>	<p>Während der aktiven Überwachung besteht kein Risiko.</p> <p>Wenn sich ein Mann später doch bestrahlen lässt, kann es zu Stuhlproblemen kommen.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Wenn sich ein Mann später doch bestrahlen oder operieren lässt, kann es zu ähnlichen Problemen kommen wie bei einer sofortigen Behandlung.</p>

	Brachytherapie	Äußere Strahlentherapie	Entfernung der Prostata	Aktive Überwachung
Wie oft kommt es zu Erektionsstörungen?	<p>Die Brachytherapie führt seltener zu Erektionsstörungen als eine Entfernung der Prostata.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Die Brachytherapie führt seltener und später zu Erektionsstörungen als eine Entfernung der Prostata.</p> <p>Im Vergleich zur äußeren Strahlentherapie treten Erektionsstörungen ähnlich häufig auf.</p>	<p>Bei 35 von 100 Männern führt die Strahlentherapie in den ersten Monaten zu Erektionsstörungen. Bei der Hälfte bleiben die Erektionsstörungen bestehen.</p>	<p>Bei 45 von 100 Männern führt der Eingriff in den ersten Monaten zu Erektionsstörungen. In der Regel bleiben die Erektionsstörungen bestehen.</p>	<p>Während der aktiven Überwachung besteht kein Risiko.</p> <p>Wenn sich ein Mann später doch operieren oder bestrahlen lässt, kann es zu Erektionsstörungen kommen.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Vereinzelt treten durch die psychologische Belastung des Abwartens Störungen der Sexualität auf.</p>

Was ist noch wichtig?	<p>Die Seeds bleiben in der Prostata. Manchmal wandern einzelne Seeds in andere Teile des Körpers – Die gesundheitlichen Risiken davon sind nicht abschließend geklärt.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Werden Einzelseeds verwendet, migrieren in seltenen Fällen einzelne Seeds in andere Teile des Körpers. Bei der Verwendung von sog. Seedketten ist dies nahezu ausgeschlossen.</p> <p>Da es sich um einen Eingriff handelt, besteht ein allgemeines Infektions- und Narkoserisiko.</p>	<p>Die Bestrahlung erhöht langfristig das Risiko, dass sich ein anderer Krebs bildet. Dieses Risiko ist aber sehr gering.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: Werden vorher Goldmarker eingesetzt, handelt es sich um einen Eingriff, bei dem ein allgemeines Infektions- und Narkoserisiko besteht.</p>	<p>Nach der Operation benötigen die meisten Männer für einige Tage einen Blasenkatheter.</p> <p>Bei der Operation kann es zu Komplikationen kommen, wie Blutungen, Infektionen, Thrombosen und Wundheilungsstörungen. Außerdem besteht ein allgemeines Narkoserisiko.</p> <p>Vorschlag zur Ergänzung: In sehr seltenen Fällen kann der Patient bei dem Eingriff versterben.</p> <p>Sollte der Krebs nicht vollständig entfernbar sein, kann eine anschließende äußere Bestrahlung notwendig werden. Das geht mit einem geringen Risiko für die Bildung anderer Tumor einher.</p>	<p>Etwa die Hälfte der Männer, die sich für eine aktive Überwachung entscheiden, lässt sich später operieren oder bestrahlen. Manchen werden die regelmäßigen Untersuchungen zu anstrengend, andere belastet der Gedanke, Krebs im Körper zu haben, zu sehr. Eine Behandlung kann auch nötig werden, wenn der Krebs später wächst.</p> <p>Die Biopsien können schmerzhaft sein und vorübergehend zu Blut im Urin oder der Samenflüssigkeit führen. Bei etwa einer von 100 Gewebeentnahmen kommt es zu Komplikationen wie einer Infektion.</p> <p>Vorschlag zur Änderung: Bei etwa 3-5 von 100 Gewebeentnahmen kommt es zu Komplikationen wie einer Infektion oder Sepsis.</p> <p>Wie oft Biopsien sinnvoll sind, kann man mit der Ärztin oder dem Arzt besprechen.</p>
-----------------------	--	---	--	---

HABEN SIE NOCH FRAGEN?

Wenn Sie zur Brachytherapie oder den anderen Möglichkeiten noch Fragen haben, können Sie diese auf den nächsten beiden Seiten notieren.

	Offene Fragen
Brachytherapie	
Äußere Strahlentherapie	
Entfernung der Prostata	
Aktive Überwachung	

B. PATIENTENINFORMATION

§ 2 Brachytherapie bei Niedrig-Risiko-Prostatakrebs:

Welche Vor- und Nachteile hat sie?

1. Ausführliche Informationen über Niedrig-Risiko-Prostatakrebs finden Sie im Internet:

- Was ist ein Niedrig-Risiko-Prostatakrebs und wie wird er behandelt? www.gesundheitsinformation.de/nrp
Die Seite konnte nicht aufgerufen werden.
- Informationen zur Brachytherapie:
<https://www.gesundheitsinformation.de/brachytherapie>
Die Seite ist sehr allgemein gehalten und nicht prostataspezifisch.
- Patientenleitlinie Prostatakrebs:
www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/prostatakrebs
Die aktuelle Klassifizierung nach der ISUP Definition ist in dieser Leitlinie ebenfalls nicht berücksichtigt und entspricht nicht den aktuellen, wissenschaftlichen Kenntnissen.

2. Hilfe für das Arztgespräch

Bei der Wahl der Behandlung spielen viele Faktoren eine Rolle, zum Beispiel das Alter, das genaue Krebsstadium, Begleiterkrankungen und die Größe der Prostata. Wenn Sie hierzu noch Fragen haben, können Sie diese mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt klären. Dies gilt auch für alle anderen Dinge, die Sie bewegen oder in Sorge versetzen.

Es kann hilfreich sein, sich für das Gespräch Fragen oder Überlegungen zu notieren und diese Information mitzunehmen. Was ist noch ungeklärt? Was ist mir wichtig? Was beschäftigt mich am meisten? Falls Sie mehr Unterstützung brauchen: Sie können auch eine zweite ärztliche Meinung einholen. Dabei haben Sie die Möglichkeit, sich sowohl urologisch als auch strahlenmedizinisch beraten zu lassen.

Hier finden Sie eine Liste von Fragen, aus denen Sie die auswählen können, die Ihnen wichtig sind:

- www.gesundheitsinformation.de/frageliste



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten
Prostatakarzinom**

Varian Medical Systems Deutschland GmbH	
20. Mai 2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Anlage 3, §3: Methode, GKV zusätzlich „Die Behandlung erfolgt als Monotherapie mit kurativem Behandlungsziel“</p> <p>Stellungnahme Varian: Wird eine Kombinationstherapie grundsätzlich ausgeschlossen?</p>	
<p>Anlage 3, §4: Indikationsstellung „PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score = 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a“</p> <p>Stellungnahme Varian: Wird hiermit ein Gleason-Score ungleich 6 ausgeschlossen? Wenn ja, warum?</p>	<p>Laut Anlagentext ist die interstitielle LDR- Brachytherapie für Niedrigrisikopatienten indiziert. Diverse Fachverbände sowie D'Amico et al. stimmen darüber ein, dass diese Klassifizierung einen Gleason-Score von ≤6 beinhaltet. Siehe: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328553/</p>
<p>Anlage 4: Patienteninformation, Tabelle. Reihe: Was wird gemacht? Spalte: Äußere Strahlentherapie „Der Krebs wird über einen Zeitraum von etwa 2 Monaten an 5 Tagen in der Woche bestrahlt. Eine Behandlungssitzung dauert etwa 30 bis 45 Minuten“</p> <p>Stellungnahme Varian: Die Zeitangabe ist nicht korrekt. Eine Behandlungssitzung dauert im Schnitt 15 Minuten. Dies schließt oft die Zeit in der Umkleidekabine mit ein.</p>	<p>Es ist wichtig, dass PatientInnen hier eine korrekte Einschätzung des zeitlichen Aufwands erhalten. Die 15 Minuten, die wir hier angeben, sind geräte- und herstellerunabhängig. Siehe auch die Website des Krebsinformationsdienstes: https://www.krebsinformationsdienst.de/service/iblatt/prostatakrebs_lokal.pdf?m=1573033516&</p>



Bundesverband
Medizintechnologie e.V.
Reinhardtstraße 29b
10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 246 255 - 0
Fax +49 (0)30 246 255 - 99
info@bvmed.de
www.bvmed.de

Berlin, 22. Mai 2020

Win

+49 (0)30 246 255 – 26

E-Mail: winkler@bvmed.de

Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Seite 2 der BVMed-Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vom 22. Mai 2020

Begründung

Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Der BVMed vertritt rund 220 Industrie- und Handelsunternehmen der Medizintechnikbranche. Dazu zählen eine Vielzahl von Herstellern von Medizinprodukten, die in der stationären und ambulanten Versorgung der GKV-Versicherten eingesetzt werden. Bei den entsprechenden Verfahren geht es in aller Regel um wichtige Behandlungsmethoden, die bei Patienten für ein Mehr an Therapieoptionen und ein besseres Versorgungsniveau sorgen.

Zu diesen wichtigen Behandlungsmethoden gehört auch die sog. interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, die insbesondere in frühen Prostatakrebsstadien sehr effektiv ist und im Vergleich zu anderen Behandlungsalternativen relativ geringe Nebenwirkungen aufweist. Wir begrüßen es daher, dass der Gemeinsame Bundesausschuss diese wichtige Therapie dauerhaft in die vertragsärztliche Versorgung sowie Krankenhausversorgung aufnehmen und eine qualitativ hochwertige Anwendung dieser Methode sicherstellen möchte.

Ungeachtet dessen möchten wir in zweierlei Hinsicht eine Anpassung des vorliegenden Beschlussentwurfs der Qualitätssicherungsrichtlinie anregen, um Unsicherheiten bei GKK-Versicherten, Leistungserbringern sowie Krankenkassen über die Reichweite des Beschlussentwurfs zu vermeiden und gleichzeitig eine auf dem neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse beruhende Versorgung der betreffenden Patienten mit der LDR-Brachytherapie zu gewährleisten:

1. Unsicherheiten über leistungsrechtliche Folgen des Beschlusses

Wir halten es für erforderlich, die leistungsrechtlichen Folgen des Beschlussentwurfs zu verdeutlichen:

a) Nach Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts folgt aus dem Rechtsstaatsgebot (Art. 20 Abs. 3 GG), dass gesetzliche Regelungen so gefasst sein müssen, dass der Betroffene Veränderung unterworfen hat und die Rechtslage so konkret erkennen kann, dass er sein Verhalten danach auszurichten vermag. Dies gilt nicht nur bei Eingriffen in die Freiheitssphäre des einzelnen, sondern auch und gerade bei der Gewährung von Leistungen (vgl. BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris). Es ist in der sozialgerichtlichen Rechtsprechung anerkannt, dass diese verfassungsrechtlichen Gebote im Bereich des Krankenversicherungsrechts auch bei untergesetzlichen Rechtsnormen zur Anwendung kommen (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris).

b) Aufgrund ihrer Relevanz für die Behandlung der Versicherten in Deutschland unterliegen die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses einer Vielzahl von einfach-gesetzlichen und verfassungsrechtlichen Bindungen. Hervorzuheben ist an dieser Stelle u. a. das aus dem Rechtsstaatsprinzip (Artikel 20 Abs. 3 GG) abgeleitete Gebot der Normenklarheit und Normenwahrheit (hierzu: BVerfG, Beschluss vom 9. April 2003, Az.: 1 BvL 1/01, Rn. 61, zitiert nach juris), das auch und gerade bei untergesetzlichen Normen Geltung beansprucht (vgl. BSG, Urteil vom 19. Februar 2014, Az.: B 6 KA 38/12 R, Rn. 23, zitiert nach juris). Für alle von den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses Betroffenen, insbesondere also GKV-Versicherte, Kostenträger und Leistungserbringer, muss danach hinreichend klar sein, welche rechtlichen Folgen mit den jeweiligen Richtlinien für die Leistungserbringung verbunden sind.

Seite 3 der BVMed-Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vom 22. Mai 2020

c) In den Beschlussentwürfen ist vorgesehen, dass in der „Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung“ sowie in der „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ jeweils in der Anlage I. eine neue Nummer mit der Überschrift „Interstitielle LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil“ eingefügt wird. Daher kann sich auch die geplante Qualitätsrichtlinie ausschließlich auf den Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil beziehen. Die dort aufgestellten Anforderungen gelten daher nicht beim Einsatz der interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom anderer Patientenpopulationen bzw. in einer Kombinationstherapie. Ebenso wenig bedeutet die Aufnahme der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil in die genannten Richtlinien, dass umgekehrt ein Einsatz dieser Behandlungsmethode bei anderen Patientenpopulationen nicht mehr in Rahmen der Krankenhausbehandlung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen eingesetzt werden könnte.

d) Angesichts der dem Bundesausschuss bekannten Diskussionen um die Erbringung von Potentialleistungen gemäß § 137c Abs. 3 SGB V in der Krankenhausversorgung halten wir es jedoch umso mehr für notwendig, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in der geplanten Qualitätsrichtlinie deutlich macht, dass die dort vorgesehenen Maßnahmen nicht die Erbringung der LDR-Brachytherapie bei anderen Patientenpopulationen beschränken, sondern ein entsprechender Einsatz weiterhin möglich ist, soweit das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative im Sinne der §§ 39 Abs. 1 Satz 1, 137c Abs. 1 Satz 1 SGB V vorliegt. Andernfalls halten wir es für wahrscheinlich, dass einzelnen Krankenkassen die Qualitätsrichtlinie missverstehen und sich auf den Standpunkt stellen könnten, dass der Einsatz der LDR-Brachytherapie bei anderen Patientenpopulationen von vornherein nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen möglich sei.

2. Berücksichtigung des neuesten Stands der medizinischen Erkenntnisse

Darüber hinaus halten wir es für wichtig, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in seiner Qualitätsrichtlinie die mittlerweile geänderten medizinischen Kriterien berücksichtigt, die zur Beschreibung der Patientenpopulation mit niedrigem Risikoprofil international verwendet werden:

a) Der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen seiner Methodenbewertung nach den §§ 2 Abs. 1 SGB V, 137c Abs. 1, 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V stets den neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen. Sofern sich daher während des Bewertungsverfahrens die medizinischen Kriterien bei der Beschreibung und Einteilung von Patientenpopulationen weiterentwickeln, sind diese aktuellen Kriterien der Bewertung zugrunde zu legen. Gerade bei einem langjährigen Methodenbewertungsverfahren spielt dies eine Rolle.

b) Im Beschlussentwurf wird bisher Bezug genommen auf das Prostatakarzinom mit den Faktoren PSA < 10 ng/ml, Gleason Score = 6 und cT Kategorie 1 oder 2a, entsprechend einem Low Risk Karzinom in der Einteilung der deutschen S3-Leitlinie. Von unseren Mitgliedsunternehmen haben wir erfahren, dass diese Einteilung der Patientenpopulation sich in den einschlägigen internationalen Leitlinien so nicht mehr wiederfindet. Stattdessen ist es in der Zwischenzeit zu Veränderungen beim Gleason-Score System gekommen. Nach unserem Kenntnisstand werden mittlerweile auch Tumore mit Gleason Score 7a einbezogen.

Seite 4 der BVMed-Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vom 22. Mai 2020

c) In der deutschen S3-Leitlinie sind diese Änderungen bisher noch nicht berücksichtigt worden. Damit die geplante Qualitätsrichtlinie bei der LDR-Brachytherapie im Interesse aller Parteien langfristig tragfähig ist und den internationalen Grundsätzen der Evidenz-basierten Medizin entspricht, sollten vor diesem Hintergrund die aktuellen internationalen Leitlinien in Bezug auf den Gleason Score und die Risikogruppen-einteilung berücksichtigt werden.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.		
Der Termin der Anhörung wird spätestens zwei Wochen vorher bekannt gegeben		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Mit freundlichen Grüßen

BVMed – Bundesverband
Medizintechnologie e. V.



Olaf Winkler
Leiter Referat Industrieller Gesundheitsmarkt



Stellungnahme zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Seit dem 1. Januar 2012 sieht § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V ein Stellungnahmerecht der Strahlenschutzkommission (SSK) zu den Beschlussvorschlägen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vor. Mit Schreiben vom 23. April 2020 wurde ein Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) sowie der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) und Neufassung einer Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung bei interstitieller Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms vorgelegt. Zusätzlich in den Anlagen eine Patienteninformation sowie drei Dokumente „Tragende Gründe“ (Anlage 5-7) zur Beschlussbegründung und Darstellung des Beratungsverfahrens im G-BA.

Strahlenschutzkommission (SSK):	
22. Mai 2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Stellungnahme der SSK zum Beschlussentwurf	Grundsätzlich begrüßt die SSK die seit Jahren anstehende Änderung der Richtlinien zur interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Für den Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden aus Sicht der SSK für die Qualitätssicherung im Sinne des Strahlenschutzes notwendige Ergänzungen und Korrekturen vorgeschlagen (s.u.).
Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	Durch die Änderung der Richtlinie werden aus Sicht der SSK keine strahlenschutzrelevanten Aspekte berührt. Es bestehen keine Einwände gegen die Änderung
Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Interstitielle LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	Durch die Änderung der Richtlinie werden aus Sicht der SSK keine strahlenschutzrelevanten Aspekte berührt. Es bestehen keine Einwände gegen die Änderung
Beschlussentwurf über eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom	<u>Im §4 „Indikationsstellung“ wird formuliert:</u> „PatV zusätzlich 2) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der interstitiellen LDR-Brachytherapie erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch: a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie,

Strahlenschutzkommission (SSK):	
22. Mai 2020	
	<p>b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie“</p> <p><u>Hier besteht aus Sicht der SSK klarer Korrekturbedarf.</u> Die Indikationsstellung zur Anwendung von ionisierender Strahlung am Menschen (rechtfertigende Indikation) nach §83 StrlSchG erfolgt ausschließlich durch Personen mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz. Dies ist bei einem Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie in der Regel nicht der Fall. Wenn es um die Abwägung der Therapieentscheidung (klinische Indikation) geht, müssen selbstverständlich andere Therapieoptionen mitbedacht werden. Dies erfolgt im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz unter Beteiligung mindestens der genannten wesentlichen Fachdisziplinen sowie der Pathologie, idealerweise auch der Radiologie und Nuklearmedizin.</p> <p><u>§6 Absatz 1 soll folgendermaßen angepasst werden (Änderungen gelb hervorgehoben):</u> Zur Anwendung der interstitiellen LDR-Brachytherapie berechtigt sind interdisziplinär zusammenarbeitend Fachärztinnen und Fachärzte für Strahlentherapie, und Fachärztinnen und Fachärzte für Urologie und Medizinphysik-Expertinnen und Medizinphysik-Experten. Voraussetzung ist, dass diese über die von der zuständigen Genehmigungsbehörde für die Anwendung der LDR-Brachytherapie zugrunde gelegte erforderliche Fachkunde gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin verfügen</p> <p><u>Im §6 Absatz 3 ist formuliert:</u> „(3) Der Patient sowie der weiterbehandelnde Arzt oder die weiterbehandelnde Ärztin sind über die Notwendigkeit der Durchführung der Untersuchungen zur qualitätssichernden Postimplantationskontrolle zu informieren.“</p> <p>Die SSK bestätigt die Bedeutung der Postimplantationskontrolle 4-6 Wochen nach dem Eingriff als wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung. Diese erfolgt auf der Grundlage einer bildgebenden Untersuchung (meist Computertomografie), welche allerdings lediglich die unabdingbare Voraussetzung für die Qualitätskontrolle darstellt und nicht die Qualitätskontrolle selbst. Hier greift aus Sicht der SSK die Richtlinie zu kurz.</p> <p>Die Qualitätskontrolle erfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinisch durch die Erfassung der Verträglichkeit der Behandlung, z.B. durch Dokumentation der Beschwerden anhand anerkannter Symptomscores (CTC oder Lent Soma) in den Unterlagen des Behandlers und - medizinphysikalisch durch eine computerbasierte dreidimensionale Nachberechnung der

Strahlenschutzkommission (SSK):	
22. Mai 2020	
	<p>Bestrahlungsdosisverteilung in einem Bestrahlungsplanungssystem anhand der im CT festgestellten Position der Strahler in der Prostata. Hier muss nicht nur die korrekte Anzahl der im Körper befindlichen Strahler sondern auch die örtliche Dosisverteilung bewertet werden. Dies erfolgt nach internationalen Empfehlungen anhand von bestimmten Kennzahlen der Zielgebietserfassung und der Risikoorganbelastung (insbesondere des Enddarms, der Blase und ggf. der Harnröhre). Nach den Empfehlungen der ESTRO EAU EORTC (1) sind bei der Nachplanung mindestens zu dokumentieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zahl der detektierten Strahler - Dosiswerte für die Prostata: V100, V150, D90 - Dosiswerte für das Rektum: D(2cc), D(0,1cc) - Wenn möglich Dosiswerte für die Urethra: D10 <p>Qualitätsparameter nach ESTRO EAU EORTC (1) sind dabei: Prostata: V100 \geq95%, D90 $>$ 100%, der Verschreibungsdosis Rektum D(2cc) \leq145Gy, D(0,1cc)$<$200Gy, Urethra D10 $<$ 150% der Verschreibungsdosis</p> <p>Bei Abweichungen der Anzahl gefundener Strahler ist eine Fehlersuche zu veranlassen um die Strahler zu orten und ggf. zu entsorgen (Strahlerverlust außerhalb des Körpers oder Dislokation innerhalb des Körpers).</p> <p>Werden Abweichungen der Strahlerpositionen oder -anzahl zu diesem Zeitpunkt bemerkt kann noch durch geeignete Maßnahmen (z.B. Nachimplantationen von Bereichen mit Dosislücken oder Bergung bei Dislokationen der Strahler z.B. in die Blase der Heilerfolg gesichert werden).</p> <p>Bei Unterdosierungen muss auch die Möglichkeit einer Aufsättigung der Prostata durch eine perkutane Radiotherapie erwogen werden.</p> <p>Die SSK empfiehlt deshalb die Postimplantationskontrolle zu definieren und</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Prozedur der Nachplanung - die Dokumentation und Bewertung der Nachplanungsparameter wie in obiger Aufstellung - die Erfassung der Nebenwirkungen idealerweise nach einem anerkannten Scoresystem (CTC oder LentSoma) <p>in die Anforderung zur Qualitätssicherung zu übernehmen.</p>

Strahlenschutzkommission (SSK):	
22. Mai 2020	
	Literatur: (1) Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. Radiother Oncol. 2007;83:3–10.

25. Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll



**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine
I. Interstitielle Low-Dose-Rate Brachytherapie
beim lokal begrenzten Prostatakarzinom**

**a. Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung (MVV-RL)**

**b. Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
(KHMe-RL)**

**c. Richtlinie nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2
SGB V**

Vom 25. Juni 2020

Vorsitzende	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:44 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Angemeldete Teilnehmer für **C. R. Bard GmbH**:

Herr Dr. Heitmann

Herr Dr. Machtens

Angemeldete Teilnehmer für die **Eckert & Ziegler von BEBIG GmbH**:

Herr Dr. Zimmermann

Herr Mildschlag

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband Medizintechnologie**

Herr Dr. Stallberg

Herr Dr. Kahmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie**:

Herr Prof. Niehoff

Herr Prof. Grimm

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft für Pathologie**:

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa

Angemeldete Teilnehmer für die **Strahlenschutzkommission**:

Herr Prof. Schmidberger

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie ganz herzlich zu unserer 46. Unterausschusssitzung Methodenbewertung. Wir haben heute ein sehr anspruchsvolles Programm, weil wir nämlich vier Anhörungen haben. Vor diesem Hintergrund ist äußerste Disziplin gefragt; aber wir schaffen das schon.

Ich begrüße Sie jetzt zur ersten mündlichen Anhörung der heutigen Sitzung, und zwar geht es hier um die MVV-Richtlinie und Krankenhausbehandlungs-Richtlinie *[und einer Richtlinie nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V]* zum Thema interstitielle Low-Dose-Rate Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Wir haben Unterlagen, Beschlussentwürfe ins Stimmnahmeverfahren gegeben, wir haben auch viele Stimmnahmen erhalten. Ich begrüße zunächst einmal die Teilnehmer, und da bitte ich, jetzt mit mir zusammen zu protokollieren, ob die Teilnehmer alle da sind.

Ich begrüße die Teilnehmer zur Anhörung, und zwar sollten es sein: Herr Dr. Heitmann und Herr Dr. Machtens für die C. R. Bard GmbH. Sind Sie da? – Okay. Dann begrüße ich Herrn Dr. Zimmermann und Herrn Mildschlag für die Eckert & Ziegler BEBIG GmbH. Ich begrüße Herrn Dr. Stallberg und Herrn Dr. Kahmann für den Bundesverband Medizintechnologie; herzlich willkommen, für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herrn Professor Niehoff und Herrn Professor Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Pathologie Frau Professor Dr. Dr. Gaisa und Herrn Professor Schmidberger für die Strahlenschutzkommission; herzlich willkommen.

Dann vielleicht wie immer einige kurze Vorbemerkungen: Zunächst ganz herzlichen Dank für Ihre Stimmnahmen. Ich kann Ihnen versichern: Wir haben Ihre Stimmnahmen gelesen und gewürdigt, und das meine ich jetzt auch genauso, wie ich es sage. Da Sie in dieser Anhörung recht zahlreich vertreten sind, möchte ich Sie wirklich bitten, sich in Ihren Redebeiträgen vorweg auf ganz wesentliche Punkte zu konzentrieren, damit wir hinterher gegebenenfalls noch Zeit haben, Fragen zu stellen. Also, jetzt nicht alles wiederholen; wir haben es gelesen, wir haben es gewürdigt. Das ist ein Verfahren, wie Sie wissen, mit dem sich der G-BA inklusive der PREFERE-Studie seit quasi Jahrzehnten beschäftigt. Also, bitte auf wesentliche Punkte konzentrieren.

Wir erstellen von dieser Anhörung ein Wortprotokoll. Das ist, glaube ich, für Sie selbstverständlich. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind. Wenn das so ist, sind, glaube ich, alle Vorbemerkungen gemacht. Alle Stimmnehmer sind da, sodass ich jetzt vorschlage, ich fange mit Frau Professor Gaisa – Ladys first! – für die Deutsche Gesellschaft für Pathologie an. – Frau Gaisa, bitte.

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa (Deutsche Gesellschaft für Pathologie): Ich begrüße Sie noch einmal von meiner Seite. Unsere Stimmnahme ist, denke ich, sehr kurz; daran werde ich mich auch halten. Wir hatten zwei Punkte, die die Pathologen in der Formulierung nicht ganz gelungen fanden, einmal, dass in der Zusammensetzung des interdisziplinären Tumorboards der Pathologe nicht erwähnt wurde. Das ist prinzipiell in der prätherapeutischen Tumorboardsituation möglich. In der Praxis wissen wir aber, dass das immer als allgemeines Tumorboard nicht so handhabbar ist. Deshalb würden wir gerne haben, dass dort auch der Pathologe und ich denke auch der Radiologe mit erwähnt werden.

Der zweite Punkt betrifft nur die Nennung des Low-Risk-Prostatakarzinoms immer mit Gleason 6. Es ist prinzipiell seit der neuen WHO-Klassifikation etwas überholt, weil es die WHO gerade gibt. Es ist in der aktuellen S3-Leitlinie noch nicht so untergebracht, aber nach Rücksprache mit Herrn Professor Hartmann aus Erlangen soll das in der nächsten Version entsprechend gewürdigt werden. Deshalb würden wir vorschlagen, auch hier hinter das Gleason 6 immer die WHO-Gradgruppe I zu setzen. – Das war es auch schon.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Super. Vielen Dank, auch für die kurze und präzise Stimmnahme. – Dann würde ich jetzt mit der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie

respektive Urologie weitermachen. Herr Professor Niehoff, Herr Professor Grimm, ich weiß nicht, wer von Ihnen beginnen möchte?

Herr Prof. Dr. Peter Niehoff (DEGRO): Herr Grimm, fangen Sie ruhig an, wenn Sie möchten.

Herr Prof. Grimm (DGU): Wir haben auch keine ganz umfangreiche Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme vonseiten der Urologie betrifft insbesondere die Stellungnahme zur interdisziplinären Konferenz. Da würden wir die Auffassung vertreten, dass die Therapieempfehlung in der interdisziplinären Tumorkonferenz gemäß den Empfehlungen für Prostatakarzinom-Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft erfolgen sollte. Das bedeutet im Klartext, dass für die Indikationsstellung aus unserer Sicht kein internistischer Onkologe einbezogen werden müsste, weil die Onkologen diese Therapie gar nicht durchführen oder auch keine anderen der lokalen Therapiemaßnahmen durchführen.

Das Weitere betrifft die interdisziplinäre Aufklärung. Da würden wir vorschlagen, dass wir uns an den Leitlinientext anlehnen. Dann müsste das hier bedeuten, dass eine interdisziplinäre Aufklärung sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten angeboten werden sollte, so heißt es in der Leitlinienempfehlung. Der Patient sollte auf die Möglichkeit der Zweitmeinung hingewiesen werden. Das andere betrifft mehr die Strahlentherapie, was Vorgaben zur Nachsorge und zur Präzisierung in Bezug auf die Durchführung der Brachytherapie betrifft.

Herr Prof. Dr. Peter Niehoff (DEGRO): Genau. Da geht es immer darum, dass wir uns gern wünschen würden, wenn man das, was heute ... (akustisch unverständlich) ist, auf die Reihe bringen würde, dies als Monotherapie durchgeführt werden sollte, damit man das vom intermediären Risiko ein bisschen trennen kann. Ansonsten kann ich mich nur den Worten von Herrn Grimm anschließen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. – Ich habe jetzt den ersten Teil Ihres Satzes nicht verstanden. Ich weiß nicht, ob es die anderen verstanden haben. Dürfte ich Sie bitten, das noch einmal kurz zu wiederholen? Es tut mir leid.

Herr Prof. Dr. Peter Niehoff (DEGRO): Es geht um die Präzisierung des Titels. Es steht am Ende „interstitielle Brachytherapie LDR“ bei lokal begrenztem Karzinom. Da würden wir uns wünschen, dass wir das Niedrigrisiko ... (akustisch unverständlich) aufnehmen sollten. Das Zweite ist, dass es als Monotherapie durchgeführt werden sollte ... (akustisch unverständlich) Karzinom.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Das war einfach akustisch schlecht verständlich. – Wenn es Ihrerseits keine weiteren Ergänzungen gibt, würde ich als Nächstes an Herrn Professor Schmidberger von der Strahlenschutzkommission weitergeben wollen.

Herr Prof. Dr. Schmidberger (Strahlenschutzkommission): In der Strahlenschutzkommission waren wir etwas verwundert darüber, dass der Internist in die Indikationsstellung einbezogen wird; denn eine Indikationsstellung für eine Strahlentherapie kann eigentlich ein Fachkundiger nach Strahlenschutzgesetzgebung stellen, aber kein internistischer Onkologe. Von daher würde ich vorschlagen, es reicht vollkommen aus, wenn Fachärztinnen oder Fachärzte Urologie und Strahlentherapie zusammen agieren. Das ist vielleicht ein gewisser Widerspruch zu dem, was vorhin zu den Prostatazentren gesagt wurde, aber ich denke, man kann schlecht fordern, dass die Innere Medizin mit zur Indikationsstellung beiträgt, wenn die Internisten dieses Karzinom in dem Stadium überhaupt nicht behandeln. Unser Vorschlag wäre, dass man das streicht. Aber, wie gesagt, das kann man kontrovers diskutieren.

Herr Prof. Grimm (DGU): Vielleicht kann ich gleich dazusagen: Das ist mitnichten ein Widerspruch. Das ist bei den Prostatakarzinom-Zentren im Zuge der prätherapeutischen Konferenz genauso, dass dort die internistischen Onkologen eigentlich für diese prätherapeutische Konferenz nicht gefordert sind, auch nach DKG nicht.

Herr Prof. Dr. Schmidberger (Strahlenschutzkommission): Der zweite Punkt ist: Wir würden gerne die Qualitätssicherung als Bestandteil der Therapie mit aufführen. In der Praxis

zeigt sich, dass das Postplanning-CT oft nicht fachgerecht durchgeführt und nicht in der Weise ausgewertet wird, wie wir das erwarten. Deshalb würden wir ganz klar in die Durchführung der Therapie klare Qualitätsrichtlinien aufnehmen, die wir formuliert haben, und es wäre sozusagen unser Anliegen, dass das Postplanning ein immanenter Bestandteil der Therapie ist. Das sollte sozusagen auch einen Einfluss auf die Abrechnungsfähigkeit haben; denn was wir immer wieder sehen, ist, dass aus wirtschaftlichen Gründen auf das Postplanning verzichtet wird, und das ist nicht akzeptabel. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Vielen Dank, auch für die präzisen Formulierungen. In der Kürze liegt die Würze. – Dann würde ich weitergeben an Herrn Dr. Stallberg, respektive an Herrn Dr. Kahmann vom Bundesverband Medizintechnologie. Wer möchte von Ihnen beginnen?

Herr Dr. Christian Stallberg (BvMed): Ich würde beginnen. – Guten Morgen, Frau Dr. Lelgemann! Guten Morgen an alle hier im Unterausschuss der Methodenbewertung! Haben Sie vielen Dank dafür, hier Stellung nehmen zu können. Ich werde es genauso tun wie Frau Dr. Lelgemann gerade gebeten hat, nur auf die wesentlichen Punkte einzugehen, denn es ist klar: Sie haben die schriftlichen Stellungnahmen gelesen. Aus Sicht des BvMed – deshalb mache ich es ganz kurz – sind im Grunde genommen zwei übergeordnete Gesichtspunkte wichtig, die über das hinausgehen, was gerade detailliert von anderen Fachgesellschaften angesprochen wurde. Das erste Thema – und das erscheint uns sehr wichtig – ist das Thema der Reichweite und der Folgen; der jetzt geplanten Aufnahme der LDR-Brachytherapie in den Leistungskatalog.

Ich möchte kurz erklären, worum es uns dabei eigentlich geht. Der Punkt ist der: Die Methodenbewertung – das haben Sie, Frau Dr. Lelgemann, schon angesprochen – läuft schon längere Zeit. Nach meinem Kenntnisstand läuft sie seit dem Jahre 2002, und sie hatte ursprünglich keine Einschränkung auf ein bestimmtes Patientenkollektiv vorgesehen. Es ging also insgesamt und allgemein um die Bewertung der LDR-Brachytherapie am lokal begrenzten Prostatakarzinom.

Jetzt ist in den Beschlussentwürfen, die uns vorliegen, vorgesehen, dass diese Behandlungsmethode bei Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil in die Regelversorgung aufgenommen werden soll. Auch der Beschlussentwurf der Qualitätssicherungs-Richtlinie bezieht sich allein auf diese Patientenpopulation. Jetzt kann man sich sicherlich mit den Experten medizinisch darüber austauschen: Was heißt das eigentlich? Welche Population ist damit gemeint? Herr Dr. Kahmann, der für den BvMed gleich noch etwas dazu sagen wird, kann das sicherlich noch ausführen. Aber es hat auch eine rechtliche Komponente, und die rechtliche Komponente besteht darin, dass in der Krankenhausversorgung grundsätzlich auch Methoden erbracht werden können, die ihren Nutzen noch nicht vollständig belegt haben, aber zumindest das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. Man spricht hier bekanntlich von den sogenannten Potenzialeistungen.

Jetzt gab es hier – das wissen viele bei Ihnen im Unterausschuss – eine Vielzahl juristischer Auseinandersetzungen. Im Grunde genommen gab es einen gewissen Konflikt zwischen dem Parliamentsgesetzgeber und dem Bundessozialgericht, hier dem Ersten Senat, der sich bekanntlich auf den Standpunkt gestellt hat, dass es solche Potenzialeistungen nicht geben soll. Der Gesetzgeber hat aber ganz aktuell zum 1. Januar 2020 noch einmal nachjustiert und aus unserer Sicht sehr deutlich in § 39 [SGB V], aber auch in §137 c Abs. 3 [SGB V] zum Ausdruck gebracht: Ja, Potenzialeistungen sollen zulasten der gesetzlichen Krankenkassen beansprucht, sollen erbracht werden können.

Das bedeutet aber für die Beschlussentwürfe, die wir uns heute ansehen, aus unserer Sicht: Es muss klar feststehen und auch entsprechende Feststellungen getroffen werden, was dies für die Patientenpopulation bedeutet, die kein niedriges Risikoprofil hat, also insbesondere Patienten mit einem intermediären Risikoprofil. Hier gibt es bisher keine Feststellungen in den Beschlüssen, auch nicht in den tragenden Gründen, soweit ich das gesehen habe. Das führt zu gewissen Rechtsunsicherheiten; denn wenn man davon ausgeht – das ist unser Rechtsverständnis –, dass die Methodenbewertung des Bundesausschusses nur die

Methoden oder die Patientenpopulation betrifft, die erstens mit Blick auf ihren Nutzen bewertet wurden, und zweitens, bei denen der Bundesausschusses auch eine Feststellung zum Potenzial getroffen hat, muss das aus unserer Sicht nachgeholt werden, weil ansonsten im Grunde genommen Unsicherheit darüber besteht, ob noch andere Patientenpopulationen weiterhin auch in der Versorgung bleiben können – mit Blick auf ein möglicherweise bestehendes Potenzial – oder der Bundesausschuss hier sogar der Auffassung ist, wofür einiges sprechen könnte, dass ein solches Potenzial sogar besteht. Da sehen wir einen Bedarf für weitere Feststellungen, um Rechtsunsicherheiten zu vermeiden.

Ganz kurz zum zweiten Thema – ich habe es jetzt ein wenig gekürzt –, dem Thema neuester Stand der medizinischen Erkenntnisse. Es ist so, dass der Bundesausschuss in seiner Methodenbewertung immer diesen neuesten Stand der medizinischen Erkenntnisse zugrunde legen muss. Das sieht die Verfahrensordnung vor, auch das Gesetz, das SGB V. Es ist im Grunde eine Selbstverständlichkeit, und es betrifft gerade Leitlinien. Da gibt es nationale wie internationale Leitlinien. Die sollen beide berücksichtigt werden und werden auch regelmäßig vom Bundesausschuss berücksichtigt. Jetzt gibt es nach meinem Kenntnisstand keine Vorschrift oder kein etabliertes Prinzip, dass man sagen könnte, nationale Leitlinien stechen internationale oder internationale stechen nationale. Das gibt es so nicht. Aber man kann im SGB V schon feststellen, dass an verschiedenen Stellen stets von den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin gesprochen wird. Man könnte also vielleicht sogar meinen, dass hier eine rein nationale Betrachtung eher relativiert oder abgeschwächt wird.

Jetzt ist es so: Nach dem Eindruck der Mitgliedsunternehmen des BvMed gibt die Studienevidenz keine Handhabe dafür, zwischen Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil und einem intermediären Risikoprofil hinsichtlich des Nutzens zu unterscheiden; denn die vorteilhaften Nebenwirkungen, das vorteilhafte Nebenwirkungsprofil, so muss man genauer sagen, ist aus Sicht der Mitgliedsunternehmen des BvMed bei beiden Gruppen gleichermaßen gegeben. Wenn das aber so ist und wenn man da im Grunde genommen nicht belastbar unterscheiden kann, bleibt es am Ende nur bei einem Unterschied, nämlich dem Unterschied in den Leitlinien. Während die deutsche S3-Leitlinie offenbar auf das niedrigere Risikoprofil abstellen möchte, ist das bei den internationalen Leitlinien mittlerweile anders, die auch das intermediäre Risikoprofil als behandlungsfähig mit dieser neuen Methode qualifizieren.

Deshalb bitten wir darum, zu berücksichtigen und in die Abwägung einzubeziehen, ob und in welchem Umfang wirklich die deutsche S3-Leitlinie, die offenbar den einzigen Unterschied ausmacht, tatsächlich den internationalen Standards vorgeht. An dieser Stelle würde ich darum bitten wollen, Herrn Dr. Kahmann das Wort zu erteilen, der hierzu ganz kurz medizinisch noch etwas beitragen möchte.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Stallberg. – Also, Sie wollen, dass wir noch einmal zehn Jahre beraten. Das höre ich. – Bitte, Herr Dr. Kahmann.

Herr Dr. Kahmann (BvMed): Guten Morgen! Nur kurz ein paar Worte dazu: Herr Dr. Stallberg hat eigentlich schon gesagt, was zu sagen ist. Die internationalen Leitlinien sehen praktisch alle vor, dass Patienten mit dem Gleason 7a, das Favorite Intermediate Risk, mit einer Brachytherapie und Monotherapie behandelt werden. Es ist nur die deutsche Leitlinie, die sich bei der letzten Beratung noch nicht festlegen konnte, die aber jetzt auch schon etliche Jahre her ist. Auch sind alle relevanten Studien praktisch mit Patienten des Gleason 6 und des Gleason 7a gefahren worden und zeigten bei allen diesen Patienten, auch beim Gleason 7a, eine sehr gute Effektivität und sehr gute Nebenwirkungsrisiken. Auch hat die leider gescheiterte deutsche PREFERE-Studie Gleason 7a explizit als Einschlusskriterium gehabt. Insofern würden wir uns gerne wünschen, dass in diesem Beschluss auch die Tumoren des Gleason Grad 7a aufgenommen werden.

Ein weiterer Punkt, der uns noch wichtig ist, ist die Patientenaufklärung, die in diesen Beschluss eingebracht wurde. Wir finden, dass diese Patientenaufklärung extrem laienhaft und extrem einseitig beschrieben ist. Da müsste dringend einmal fachärztlicher Rat geholt und die Patientenaufklärung überarbeitet werden. So ist es eine relativ einseitige Darlegung, und wir würden fordern, dass diese Patientenaufklärung nicht nur bei der Brachytherapie gefordert

wird, wenn sie schon vorgeschrieben ist, sondern bei allen anderen Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Zuletzt möchte ich darauf hinweisen, dass wir der Meinung sind, dass der Onkologe im Bereich der Beratung und Aufklärung für die Patienten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms des niedrigen und mittleren Risikos bei uns eigentlich keine Rolle spielt und auch keine Ahnung davon hat. Insofern müsste man davon absehen, dass dieser zwingend vorgeschrieben wird, um letztendlich die Erstattung zu erhalten, dass da nicht Einschränkungen vorhanden sind, dass, wenn der Onkologe nicht vorhanden ist, die Erstattung komplett ausgezahlt wird. – Vielen Dank.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Kahmann. – Dann würde ich an die Bard GmbH, Herrn Heitmann, respektive Herrn Machtens weitergeben. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte.

Herr Dr. Heitmann (C. R: Bard): Schönen guten Morgen! Herzlichen Dank für die Möglichkeit der Anhörung. – Inhaltlich kann ich sicherlich neben den medizinischen Fachexperten wenig dazu beitragen. Aber ich möchte grundsätzlich meinen Dank an den G-BA und die Unterausschüsse aussprechen, in diesem Verfahren jetzt zu einem positiven Abschluss zu kommen und auch dafür, an dieser Stelle die Evidenzlage umfänglich zu berücksichtigen und uns in dieser Anhörung die Möglichkeit zu geben, darauf hinzuweisen. Das ist von unserer Seite sehr positiv zu würdigen. Damit will ich das auch schon beenden und an Herrn Dr. Machtens weitergeben.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Machtens, bitte.

Herr Dr. Machtens (C. R: Bard): Ganz herzlichen Dank auch von meiner Seite, dass ich hierzu beitragen kann. Ich bin Chefarzt der Abteilung für Urologie und Kinderurologie in Bergisch Gladbach, habe die erste LDR-Brachytherapie im Jahre 2000 durchgeführt, überblicke inzwischen 3.000 selbst durchgeführte Implantationen, bin bei den G-BA-Beratungen seit 17 Jahren involviert gewesen, war dort unter anderem assoziiertes Mitglied der Deutschen Krankenhausgesellschaft, bin letztendlich Mitglied der S3-Leitlinienkommission und Mitverfasser des Kapitels zur LDR-Brachytherapie auch im letzten Update und bin gleichzeitig Mitverfasser des Kapitels der LDR-Brachytherapie in der PREFERE-Studie, die leider gescheitert ist.

Ich möchte aus dieser langjährigen Beteiligung an diesem Thema erst einmal ausdrücklich begrüßen, dass es jetzt offensichtlich zu einer Regelung für die LDR-Brachytherapie kommen wird, die letztendlich das Haupthemmnis, das ich in der klinischen Anwendung gesehen habe, nämlich die Regelung der Kostenerstattung, sicherlich nach sich ziehen wird. Ich möchte ganz kurz sagen, warum ich das besonders begrüße. Ich denke, die LDR-Brachytherapie ist die einzig wirklich interdisziplinäre Therapie, die zwischen Strahlentherapeuten und Urologen im Rahmen der Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms erbracht wird. Ich glaube, dass die technischen Verbesserungen der letzten Jahre, insbesondere der Diagnostik des multiparametrischen MRTs, der Fusionsbiopsie und in der Implantationstechnik selbst, zum Beispiel mit Online-Planung und Nachplanung, wesentliche Verbesserungen in der Technik – und das kann ich in den letzten 20 Jahren bestätigen – erfolgt sind, diese Technik noch sicherer gemacht haben. Außerdem hat sich in HTA-Reports gezeigt, dass es die kostengünstigste Therapie in diesem Bereich ist und – ich glaube, das haben wir auch bereits in den G-BA-Stellungnahmen festgestellt – dass es Vorteile für die Therapie im Hinblick auf den Erhalt der erektilen Funktion und der Vermeidung der Belastungsinkontinenz im Vergleich zur radikalen Prostatektomie gibt und das es Verbesserungen im Hinblick auf die erektile Funktion und den Erhalt der vollständigen Funktion des Enddarms im Vergleich zur perkutanen Therapie gibt.

Ich möchte sagen, dass ich die Öffnung der Kostenerstattung und den Beschluss aus dem Grund für sehr wichtig erachte, weil es ein Haupthemmnis war. Das hat sich insbesondere in der PREFERE-Studie, die leider abgebrochen worden ist, gezeigt. Die Einzelmodalität, die im Rahmen dieser Studie am meisten gewählt und am wenigsten ausgeschlossen war, war die

LDR-Brachytherapie, weil dort Patienten auch im Rahmen der Studie das gegen Kostenerstattung bekommen konnten.

Ich habe folgende Änderungsvorschläge: Ich meine genau wie meine Vorredner, dass es eine Ausweitung des Beschlusses für das niedrig intermediäre Risiko geben muss. Die internationale Leitlinienentwicklung – Ich verweise insbesondere auf die europäischen Leitlinien, die ESTRO-Leitlinien. Die NCCN- und amerikanischen Guidelines haben im Grunde genommen die Inklusion des niedrig intermediären Risikos bereits für die Monotherapie vorgegeben. Ich denke, wir sollten dem Rechnung tragen. Da diese Modifikation absehbar auch in der S3-Leitlinie national erfolgen wird, sollte man dem eventuell schon vorgehen. Ich halte es für ganz wichtig, dass vielleicht Frau Professor Gaisa noch einmal darauf hinweist, dass es auch im Profil im Hinblick auf die pathologische Befundung Änderungen gegeben hat, dass viele Patienten, die früher als niedrig eingeschätzt wurden, heute eher im niedrigen intermediären Bereich anzusiedeln sind.

Ich möchte zu meinen Vorrednern aus den Fachgesellschaften ergänzen und sagen, dass ich die Anwesenheit eines Onkologen in der interdisziplinären Indikationsstellung in den Leitlinien zu den Prostatakarzinom-Zentren für nicht notwendig erachte. Ich meine, es wäre wichtig, in der Ausgestaltung noch einmal zu überlegen, diese Therapie auch im Rahmen einer teilstationären, kurzstationären Anwendung einzusetzen, weil ich glaube, damit können wir die Qualität durch Verhinderung der akuten Nebenwirkungen, insbesondere in den ersten 24 Stunden, dadurch, dass wir sie verhindern, auch noch mal verbessern. – Ich sage herzlichen Dank und bin sehr froh, jetzt nach 17 Jahren an der Beratung teilnehmen zu können. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Machtens, auch für die präzisen Vorschläge. – Dann sind alle zu Wort gekommen? Nein. Herr Zimmermann und Herr Mildschlag für die Eckert & Ziegler BEBIG GmbH noch nicht. – Wer möchte von Ihnen beginnen?

Herr Mildschlag (Eckert & Ziegler BEBIG): Guten Morgen! Den Anfang würde ich machen. – Auch wir möchten zunächst zum Ausdruck bringen, dass wir den vorliegenden Beschlussentwurf ausdrücklich begrüßen und damit auch die Aufnahme der Brachytherapie in den unterschiedlichen Richtlinien. Gleichzeitig haben wir bereits einige Anpassungsvorschläge im Rahmen der Eingabe eingebracht und möchten diese jetzt noch einmal vorbringen. Dafür würde ich das Wort direkt an Herrn Dr. Zimmermann übergeben, der uns als Facharzt für die Strahlentherapie im gesamten Bewertungsverfahren immer beratend zur Seite stand.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gerne. – Herr Zimmermann.

Herr Dr. Zimmermann (Eckert & Ziegler BEBIG): Guten Morgen, Frau Dr. Lelgemann! Guten Morgen auch an alle anderen! Es ist nun wirklich lange her, 18 Jahre, seit der VDEK den Antrag gestellt hat. Der wurde damals bekanntermaßen für die Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom gestellt, ohne im Wesentlichen auf irgendwelche Gleason-Scores oder sonstige Details abzuheben. Die Definition der S3-Leitlinie stammt bekanntermaßen aus der Arbeit von d'Amico 1998. Ich bin noch einmal durch die Geschichte durchgegangen, wie diese Leitlinie, wie diese Einteilung entstanden ist. D'Amico hatte sich wie viele Kollegen anhand einiger Datenbanken Gedanken gemacht, wie man Risikogruppen beim Prostatakarzinom einteilen konnte. Sowohl Patienten nach radikaler Prostatektomie als auch Patienten nach externer Strahlentherapie und Patienten mit LDR-Brachytherapie wurden berücksichtigt. Er teilte das Niedrigrisiko in Patienten ein, die weniger als 25 Prozent Progress hatten, er teilte Patienten mit hohem Progressionsrisiko in solche ein, die mehr als 50 Prozent Progress hatten. Das intermediäre Risiko war einfach das, was in der Originalarbeit dazwischenlag, also ein Progressrisiko von 25 bis 50 Prozent aufwies. Wenn man das auf die Risikofaktoren PSA oder Gleason-Score im Tumorstadium bezogen hat, kam das dabei heraus, was man in der S3-Leitlinie als Niedrigrisiko kennt und der ursprünglichen Einteilung Gleason maximal 3 + 3 = 6 entsprach.

Das wäre im Prinzip heute auch anwendbar, wenn nicht die Internationale Vereinigung der Pathologen bereits 2004 und dann nochmals 2015 Veränderungen ihres Scoring-Schemas,

nämlich des Gleason-Scores, durchgeführt hätte. Wir haben die Zahlen im Detail eingereicht. Für alle, die diesen Bericht nicht gelesen haben, noch einmal ganz kurz: Die Häufigkeit eines Gleason-Scores 7 nahm von 25,5 auf 67,9 Prozent zu. Das, was früher Gleason 5 oder Gleason 6 genannt wurde, wird heutzutage sehr viel häufiger Gleason 7 genannt. Die Häufigkeit des Gleason-Scores 6 nahm von 48 auf 22 Prozent ab. Gleason 2, 4, 5, die früher bis zu 25 Prozent prävalent waren, gibt es seitdem in der Beurteilung überhaupt nicht mehr.

2015 – Frau Professor Gaisa sprach es an – ist die ISUP dazu übergegangen, ISUP-Gruppen, ISUP-Gruppen 1 bis 5 korrektermaßen, einzuführen. ISUP-Gruppe 1 entspricht Gleason 3 + 3 = 6, weiterhin dem jetzigen 3 + 3 = 6, die ISUP-Gruppe 2 entspricht dem heutigen Gleason 3 + 4 = 7a, was aber bekanntermaßen häufig dem früheren Gleason 3 + 3 = 6 gleichzusetzen ist. Um mich etwas kürzer zu fassen: Wenn man das Risikoprofil, das 2002 bei Antragstellung beabsichtigt war, auf die heutige Zeit überträgt, muss man im Prinzip zu dem Gleason 3 + 3 einen ganz überwiegend großen Anteil des Gleason 3 + 4 dazurechnen. Dadurch findet keine Indikationserweiterung statt. Ganz wichtig: Es findet lediglich eine Anpassung an den aktuellen medizinischen Stand der Pathologie in diesem Falle statt.

Die S3-Leitlinie hat das für alle anderen Diskussionen auch berücksichtigt. Leider ist im Kapitel der LDR-Brachytherapie seit der Ersterstellung der Leitlinie im Jahr 2009 kein Update erfolgt, sodass das Kapitel Brachytherapie im Prinzip dem Stand von 2002 entspricht. Es mag sein, dass daher immer ein Teil der Diskussion der LDR-Brachytherapie beim low-risk-karzinom herkommt. Auf jeden Fall besteht international völlige Einigkeit, dass die LDR-Brachytherapie nicht nur bei Gleason 3 + 3 oder 3 + 4 einsetzbar ist, sondern heutzutage sogar, wenn man das als multimodale Therapie sieht, über alle Risikogruppen eingesetzt werden kann. Wir diskutieren also so oder so nur über einen kleinen Ausschnitt aus dem Gesamtindikationsspektrum. Insofern ist der ganz konkrete Antrag, die ISUP-Gruppe 2, Gleason 3 + 4, als Indikation für die LDR-Brachytherapie bei der geplanten Zulassung mit einzubeziehen.

Zum Thema Patientenaufklärung – Dr. Kahmann hat es bereits diskutiert, andere auch –: Die jetzt vorliegende Patientenaufklärung ist nicht fachärztlichen Standards genügend. Sie muss dringend überarbeitet werden. Sie ist letztendlich ein justiziables Bestandteil der Aufklärung und muss daher Facharztstandard genügen. Zur Qualitätssicherung: Das, was die Strahlenschutzkommission, Herr Professor Schmidberger, zur CT-Planung vorgebracht hat, ist nachvollziehbar. Darüber hinaus kann man genauso diskutieren – es besteht nicht einmal Einigkeit mit den Kollegen, aber man kann auch diskutieren, wie es 2013 und 2015 vom G-BA in der Qualitätssicherungs-Richtlinie vorgegeben war – die interaktive Online-Planung als Bearbeitungstool und zur Verbesserung der Qualität des Implantates zu berücksichtigen. Aber darüber kann man sicherlich diskutieren und auch unterschiedlicher Meinung sein. – Erst einmal vielen Dank. Ich hoffe auf eine interessante Diskussion.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Darstellung. – Dann jetzt gebe ich frei für Nachfragen und Diskussionspunkte seitens der Träger respektive der Patientenvertretung. – Gibt es Wortmeldungen? – Am liebsten über den Chat; einige von Ihnen sehe ich, aber ich kann nicht alle sehen. – Keine einzige Frage? – Doch, also Patientenvertretung.

PatV: Vielen Dank. – Es kommen vielleicht noch Fragen. Es gab in dem Beschlussentwurf der Patientenvertretung diese vorgenannte Tumorkonferenz. Ich kann jetzt daraus hören, dass alle Fachexperten das durchaus positiv sehen. Sie hatten hier Ergänzungen, also den Hämato-Onkologen nicht hinein, dafür die Pathologie hinein. Ist das richtig so, habe ich das richtig verstanden? Sie würden diese Tumorkonferenz für die Patienten also begrüßen? – Das noch einmal zur Klarstellung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wer mag das beantworten? – Herr Grimm.

Herr Prof. Grimm (DGU): Aus unserer Sicht ist ein internistischer Onkologe – das entspricht auch den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft für Prostatakarzinom-Zentren – nicht Teil der prätherapeutischen Konferenz, zumindest nicht obligatorisch. Praktisch sitzt er, weil das in der Regel insgesamt im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz stattfindet,

gelegentlich mit dabei, aber er ist für die Indikationsstellung aus unserer Sicht eigentlich nicht erforderlich.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Grimm. – Ich habe noch eine Wortmeldung von Ihnen, dass Sie eine Anmerkung zur S3-Leitlinie hätten. Vielleicht können wir das gleich erledigen, bevor ich das Wort an die Deutsche Krankenhausgesellschaft gebe.

Herr Prof. Grimm (DGU): Die S3-Leitlinie ist mehrfach angesprochen worden. Die DGU ist hier die federführende Fachgesellschaft, und ich bin zusammen mit meinem ehemaligen Chef, Professor Wirtz, der neue Koordinator für die Prostatakarzinom-S3-Leitlinie. Hier ist in diesem Jahr eine Aktualisierung vorgesehen. Dazu zählt auch die Brachytherapie, und da wird sicherlich – das möchte ich wertneutral so wiedergeben – auch eine Aktualisierung in Bezug auf die Indikationsstellung zu bewerten sein. Es ist mitbeantragt, dass wir das dieses Jahr bearbeiten. Die Konsensuskonferenz diesbezüglich ist im Moment für Dezember, kurz vor Weihnachten, geplant. Bis dahin werden wir auch dies noch einmal für die Leitlinie aufarbeiten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, auch für den angekündigten Zeitplan. Sie werden sicher verstehen – ich kann jetzt nicht vorgreifen –, dass wir ein gewisses Interesse daran haben, dieses Verfahren jetzt abzuschließen. Okay. Alles gut. – Dann übergebe ich an die Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Es ist im Grunde schon gesagt worden, wonach wir auch gefragt hätten, weil im Rahmen der Statements immer wieder auf die S3-Leitlinie abgehoben wurde. Aber ich verstand Herrn Professor Grimm so, dass das mit der Frage der 7a offenbar in der jüngsten Aktualisierung noch mal befasst wird. Ist das richtig?

Herr Prof. Grimm (DGU): Ja, das ist Gegenstand der beantragten Aktualisierung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage beantwortet?

DKG: Ja, danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. – Seitens der Stellungnehmer war Frau Professor Gaisa angesprochen worden. Da ging es um die Einteilungen. Mögen Sie das noch einmal kommentieren?

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa (Deutsche Gesellschaft für Pathologie): Um die Einteilung, was meinen Sie jetzt?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Von einem der Stellungnehmer wurde angesprochen, dass sich die Stadieneinteilungen geändert haben. Ich hatte mir das notiert.

Herr Dr. Machtens (C. R. Bard): Von mir kam der Einwand im Hinblick auf den Hinweis und da, glaube ich, können Sie sicherlich kompetent Auskunft geben, dass sich bei der Aktualisierung des Gleason-Grading- und des Gleason-Score-Systems heute viele Patienten, die früher beim Gleason-Score 3 in der Gleason-Summe 6 eingeteilt waren, häufig im intermediären Bereich, also Gleason Grad 4 oder Gleason-Summe 7a finden. Können Sie das vielleicht noch einmal von Ihrer Seite als Pathologin kommentieren?

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa (Deutsche Gesellschaft für Pathologie): Man hat die Modifizierung des Gleason-Gradings so vorgenommen, dass jetzt cribriforme Anteile immer mit dem Vierermuster zu beziffern sind. Dementsprechend ist der Gleason 6 dann eben rein einzeldrüsiges Wachstum Gleason 6. Insofern ist das natürlich ein gewisser Shift, dass diese Patienten jetzt nicht mehr als 6 bezeichnet werden, sondern dann 7a haben; also nach der neuen Diktion nicht in die Gradgruppe 1, sondern 2 fallen. Das ist absolut richtig. – Wenn das die Frage betrifft.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Das noch einmal zur Klarstellung. Ich habe eine Wortmeldung von der Patientenvertretung.

PatV: Vielen Dank. – Es hat sich, glaube ich, ein wenig überholt, aber es bedürfte vielleicht doch noch einmal der Klarstellung. Frau Teupen sprach es gerade an: Erfreut hat die Patientenvertretung festgestellt, dass Sie eigentlich alle unisono das Bestreben der

Patientenvertretung befürwortet haben, dass eine interdisziplinäre Tumorkonferenz für eine eindeutige Indikationsstellung der Brachytherapie stattfindet. Ich habe jetzt Sie und Ihre Stellungnahme, auch heute noch mal durch Frau Kaiser, Herrn Grimm und Herrn Schmidberger, so verstanden, dass Sie im Konsens darüber sind, dass das Team für die Indikationsstellung aus einem Urologen, einem Pathologen und einem Radiologen bestehen soll. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Herr Prof. Grimm (DGU): Für die Indikationsstellung eigentlich aus Urologen und Strahlentherapeut. Bei der interdisziplinären Konferenz ist darüber hinaus häufig ein Pathologe dabei, ein diagnostischer Radiologe auch, aber für die Indikationsstellung per se sind die aus meiner Sicht nicht erforderlich.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ist die Frage beantwortet, Frau Jelsch?

PatV: Wollte sich Frau Gaisa noch dazu äußern? Ich sah gerade das Mikrofon aufpoppen.

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa (Deutsche Gesellschaft für Pathologie): Wenn ich noch kurz ergänzen darf: Herr Grimm hat das vorher mit den DKG-Vorgaben eines prätherapeutischen Tumorboards und eines normalen Tumorboards ganz richtig gesagt, also eines normalen interdisziplinären Tumorboards, bei dem prä- und posttherapeutische Patienten noch mal diskutiert werden. Diese Trennung gibt es praktisch in der Regel nicht, zumindest die Zentren, die ich kenne, haben keine extra Tumorboards für beide Settings. Deshalb gab es den Hinweis von unserer Seite für die Zusammensetzung des Tumorboards. Aber wenn Sie rein nur die Indikation stellen möchten und man dann nach den DKG-Leitlinien vorgeht, ist es absolut richtig, dass in der prätherapeutischen Situation die Indikation nur von den beiden beteiligten Parteien, eben dem Urologen und dem Strahlentherapeuten, gestellt werden kann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Es gibt auch einen entsprechenden Kommentar von SCM4H. Hier wird geschrieben, Facharzt für Urologie und Facharzt für Strahlentherapie sollen die Indikation gemeinsam stellen – wer auch immer SCM4H ist. Vielleicht kann das jemand aufklären.

Herr Prof. Dr. Schmidberger (Strahlenschutzkommission): Das bin ich. Ich wollte es präzisieren, ja.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. – Gibt es weitere Punkte, weitere Fragen, die zu diskutieren sind? – Es ist eine vernichtende Kritik an unserer Patientenaufklärung gekommen. Das haben wir wohl gehört.

Herr Dr. Machtens (C. R. Bard): Darf ich hierzu einen Vorschlag machen? – Ich glaube, dass eine der großen Errungenschaften der PREFERE-Studie unter anderem ein gut verständliches Video war, in dem letztendlich die Therapien in der Situation lokalisiertes Prostatakarzinom gut erläutert wurden. Ich glaube, wenn man sich daran orientieren würde, dann letztendlich noch die immer ganz wichtige Konkretisierung der Nebenwirkungen der Therapie einbringt, denke ich, wäre das sicherlich etwas, das sowohl gut verständlich wäre als auch letztendlich den rechtlichen Vorgaben entsprechen würde. Deshalb mein Vorschlag: Orientierung an der Aufklärung, die im Rahmen der PREFERE-Studie entwickelt wurde.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Machtens. – Weitere Fragen an die Stellungnehmer?

KBV: Irgendwie bin ich nicht durchgedrungen. Ich hatte eine Meldung abgegeben, aber die taucht nicht auf.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Nein, sie ist nicht aufgetaucht. – Bitte sehr.

KBV: Ich habe eine Frage zu dem Gleason-Score 7a. Ich habe bei Addition mal gelernt, dass die Reihenfolge der Summanden beliebig ist. Heute habe ich gelernt: 3 und 4 ist 7a, und 4 und 3 ist 7b. Können Sie mir als Nichtspezialisten erklären, wofür die beiden Punktzahlen stehen?

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa (Deutsche Gesellschaft für Pathologie): Man nimmt als erste Zahl das Meiste, und der volumenmäßig geringere Teil ist die zweite Ziffer. Nur wenn Sie drei gleichwertige verschiedene Muster haben, dann sagt man, dass man das Meiste und das

Schlimmste nimmt. Aber in der Regel ist es so: Die erste Zahl ist der größte Anteil, und die zweite Zahl ist der kleinere Anteil.

KBV: Vielen Dank.

Frau Prof. Dr. Dr. Gaisa (Deutsche Gesellschaft für Pathologie): Bitte.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe noch eine Anmerkung von Herrn Zimmermann, auch zu diesem Thema. – Herr Zimmermann, bitte.

Herr Dr. Zimmermann (Eckert & Ziegler BEBIG): Noch einmal ganz kurz vielleicht zum Verständnis, was der Unterschied in der Klinik zwischen Gleason 3 + 3 und 3 + 4 ist: Der Viereranteil wächst ein ganz kleines bisschen aggressiver, und ganz selten wächst er ein bisschen häufiger durch die Kapsel der Prostata durch. Das ist für die Brachytherapie nicht wirklich entscheidend, weil wir unsere Strahlung so platzieren können, dass wir den direkten perikapsulären Saum mitbehandeln. Das zeigt auch das klinische Ergebnis. Die klinischen Ergebnisse unterscheiden sich vielleicht um 1 bis 2 Prozent, aber wirklich nie ernsthaft. Das mag heute auch durch den Gleason-Shift bedingt sein, der tatsächlich in einer Häufigkeit von 40, 50 Prozent zu beobachten ist. In unserem eigenen Kollektiv haben wir gerade einmal 20, 25 Prozent Gleason 3 + 3; der Rest ist ganz überwiegend 3 + 4 von der Pathologie im UKE beurteilt. Also, der heutige Gleason 3 + 4 entspricht sehr häufig tatsächlich dem früher gemeinten Niedrigrisiko lokal begrenzten Prostatakarzinoms des ehemaligen Gleason 3 + 3. Das ist ganz wichtig zum Verständnis.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – ist die Frage beantwortet?

KBV: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen an unsere Stellungnehmer? – Wenn das nicht der Fall ist – und ich sehe im Moment keine weitere Meldung –, dann möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Viele von Ihnen begleiten das Verfahren schon sehr lange. Ganz herzlichen Dank, dass Sie heute teilgenommen haben.

Wir wünschen uns und wünschen Sie uns auch weiter gutes Gelingen. Vielen Dank. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr

26. Stellungnahme Fachberatung Medizin: LDR-Brachytherapie gegenüber roboter-assistierter Prostatektomie: Kursorische Auswertung dreier Studien und Häufigkeit der roboter-assistierten Prostatektomie in Deutschland

Stellungnahme



Abteilung Fachberatung Medizin

LDR-Brachytherapie gegenüber roboter-assistierter Prostatektomie: Kursorische Auswertung dreier Studien und Häufigkeit der roboter-assistierten Prostatektomie in Deutschland

Auftrag / Anfrage von: Dr. Lelgemann (unparteiisches Mitglied)

Bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 29. Oktober 2019

Letzte Aktualisierung: 6. November 2019

Dateiname: Stellungnahme_BT_RoboRP_06112019.docx

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Sachverhalt.....	5
2 Hintergrund.....	6
2.1 Indikation	6
2.2 Methode.....	6
2.3 Patientenrelevante Endpunkte	6
3 Methodisches Vorgehen.....	7
3.1 Konkretisierung der Fragestellung	7
3.2 Literaturrecherche	7
3.3 Auswahl der Fundstellen	7
3.4 Extraktion und Bewertung der Fundstellen	7
3.5 Erfassung der Häufigkeit von roboter-assistierten Prostatektomien in Deutschland.....	8
4 Ergebnisse.....	9
4.1 Häufigkeit von roboter-assistierten Prostatektomien in Deutschland	9
4.2 Auswertung der Studien zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie.....	9
5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Einbettung in die Ergebnisse des IQWiG-Berichts.....	12
6 Fazit.....	14
Referenzen	15
Anhang	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICOS-Schema	7
Tabelle 2: PICO-Schema der randomisiert kontrollierten Studie zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie.	11
Tabelle 3: PICO-Schemata der beiden prospektiv-vergleichenden Kohortenstudien zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie.	17

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Anfrage an das statistische Bundesamt. (A) Kuchendiagramm des Anteils der durchgeführten Prostatektomien (5-604), die im Jahr 2018 in Kombination mit dem OPS-Code „Anwendung eines OP-Roboters (5-987)“ bei Prostatakrebs-Patienten durchgeführt wurden. (B) Im Balkendiagramm wird die Häufigkeit der Prostatektomien nach Art des Eingriffs sowie nach Anwendung eines Roboters dargestellt.	9
Abbildung 2: Beleglage des IQWiG-Berichts N17-04 zum Vergleich der LDR-Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie. Die Abbildung stammt aus dem Vortrag des IQWiG zu dem Bericht am G-BA. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.	12

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IIEF-5	International Index of Erectile Function (5-Item Version)
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
(LDR-)BT	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
N	Anzahl
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PICO(S)	Population, Intervention, Komparator, Outcome (Endpunkt), Studientyp
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RARP	roboter-assistierte radikale Prostatektomie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
UICC	Union International Contre le Cancer

1 Sachverhalt

Im Rahmen der methodischen Beratungen der AG Brachytherapie haben Mitarbeiter der Fachberatung Medizin eine potenziell relevante Studie zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter radikale Prostatektomie (RARP) identifiziert, die nicht im IQWiG-Bericht N17-04 [8] abgebildet ist. Eine Nachfrage beim IQWiG ergab, dass das IQWiG die roboter-assistierte Prostatektomie als Vergleichsintervention nicht berücksichtigt hat, da sie im deutschen Versorgungskontext keine Standardbehandlung darstelle. Insgesamt wurden drei Studien mit diesem Grund ausgeschlossen.

Die roboter-assistierte Prostatektomie ist eine spezielle Art der Prostatektomie, bei der die Operation in der Regel laparoskopisch (minimal invasiv) durchgeführt wird. Der Operateur steuert dabei die Roboterarme über eine Konsole, wobei somit die Bewegungen des Operateurs optimiert werden sollen. Seit der Einführung des sog. „Da Vinci-Systems“ im Jahr 1999 [12], hat sich die roboter-assistierte Prostatektomie weiterentwickelt und hat sich als Operationsmethode etabliert [6]. Im Vergleich zur Standardbehandlung wird dabei ein relativ kostenintensiver Roboter benötigt. Dieser soll eine möglichst schonende Operation mit wenigen Nebenwirkungen ermöglichen.

In Deutschland gibt es momentan mindestens 88 Kliniken¹, die mit einem Da Vinci-System ausgestattet sind und somit roboter-assistierte Prostatektomien durchführen können. In einem Artikel aus dem Ärzteblatt wird angenommen, dass der Anteil der roboter-assistierten Prostatektomien 30% [1] aller Prostatektomien in Deutschland ausmacht.

Vor diesem Hintergrund sollen die drei Studien zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie, die das IQWiG ausgeschlossen hat, in der vorliegenden Stellungnahme cursorisch ausgewertet werden. Mittels einer Anfrage beim statistischen Bundesamt soll darüber hinaus geklärt werden, wie häufig die roboter-assistierte Prostatektomie in Deutschland zum Einsatz kommt.

¹ Die Zahl (Stand: 25. Juli 2019) bezieht sich auf eine Liste von Kliniken, die mit dem Da Vinci-Verfahren ausgestattet sind und auf der Internetseite des Bundesverbands Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS) e. V. veröffentlicht sind (<https://www.prostatakrebs-bps.de/medizinisches/spezialkliniken-und-aerzte/158-kliniken-mit-da-vinci-systemen>). Es ist davon auszugehen, dass in der Liste nicht alle Kliniken mit einem solchen System gelistet sind.

2 Hintergrund

2.1 Indikation

Die AG Beratungen beschränken sich auf die Indikation lokal begrenztes Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.

Laut Entwurf der tragenden Gründe vom 03.09.2019 wird die Indikation folgendermaßen festgelegt:

Die Stadieneinteilung soll gemäß aktueller S3-Leitlinie [10] anhand der aktuellen UICC-Klassifikation erfolgen. Ein lokal begrenztes Prostata-Karzinom liegt vor, wenn der Tumor die Organkapsel nicht überschritten hat (entspricht Stadien T 1-2 N0 M0). Innerhalb dieser Gruppe unterscheidet man Tumore mit unterschiedlichem Risiko für eine Progression. Anhand von PSA-Wert in ng/ml und Gleason-Score (Ausmaß der Entdifferenzierung der Prostatazellen, reicht von 6-10, wobei 10 dem höchsten Grad der Entdifferenzierung entspricht) werden folgende Risikogruppen unterschieden, z. B. nach d'Amico [3]:

- **niedriges Risiko:** PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a
- **intermediäres Risiko:** PSA > 10 bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
- **hohes Risiko:** PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c

Der G-BA bewertet in diesem Verfahren ausschließlich die Anwendung der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko.

2.2 Methode

Intervention: LDR-Brachytherapie

Laut Entwurf der tragenden Gründe vom 03.09.2019 wird die Methode folgendermaßen festgelegt:

Im Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie wird bei der permanenten interstitiellen LDR-Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod-125 [Halbwertszeit ~59 Tage] oder Palladium-103 [Halbwertszeit ~17 Tage]) in das zu bestrahlende Organ in Form etwa reiskorngroßer Körnchen, sogenannter Seeds, eingebracht [9]. Durch gezielte Verteilung der dauerhaft in der Prostata verbleibenden Seeds soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung der umgebenden Organe (insbesondere Rektum und Harnblase) erreicht werden. Im Hinblick auf das Auftreten von Harninkontinenz und erektiler Dysfunktion soll dieses Vorgehen im Vergleich zu einer operativen Behandlung zu weniger Therapienebenwirkungen führen.

Vergleichsintervention: roboter-assistierte Prostatektomie

Die roboter-assistierte Prostatektomie wird in der Regel laparoskopisch durchgeführt. Der Eingriff erfolgt über mehrere kleine Zugänge, wobei der Bauchraum mit Kohlendioxid gefüllt wird. Anschließend wird die Prostata – wenn möglich – nervschonend herauspräpariert. Im Gegensatz zu den offen chirurgischen Verfahren ist die roboter-assistierte laparoskopische Prostatektomie minimal invasiv.

2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Bezüglich der Wahl der Endpunkte wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

3 Methodisches Vorgehen

3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Ziel dieser Stellungnahme ist es, die drei Studien kursorisch zu bewerten, die bei der systematischen Recherche des IQWiG-Berichts N17-04 [8] identifiziert worden sind und anschließend auf Grund der Vergleichsintervention (roboter-assistierte Prostatektomie stellt keine Standardbehandlung im deutschen Versorgungskontext dar) ausgeschlossen wurden sind. Im IQWiG-Bericht wurden randomisiert kontrollierte Studien (RCT) und prospektiv-vergleichende Kohortenstudien berücksichtigt (siehe auch Tabelle 1).

Zudem sollte die Häufigkeit von roboter-assistierten Prostatektomien in Deutschland erfasst werden (siehe 3.5).

Tabelle 1: PICOS-Schema

Population	Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom: Das umfasst Tumore der Stadien T1a, T1b, T1c, T2a, T2b und T2c, die keine Lymphknotenmetastasen und keine Fernmetastasen haben. Patienten sollen außerdem ein niedriges Risikoprofil aufweisen: PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
Intervention	LDR-Brachytherapie sollte in mindestens einem Studienarm enthalten sein.
Kontrolle	Roboter-assistierte Prostatektomie.
Outcome	Keine Einschränkungen.
Studientypen	RCTs und prospektiv-vergleichende Kohortenstudien.

3.2 Literaturrecherche

Für Details siehe IQWiG-Bericht N17-04 [8].

3.3 Auswahl der Fundstellen

Für Details siehe IQWiG-Bericht N17-04 [8].

3.4 Extraktion und Bewertung der Fundstellen

Zunächst wird bei den Studien geprüft, ob alle Einschlusskriterien, die das IQWiG [8] angewendet hat, auch bei den drei zu bewertenden Studien zutreffen.

Bei der kursorischen Auswertung werden außerdem aus den drei Studien die PICO-Schemata extrahiert. Ergänzend wird die methodische Qualität der Studien orientierend eingeschätzt. Dabei wird die methodische Qualität orientierend auf Basis etablierter Kriterien eingeschätzt (z.B. [11]) und bezüglich der Aspekte Population und Ergebnisse dargestellt. Im Fazit werden die Studien dann orientierend in niedrig oder hoch verzerrt eingeschätzt.



3.5 Erfassung der Häufigkeit von roboter-assistierten Prostatektomien in Deutschland

Zur Erfassung der Häufigkeit von roboter-assistierten Prostatektomien in Deutschland wird beim statistischen Bundesamt (www.destatis.de) eine Anfrage zur DRG-Statistik des Jahres 2018 gestellt. Dabei wird erfragt, wie häufig bei Patienten mit Prostatakarzinom (ICD-10 Code C61) eine radikale Prostatovesikulektomie (OPS-Code 5-604) durchgeführt wurde und wie viele dieser Operationen in Kombination mit der Anwendung eines OP-Roboters (OPS-Code 5-987) durchgeführt wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Häufigkeit von roboter-assistierten Prostatektomien in Deutschland

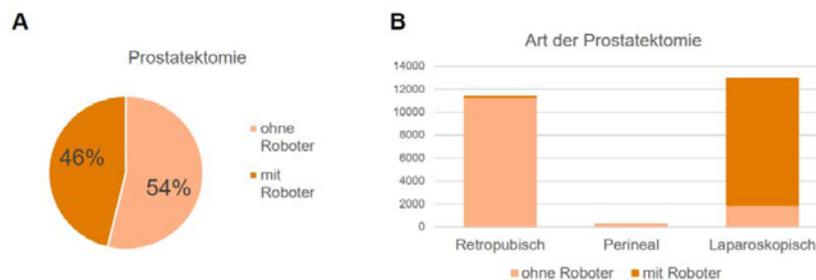


Abbildung 1: Ergebnis der Anfrage an das statistische Bundesamt. (A) Kuchendiagramm des Anteils der durchgeführten Prostatektomien (5-604), die im Jahr 2018 in Kombination mit dem OPS-Code „Anwendung eines OP-Roboters (5-987)“ bei Prostatakrebs-Patienten durchgeführt wurden. (B) Im Balkendiagramm wird die Häufigkeit der Prostatektomien nach Art des Eingriffs sowie nach Anwendung eines Roboters dargestellt.

Die Anfrage an das statistische Bundesamt (für das Jahr 2018) ergab, dass ca. 46% der durchgeführten Prostatektomien (OPS-Code 5-604) bei Patienten mit Prostatakarzinom (ICD-10-Code C61) mit Kombination mit dem OPS-Code „Anwendung eines OP-Roboters (5-987)“ durchgeführt wurden (siehe Abbildung 1A). Diese wurden überwiegend laparoskopisch durchgeführt, wobei nur wenige laparoskopische Eingriffe überhaupt ohne Anwendung eines OP-Roboters (nach OPS-Code 5-987) durchgeführt worden sind (siehe Abbildung 1B und Anhang für Details).

Einschränkend ist hier hinzuzufügen, dass sich die Erhebung auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen, erstreckt. Die Häufigkeiten beziehen sich auf die Anzahl der durchgeführten Operationen und Prozeduren und nicht um die Zahl der Fälle. Eine Differenzierung nach Krebsstadium lag nicht vor.

4.2 Auswertung der Studien zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie

Für den Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie wurden im IQWiG-Bericht drei Studien ausgeschlossen. Eine Studie war ein RCT [5] und die anderen beiden Studien waren prospektiv-vergleichende Kohortenstudien [2,4].

In der prospektiv-vergleichenden Kohortenstudie von Blanchard 2017 [2] wiesen nur 31,8% der Patienten ein niedriges Risikoprofil auf, sodass die Studie nicht den Einschlusskriterien des IQWiG entspricht. In der prospektiv-vergleichenden Kohortenstudie von Garcia-Sanchez 2017 [4] wurde nicht auf Baseline-Unterschiede adjustiert, wodurch die Ergebnisse hoch verzerrt sind. Zudem wurde zwar ein Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten angegeben, aber der Zeitpunkt 12 Monate nicht berichtet (im IQWiG-Bericht war die Mindeststudiendauer von 12 Monaten ein Einschlusskriterium). Die Ergebnisse der beiden Studien werden aufgrund der Verletzung der Einschlusskriterien des IQWiG nur ergänzend im Anhang dargestellt (Tabelle 3).



Bei der Studie von Giberti 2017 [5] handelt es sich um ein RCT, das den Einschlusskriterien des IQWiG entspricht (mit Ausnahme der Vergleichsintervention roboter-assistierter Prostatektomie). Hierbei wurden Endpunkte zum PSA-basierten rezidivfreien Überleben und zu den Nebenwirkungen untersucht. Beim PSA-basierten rezidivfreien Überleben handelt es sich um einen nicht validierten Surrogatparameter [8]. Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen erscheinen nach einer orientierenden Einschätzung, hoch verzerrt zu sein (unverblindete Studie mit Selbstbeurteilungsfragebögen). Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte dies berücksichtigt werden. Details der Studie sind dem PICO-Schema in Tabelle 2 zu entnehmen.

Die Harntraktfunktion wurde mittels des IPSS (International Prostate Symptom Score) gemessen. Dabei zeigte die BT-Gruppe höhere Werte als die RARP-Gruppe zu allen Messzeitpunkten. Höhere Werte spiegeln eine schwerere Symptomatik wider. Die Kontinenz wurde über die Anzahl der benötigten Einlagen pro Tag erfasst. Kontinenzraten waren in den ersten 6 Monaten in der BT-Gruppe höher als in der RARP-Gruppe, im weiteren Verlauf waren die Unterschiede nicht mehr signifikant. Die erektile Funktion wurde mittels des Selbsttests zur Erektionsstörung (IIEF-5-Score) erfasst (höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion). Die Patienten der BT-Gruppe erreichten dabei zu allen Messzeitpunkte signifikant niedrigere Werte als die Patienten der RARP-Gruppe.

Tabelle 2: PICO-Schema der randomisiert kontrollierten Studie zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie.

Studie	Population	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte / Ergebnisse	Orientierende Einschätzung
Giberti 2017 [5]	165 low risk prostate cancer patients (clinical stage T1c or T2a, PSA value \leq 10 ng/mL and Gleason sum \leq 6)	Brachytherapie (N=82) Brachytherapy was performed by an experienced team, which included a urologist from our group, a radiation therapist and a primary care physician, through a transperineal template-guided peripheral loading real-time technique and seeds of I-125. RARP (N=83) Bilateral nerve sparing procedures were performed on all of the RARP patients by a single skilled surgeon according to Mottrie's technique	Endpunkte Our end points included the comparison of biochemical recurrence-free survival rates, urinary function, continence and potency rates at the different time points during the first 2 years follow up among the BT and RARP groups of patients. Ergebnisse • <i>Biochemical recurrence</i> : three BT and two RARP patients corresponding to biochemical recurrence-free survival rates of 96.1% and 97.4%, respectively ($p = 0.35$). • <i>Urinary function</i> : significantly higher IPSS (International Prostate Symptom Score) scores were assessed in the BT group than the RARP group, at all postoperative time points ($p < 0.05$) • <i>Continence rates</i> : Significantly higher continence rates were assessed in the BT group, although only during the first 6 months of follow up ($p < 0.05$) • <i>Erectile function</i> : Regarding erectile function, significantly lower potency rates were assessed in the BT group than in the RARP group of patients at all postoperative time points ($p < 0.05$).	Population Es ergeben sich keine Unterschiede der Baseline-Charakteristika, dennoch ist unklar, ob die Randomisierungszuweisung verdeckt durchgeführt wurde. Ergebnisse Der Endpunkt biochemical recurrence, basiert auf der Messung des PSA-Wertes. Dies ist nach dem IQWiG ein nicht validierter Surrogatparameter. Die anderen Endpunkte sind nicht verblindet erhoben (Selbsteinschätzung). Fazit Insgesamt erscheinen bei einer orientierenden Einschätzung, die Ergebnisse dieser Studie hoch verzerrt zu sein.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse und Einbettung in die Ergebnisse des IQWiG-Berichts

Zunächst hat die Anfrage an das statistische Bundesamt (siehe Anhang) ergeben, dass bei der Prostatektomie mittlerweile bei knapp der Hälfte der operativen Eingriffe bei Patienten mit einem Prostatakarzinom die Anwendung eines OP-Roboters zu Einsatz kommt. Die Werte beziehen sich auf die Krankenhausstatistik aus dem Jahr 2018.

Aus diesem Grund erscheint es durchaus sinnvoll zu sein, die drei Studien, die das IQWiG in seinem Bericht N17-04 ausgeschlossen hat, in den Beratungen zur interstitiellen LDR-Brachytherapie zu berücksichtigen.

Mit Bezug auf die Einschlusskriterien des IQWiG-Berichts N17-04 [8] wären die beiden prospektiv-vergleichenden Kohortenstudien wohl auch aus anderen Gründen (als der Vergleichsintervention roboter-assistierte Prostatektomie) ausgeschlossen worden. Bei Blanchard 2017 [2] wiesen nur 31,8% der Patienten ein niedriges Risikoprofil auf (Verletzung Einschlussgrund E1). Bei Garcia-Sanchez 2017 [4] war die berichtete Nachbeobachtungszeit kürzer als 12 Monate (Verletzung Einschlussgrund E7). Bei dem RCT von Giberti 2017 [5] hingegen treffen die Einschlusskriterien zu.

	Mortalität	Therapiebedingte Ereignisse			
	<ul style="list-style-type: none"> •Gesamt •krankheitsspez. •krankheitsfrei •PSA-basiert 	<ul style="list-style-type: none"> •Lebensqualität •Krankenhausaufenthalte •Nachuntersuchungen 	Unerwünschte Therapie-nebenwirkungen	Symptome, Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen	Katheterisierung
LDR-BT vs. RP	↔	↔	↔	Harntraktfunktion Harninkontinenz ↗ sexuelle Probleme ↗	↔
⇔: kein Anhaltspunkt für Nutzen / keine Daten ↔: kein statistisch signifikanten Unterschiede / keine Daten ↗: statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten LDR-BT ↘: statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten LDR-BT					

Abbildung 2: Beleglage des IQWiG-Berichts N17-04 zum Vergleich der LDR-Brachytherapie gegenüber der Prostatektomie. Die Abbildung stammt aus dem Vortrag des IQWiG zu dem Bericht am G-BA. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

In Abbildung 2 ist die Beleglage des IQWiG-Berichts N17-04 für den Vergleich BT vs. RP dargestellt. Die Abbildung stammt aus dem Vortrag des IQWiG zu dem Bericht am G-BA. Da für alle Mortalitätsendpunkte keine belastbaren Daten identifiziert werden konnten (roter Bereich bei der Zelle zur Mortalität), konnten keine Nutzensaussagen für die BT abgeleitet werden (⇔). Alle Ergebnisse zu therapiebedingten Ereignissen wurden daher nur mit einem einfachen Pfeil (keine Nutzensaussage, sondern Angaben zu signifikanten Unterschieden) angegeben. Das rote Kreuz über Harntraktfunktion zeigt den Unterschied gegenüber dem IQWiG-Bericht N10-01 an [7]. Dementsprechend zeigten sich aufgrund der heterogenen Datenlage keine Unterschiede mehr im aktuellen IQWiG-Bericht zur Harntraktfunktion. Zudem ergab sich ein vorteilhaftes



Nebenwirkungsprofil der BT gegenüber der RP hinsichtlich der Endpunkte Harninkontinenz und sexuelle Probleme.

Die Ergebnisse der neuen Giberti-Studie [5] erweitern diese Beleglage. Die Giberti-Studie bestätigte die Befunde zur Harninkontinenz (statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der BT). Hinsichtlich der Hamtraktprobleme wurden signifikante Unterschiede zuungunsten der BT gefunden. Dieses Ergebnis bestätigt somit das Ergebnis aus dem IQWiG-Bericht N10-01, das im aktualisierten Rapid Report N17-04 wieder verworfen wurde (zusätzliche Studien führten zu einer heterogenen Datenlage). Das Ergebnismuster bleibt bei dem Endpunkt also heterogen. Hinsichtlich der sexuellen Probleme ergab sich, dass die nervschonende RARP zu einer signifikant verbesserten erektilen Funktion bei RARP-Patienten im Vergleich zu BT-Patienten führte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass therapiebedingte sexuelle Störungen abhängig von der Operationstechnik sind.

6 Fazit

Die roboter-assistierte Prostatektomie scheint in Deutschland eine wichtige Bedeutung zu haben. Eine Auswertung von Krankenhausdaten des statischen Bundesamtes deutet auf eine weite Verbreitung dieser OP-Methode in Deutschland hin.

In der vorliegenden Stellungnahme wurden drei Studien kursorisch bewertet, die nicht den Einschlusskriterien des IQWiG-Berichts N17-04 entsprachen (Studien mit überwiegend roboter-assistierter Prostatektomie wurden ausgeschlossen).

Zwei prospektiv-vergleichende Kohortenstudien verletzen die vom IQWiG verwendeten Einschlusskriterien und wurden nur ergänzend im Anhang dargestellt. Bei der dritten Studie handelt es sich um ein RCT, das BT mit RARP verglichen hat. Dabei konnten keine validen Daten zur Wirksamkeit extrahiert werden. Mortalität wurde bei der Studie mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren nicht untersucht. PSA-basiertes rezidivfreies Überleben stellt keinen validen Surrogatparameter dar. Hinsichtlich der therapiebedingten Ereignissen sind die Ergebnisse zu Harninkontinenz im Gleichklang mit dem IQWiG-Bericht N17-04. Die Ergebnisse von Giberti 2017 zur Harntraktfunktion und zur sexuellen Funktion sind jedoch gegenläufig zum IQWiG-Bericht N17-04.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die gegenläufigen Ergebnisse zur Harntraktfunktion und zur sexuellen Funktion könnte an der besonders schonenden Operationsmethode liegen. In einem kürzlich veröffentlichten Cochrane Review zu verschiedenen Operationsmethoden (laparoskopisch versus offen chirurgisch) der Prostatektomie [6] wurden zwei RCTs identifiziert, von den ein RCT [13] ausschließlich RARP untersucht hat. Hinsichtlich der Endpunkte Harntraktfunktion und sexuelle Funktion konnten dabei keine Unterschiede zwischen den OP-Methoden (laparoskopische RARP versus retropubische radikale Prostatektomie) nach sechs bzw. zwölf Wochen gefunden werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die RARP als besonders schonende Operationsmethode keine ausreichende Erklärung für das unterschiedliche Befundmuster der Giberti-Studie im Kontext der Ergebnisse des IQWiG-Berichts darstellt. Weitere Forschung ist nötig, um die Befundmuster besser abzusichern und zu erklären.

Insgesamt erweitert die Studie von Giberti die Landkarte der Beleglage des IQWiG-Bericht N17-04 ausschließlich bei den therapiebedingten Ereignissen. Während die Ergebnisse zur Harninkontinenz bekräftigt wurden, sind die Ergebnisse zur Harntraktfunktion und der sexuellen Funktion gegenläufig. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte zu den Nebenwirkungen der Giberti-Studie ist orientierend als hoch einzuschätzen.

Referenzen

1. Roboterassistierte Prostatektomie und Zystektomie in Studien bisher ohne sichere Vorteile. *Ärzteblatt* [online]. 16.07.2018. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/96506/Roboterassistierte-Prostatektomie-und-Zystektomie-in-Studien-bisher-ohne-sichere-Vorteile>.
2. **Blanchard P, Davis JW, Frank SJ, Kim J, Pettaway CA, Pugh TJ, et al.** Quality of life after brachytherapy or bilateral nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy for prostate cancer: a prospective cohort. *BJU Int* 2018;121(4):540-548.
3. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
4. **Garcia-Sanchez C, Martin AA, Conde-Sanchez JM, Congregado-Ruiz CB, Osman-Garcia I, Medina-Lopez RA.** Comparative analysis of short - term functional outcomes and quality of life in a prospective series of brachytherapy and Da Vinci robotic prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2017;43(2):216-223.
5. **Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al.** Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017;24(2):8728-8733.
6. **Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M.** Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [online]. 2017;9:CD009625. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009625.pub2>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update; Rapid Report; Auftrag N10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2010. [Zugriff: 30.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 79). URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom; Rapid Report; Auftrag N17-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 30.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 675). URL: https://www.iqwig.de/download/N17-04_Brachytherapie-beim-Prostatakarzinom_Rapid-Report_V1-0.pdf.
9. **Koukourakis G, Kelekis N, Armonis V, Kouloulis V.** Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Adv Urol* 2009;327945.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 043/022OL. 05.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 30.09.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
11. **Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al.** RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
12. **Yates DR, Vaessen C, Roupert M.** From Leonardo to da Vinci: the history of robot-assisted surgery in urology. *BJU Int* 2011;108(11):1708-1713.
13. **Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al.** Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388(10049):1057-1066.

Anhang

Ergebnis der Anfrage an das statistische Bundesamt

Statistisches Bundesamt
H 1 - Gesundheit

DRG-Statistik¹⁾ 2018

Aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patienten (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2018

Patienten mit einer Hauptdiagnose C61

in Verbindung mit ausgewählten Operationen²⁾

Häufigkeit³⁾

OPS ²⁾	Häufigkeit ³⁾	OPS ²⁾	Häufigkeit ³⁾
5-604.01	221	5-604.01 in Verbindung mit 5-987	12
5-604.02	5155	5-604.02 in Verbindung mit 5-987	51
5-604.11	488	5-604.11 in Verbindung mit 5-987	36
5-604.12	5615	5-604.12 in Verbindung mit 5-987	132
5-604.21	83	5-604.21 in Verbindung mit 5-987	.
5-604.22	53	5-604.22 in Verbindung mit 5-987	5
5-604.31	69	5-604.31 in Verbindung mit 5-987	.
5-604.32	44	5-604.32 in Verbindung mit 5-987	13
5-604.41	192	5-604.41 in Verbindung mit 5-987	98
5-604.42	4623	5-604.42 in Verbindung mit 5-987	3786
5-604.51	690	5-604.51 in Verbindung mit 5-987	514
5-604.52	7486	5-604.52 in Verbindung mit 5-987	6767
5-604.x	47	5-604.x in Verbindung mit 5-987	4
5-604.y	.	5-604.y in Verbindung mit 5-987	-

. = Zahlenwert unbekannt oder geheimzuhalten.

- = Nichts vorhanden.

1) Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen.

2) Ohne Duplikate.

3) Hierbei handelt es sich um die Anzahl der durchgeführten Operationen und Prozeduren und nicht um die Zahl der Fälle.

Pro Patient sind mehrere Operationen und Prozeduren möglich. Für die Abbildung komplexer Eingriffe und Teilmaßnahmen

ist bei Operationen in verschiedenen Bereichen eine Zuordnung von mehreren Kodes (ohne Duplikate) vorgesehen.

Dementsprechend sind gegebenenfalls Mehrfachkodierungen je Behandlungsfall nachgewiesen.

Quelle: Statistisches Bundesamt, DRG-Statistik.

© Statistisches Bundesamt (Destatis), Wiesbaden, 2019

Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, mit Quellenangabe gestattet.

Tabelle 3: PICO-Schemata der beiden prospektiv-vergleichenden Kohortenstudien zum Vergleich LDR-Brachytherapie versus roboter-assistierter Prostatektomie.

Studie	Population	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte / Ergebnisse	Orientierende Einschätzung
Blanchard 2017 [2]	391 pathologically proven non-metastatic T1–T3bN0 prostate cancer (according to CT and technetium bone scans). Androgen deprivation therapy was not allowed for patients undergoing RARP or brachytherapy.	Brachytherapie (N=181) In addition to the above-mentioned criteria, patients in the brachytherapy group had low- or intermediate-risk prostate cancer, a prostate volume <80 cm ³ , and an AUA-IPSS <15. The procedure was performed in an outpatient setting, using a preplanning technique with TRUS guidance during implantation, by one of three experienced brachytherapy physicians. Isotopes used were 125-Iodine (prescribed dose: 145 Gy), 103-Palladium (prescribed dose: 125 Gy) and 131-Cesium (prescribed dose: 115 Gy). RARP (N=210) Bilateral nerve-sparing RARP was performed using a six-port transperitoneal access technique with daVinci® standard or S model systems (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA). There were four surgeons involved, each with experience of >200 cases undertaken with the robot-assisted approach.	Endpunkte Quality of life was assessed at baseline, 3 months after treatment, every 6 months for 2 years and yearly up to 5 years, using the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC), the AUA Symptom Index, the 12-item short-form health survey, and a questionnaire on the use of sexual medical devices. EPIC scores were computed for each domain (urinary incontinence, urinary irritation/obstructive, sexual, bowel and vitality/hormonal). Scores ranged from 0 (worst) to 100 (best). Ergebnisse (nur Propensity Score matched, N=262) • Rücklaufquote: The response rate to EPIC questionnaires was higher in the brachytherapy than in the RARP group, with 82% vs 57% of patients responding at 2 years and 55% vs 45% at 4 years after treatment. • Urinary problems: At baseline, patients in the RARP group reported urinary problems more frequently. Brachytherapy was clinically superior to RARP at 12 months on urinary incontinence. For urinary incontinence brachytherapy was clinically significantly superior at only at 12 after treatment. For urinary irritation RARP was clinically significantly superior at 12, 24 and 36 months after treatment. • Sexual problems: At baseline, 6%–8% more patients reported sexual problems in the RARP group compared with the brachytherapy group. Brachytherapy was clinically superior to RARP at 12 months on sexual domain. • Bowel function: No clinically significant differences between each time point.	Population Hinsichtlich demographischer (Alter, Abstammung) und klinischer Charakteristika (Tumorstadium, Risikoprofil) gibt es signifikante Gruppenunterschiede zur Baseline. Patienten der RARP waren jünger und umfassten auch Patienten mit einem hohen Risikoprofil (im Gegensatz zur BT). In der BT Gruppe wiesen nur 31,8% der Patienten ein niedriges Risikoprofil auf, die übrigen ein mittleres Risikoprofil. Ergebnisse Ab Monat 12 war die Rücklaufquote in der RARP-Gruppe unter 70%. Mittels Propensity Score Matching sollte auf die Baseline-Unterschiede korrigiert werden. Fazit Insgesamt erscheinen bei einer orientierenden Betrachtung, die Ergebnisse dieser Studie hoch verzerrt und die Population nicht geeignet zu sein.

Studie	Population	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte / Ergebnisse	Orientierende Einschätzung
Garcia-Sanchez 2017 [4]	93 males diagnosed with low-risk localized PC (clinical staging T1-T2a, Gleason score <7, PSA level <10, Body mass index <35, prostate volume <50cc) in our institution chose BT or Da Vinci prostatectomy treatment.	Brachytherapie (N=51) Low-dose rate BT consists in the permanent implantation of Rapid Strand Iodine-125 seeds at a dose of 145Gy. Transperineal implantation of the seeds is performed in lithotomy position guided by transrectal echography, performing planimetry and previous dosimetry in the same procedure (real-time scheduling). RARP (N=42) Robotic prostatectomy was carried out through laparoscopy using 3 ports in an inverted-U configuration of the robot arms (left ilioinguinal access port, left and right pararectal ports), a supraumbilical port for the optical trocar, a right secondary ilioinguinal port (12mm) and an optional right pararectal port (5mm). We performed antegrade dissection with neurovascular bundle preservation..	Endpunkte In our prospective series, we compared functional outcomes and quality of life before and after surgery during the first follow-up year. At months 3, 6, 9 and 12 patients filled up ICIQ (International Consultation on Incontinence Questionnaire) (5), IIFE (International Index of Erectile Function) (6) and the short-form SF36 test (physical and mental) (7) validated for Spanish. Through the ICIQ we evaluated urinary incontinence as mild (1-7), moderate (8-12) and severe (13-21) and with the IIFE score, erectile dysfunction was rated as severe (<15), moderate (15-20) or mild (21-25). Ergebnisse (nur Propensity Score matched, N=262) • Mortalität: No death occurred in the mean follow-up period of 8 months. • Urinary problems: The comparison of pre- and postoperative data revealed differences in IPSS and maximum flow which worsen significantly in the BT group (not in DV group). 40 patients (79%) were continent or present with mild incontinence, whereas only 19 patients in the DV group showed such positive results. Differences disappear after 6 months. • Sexual problems: Both techniques have a serious impact on erectile function, with significant worsening of postoperative IIFE, being even more significant in the DV group. Differences disappear after 6 months. • Quality of Life: No significant differences were observed when we compared quality of life before surgery and in the different revisions (at months 3, 6 and 9)	Population Hinsichtlich demographischer (Alter, Abstammung), klinischer (Prostatavolumen) und Lebensqualität-assoziiertes (SF-36) Charakteristika gibt es signifikante Gruppenunterschiede zur Baseline; Patienten der RARP waren jünger, hatten ein größeres Prostatavolumen und hatten höhere Werte hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ergebnisse Es werden nur Pre-Post-Vergleiche berichtet, keine Gruppenvergleiche. Der Studie sind keine Bemühungen zu Adjustierung der Baseline-Unterschiede zu entnehmen. Die Studie war zwar mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten geplant, es wurden jedoch keine Ergebnisse für den Zeitpunkt 12 Monate dargestellt. Fazit Insgesamt erscheinen bei einer orientierenden Betrachtung, die Ergebnisse dieser Studie hoch verzerrt zu sein.

27. Stellungnahme Fachberatung Medizin: Die Rolle des Gleason-Scores 7a bei der Risiko-Klassifikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Stellungnahme



Abteilung Fachberatung Medizin

AG Brachytherapie: Die Rolle des Gleason-Scores 7a bei der Risiko- Klassifikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Auftrag / Anfrage von: Dorothee Lerch (Abteilung MVL) / AG Brachytherapie

Bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 27. Mai 2020

Letzte Aktualisierung: 8. Juni 2020

Dateiname: SN_Gleason7a_08062020.docx



Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Sachverhalt.....	4
2 Hintergrund.....	5
2.1 Risikoprofil des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	5
2.2 Anmerkungen der Stellungnehmer.....	5
2.3 Einschlusskriterien der IQWiG-Berichte.....	5
2.4 Einschlusskriterien der Patienten in der PREFERE-Studie.....	6
3 Vorgehen	7
3.1 Konkretisierung der Fragestellung	7
3.2 Literaturquellen	7
3.3 Extraktion der Fundstellen.....	7
4 Ergebnisse.....	8
4.1 Literatur aus den Stellungnahmen	8
4.2 Weitere Literatur (kursorische Recherche)	8
4.3 Zusammenfassung der Revisionen der Gleason-Graduierung	8
4.4 Leitlinien.....	10
5 Zusammenfassung und Diskussion	15
Referenzen	17
Anhang	19



Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung des Gleason-Scores und ISUP 2014.	10
Tabelle 2: Übersicht der berücksichtigten Leitlinien bezüglich der Risiko-Klassifikationen, Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie und zum Gleason-Score.	12
Tabelle 3: Übersicht der relevanten Studien der Stellungnehmer.	19
Tabelle 4: Übersicht der identifizierten Studien durch die kursorische Recherche.	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse von drei Primärstudien: Danneman et al. (2015) [4], Pierorazio et al. (2013) [28] und Epstein et al. (2016) [11].	9
--	---

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
ISUP	Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie
LDR	Low-Dose-Rate (Brachytherapie)
LL	Leitlinie
N	Anzahl
MVV-RL	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)



1 Sachverhalt

Die AG Brachytherapie hat die Beratungen zur interstitiellen Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom weitestgehend abgeschlossen und eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) [13] und der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) [12] vorbereitet sowie eine Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung zur interstitiellen LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorgeschlagen. Am 23.04.2020 wurde im Unterausschuss Methodenbewertung entschieden, dass das Stellungnahmeverfahren eingeleitet wird. Dafür hatten ausgewählte einschlägige Fachgesellschaften, betroffene Medizinproduktehersteller und weitere stellungnahmeberechtigte Organisationen bis zum 22.05.2020 Gelegenheit, eine Stellungnahme einzureichen.

Die eingegangenen Stellungnahmen wurden in der AG Sitzung am 26.05.2020 beraten. Aus den Stellungnahmen geht u.a. hervor, dass das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom neben anderen Faktoren nicht nur durch einen Gleason-Score von 6 definiert wird (wie es in den Beschlussunterlagen definiert wurde), sondern dass es nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen auch Klassifikationen geben soll, die u.a. auch einen Gleason-Score von 7a für die Einteilung in ein Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom nutzen.

Die AG bittet die Fachberatung Medizin daher, die Literatur, die die Stellungnehmer dafür zitieren, hinsichtlich der Kategorisierung des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms und dem damit zusammenhängenden Gleason-Score aufzuarbeiten. In der vorliegenden Stellungnahme soll diese Fragestellung aufgearbeitet werden.

2 Hintergrund

2.1 Risikoprofil des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Die Bewertung der interstitiellen LDR-Brachytherapie (als Monotherapie) erfolgte ausschließlich bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko. Aus den Tragenden Gründen der KHMe-RL und MVV-RL [12,13] geht hervor, dass beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (Stadien T1-2 N0 M0) das niedrige Risiko für eine Progression durch die Kriterien von d'Amico [3] folgendermaßen festgelegt ist:

„PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a“

Dabei stützt sich der G-BA auf die aktuelle deutsche S3-Leitlinie [22].

2.2 Anmerkungen der Stellungnehmer

Verschiedene Stellungnehmer haben darauf hingewiesen, dass u.a. andere internationale Leitlinien bei der Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risiko auch Tumore mit einem Gleason-Score von 7a berücksichtigen. Beispielsweise der Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) führte dazu folgendes aus:

„Im Beschlussentwurf wird bisher Bezug genommen auf das Prostatakarzinom mit den Faktoren PSA < 10 ng/ml, Gleason Score = 6 und cT Kategorie 1 oder 2a, entsprechend einem Low Risk Karzinom in der Einteilung der deutschen S3-Leitlinie. Von unseren Mitgliedsunternehmen haben wir erfahren, dass diese Einteilung der Patientenpopulation sich in den einschlägigen internationalen Leitlinien so nicht mehr wiederfindet. Stattdessen ist es in der Zwischenzeit zu Veränderungen beim Gleason-Score System gekommen. Nach unserem Kenntnisstand werden mittlerweile auch Tumore mit Gleason Score 7a einbezogen.“

Eine ähnliche Sichtweise wurde auch von den Stellungnehmern „C.R. Bard GmbH“ und „Eckert & Ziegler BEBIG GmbH“ vertreten.

2.3 Einschlusskriterien der IQWiG-Berichte

Die Bewertung der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom berücksichtigt die Ergebnisse der drei Abschlussberichte des IQWiG N04-02, N10-01 und N17-04 [16,17,18].

Bei allen drei IQWiG-Berichten wurde bei den Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, dass die Patienten der Studien überwiegend ein lokal begrenztes Prostatakarzinom aufweisen sollten, auf ein bestimmtes prognostisches Risikoprofil wurde dabei nicht eingeschränkt.

Im IQWiG-Bericht N04-02 (2007) [17] wurden in den 11 eingeschlossenen Studien teils Studienteilnehmer mit einem Tumorstadium \geq T3 (bei zwei Studien war dies der Fall), einem Gleason-Score \geq 7 (variierte; bei 8 der 11 Studien war die Spanne der Studienteilnehmer mit einem Gleason-Score \geq 7 zwischen 11 und 52% der Studienteilnehmer) und einem PSA-Wert von >10 ng/ml (variierte; bei 4 der 11 Studien war die Spanne der Studienteilnehmer mit einem PSA-Wert von >10 ng/ml zwischen 16 und 54% der Studienteilnehmer) eingeschlossen. Details dazu finden sich in Tabelle 8 des IQWiG-Berichts.

Im IQWiG-Bericht N10-01 (2010) [16] wurden ebenso Studien mit Patienten mit einem Tumorstadium \geq T3, einem Gleason-Score \geq 7 und einem PSA-Wert von >10 ng/ml berücksichtigt.



Teils werden diese Charakteristika in den Studien sehr unterschiedlich dargestellt. Details zu den Studiencharakteristika finden sich in Tabelle 34 des IQWiG-Berichts (Anhang D).

In dem dritten IQWiG-Bericht (N17-04) [18] wurden drei Studien eingeschlossen, wobei für Gleason-Score und PSA-Wert nur Mittelwerte berichtet wurden. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien des einzigen RCTs (SPIRIT-Studie) ging hervor, dass hier nur Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko berücksichtigt wurden. Details zu den Studiencharakteristika finden sich in Tabelle 12 des IQWiG-Berichts.

In der Darstellung der Studien, die in den IQWiG-Berichten eingeschlossen wurde, lag der Fokus nicht auf dem Risikoprofil. Da die Evidenz überwiegend auf Kohortenstudien beruhte und nicht auf RCTs, sollten die Analysen der Studien idealerweise auf prognostische Faktoren wie TNM-Stadium, PSA-Wert und Gleason-Score adjustiert werden. Dezierte Aussagen zur Wirksamkeit hinsichtlich der Risikoprofile können aus den IQWiG-Berichten nicht abgeleitet werden.

2.4 Einschlusskriterien der Patienten in der PREFERE-Studie

Studienteilnehmer der gescheiterten PREFERE-Studie [6] wurden in niedriges (PSA \leq 10 ng/mL und Gleason-Score \leq 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a) oder „früh intermediäres“ Risiko (PSA \leq 10 ng/mL und Gleason-Score = 7a und cT-Kategorie 1c oder 2a) eingeteilt.

Laut des Protokolls der PREFERE-Studie (Version 5.0) [31] galten folgende Einschlusskriterien (nur ausgewählte Einschlusskriterien dargestellt):

- „Neu entdecktes, stanzbiptisch / histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata (Stanzbiopsie nach standardisiertem Protokoll)
- Entnahme von mindestens 8 systematischen Biopsien; bei Einsatz moderner bildgebender Verfahren müssen mindestens 6 Biopsien entnommen werden. Ausschließlich läsionsgezielte Biopsien sind nicht ausreichend.
- lokal begrenztes Karzinom \leq cT2a, NX bzw. N0 M0 (*Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar, noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert*)
- PSA \leq 10 ng/ml
- Gleason-Score \leq 7a (3+4)
- Bei Gleason 7a-Tumoren: Anteil von tumorbefallenen Stanzen an der Gesamtzahl der entnommenen Stanzen (siehe Stanzprotokoll) $<$ 33% und größter zusammenhängender Tumorherd $<$ 5 mm“

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der Gleason-Score auch in der Randomisierung berücksichtigt wurde; so wurde nach u.a. nach Gleason-Score (Gleason-Score $<$ 7 vs. 7a) stratifiziert randomisiert.

3 Vorgehen

3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Aus den eingegangenen Stellungnahmen geht u.a. hervor, dass aufgrund neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse die Prognose für Patienten mit einem Gleason-Score von 7a günstig sei und die Erkrankung dieser Patienten auch dem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom zuzuordnen sei. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die Literatur, auf die sich die Stellungnehmer beziehen, aufgearbeitet.

Dabei sollte vor allem berücksichtigt werden, welche Klassifikationen zur Einordnung des Risikoprofils in den Publikationen verwendet werden und wie dabei der Gleason-Score berücksichtigt wurde.

Neben den Publikationen aus den Stellungnahmen zu diesem Thema wurde außerdem kursorisch recherchiert. In den Stellungnahmen werden auch internationale Leitlinien zitiert. In den Tragenden Gründen der KHMe-RL und MVV-RL [12,13] werden ebenso vier Leitlinien zitiert. Es wurde neben den zitierten Leitlinien der Stellungnehmer auch die vier Leitlinien aus den Tragenden Gründen dargestellt.

3.2 Literaturquellen

Stellungnahmen

Aus den Stellungnahmen wurden 14 relevante Publikationen identifiziert, dabei handelt es sich bei zwölf Publikationen um Übersichtsarbeiten oder Primärstudien. Bei zwei der zitierten Publikationen handelt es sich um Leitlinien.

Kursorische Recherche

Zusätzlich zu den Publikationen aus den Stellungnahmen, wurde kursorisch nach weiterer Literatur recherchiert. Aufgrund limitierter Zeit war eine systematische Recherche nicht möglich. Für die kursorische Recherche wurden teilweise die Referenzen der 14 identifizierten Publikationen aus den Stellungnahmen zu den Abschnitten zum Gleason-Score 7a nach Relevanz durchgesehen. Darüber hinaus, wurde nicht systematisch in Datenbanken wie Pubmed und Google Scholar nach aktuellen Publikationen recherchiert. Insgesamt wurden weitere fünf Publikationen identifiziert.

Leitlinien

Es wurden die vier Leitlinien herangezogen, die bereits in den Tragenden Gründen der KHMe-RL und MVV-RL [12,13] dargestellt wurden. Darüber hinaus wurde in den Stellungnahmen eine weitere Leitlinie zitiert, die in der vorliegenden Arbeit zusätzlich dargestellt wird.

3.3 Extraktion der Fundstellen

Bei der Auswertung der Studien wurden die relevanten Inhalte der Publikationen tabellarisch extrahiert. Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt, es erfolgt keine Bewertung der Qualität oder des Verzerrungspotentials.

4 Ergebnisse

4.1 Literatur aus den Stellungnahmen

Die für die Fragestellung relevante zitierte Literatur der Stellungnehmer umfasste überwiegend Übersichtsartikel, in denen die Veränderung der Einschätzung der Gleason-Graduierung durch die ISUP Konferenzen 2004 und 2015 dargestellt wurde. Darüber hinaus wurden auch Primärstudien zitiert, die überwiegend den Endpunkt PSA-basiertes rezidivfreies Überleben hinsichtlich der neuen Gleason-Graduierung untersuchen.

Eine Übersicht über die zitierte Literatur sowie den Bezug zur Gleason-Graduierung (vor allem hinsichtlich Gleason 7a) findet sich in Tabelle 3 im Anhang.

4.2 Weitere Literatur (kursorische Recherche)

Eine kursorische Recherche nach weiteren relevanten Artikeln zu der vorliegenden Fragestellung ergab drei weitere Übersichtsarbeiten sowie zwei weitere Primärstudien. Eine Übersicht über die zusätzliche Literatur sowie den Bezug zur Gleason-Graduierung (vor allem hinsichtlich Gleason 7a) findet sich in Tabelle 4 im Anhang.

4.3 Zusammenfassung der Revisionen der Gleason-Graduierung

Die dargestellte Literatur enthält Übersichtsarbeiten und Primärstudien. Bei den Übersichtsarbeiten geht es überwiegend um die historischen Veränderungen der Gleason Graduierung teils beginnend mit den Originalarbeiten aus den 1960er Jahren. Im Mittelpunkt der meisten Arbeiten steht die Aktualisierung der Gleason-Graduierung durch die ISUP-Konferenzen aus den Jahren 2005 und 2014.

In den Primärstudien werden vor allem zwei Dinge dargestellt: Erstens, werden die Veränderungen durch die Aktualisierungen der Gleason-Graduierungen auf die Inzidenzen (der Gleason Graduierungen) dargestellt. Zweitens, die Darstellung des PSA-basierten rezidiv-freien Überlebens hinsichtlich der revidierten Gleason-Graduierung (ISUP 2014).

ISUP-Konferenz 2005

Im Jahre 2005 wurde die Gleason Graduierung auf der Konferenz der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) in San Antonio revidiert. Dabei wurden die Kriterien für jedes der fünf Gleason Muster überarbeitet (vor allem Muster 3 und 4) [2,15,20]. Außerdem wurden weitere Veränderungen der Diagnostik festgehalten auch bezüglich der Art der Biopsie (z.B. in Stanzbiopsaten sollten Gleason Muster 1 und 2 nicht vergeben werden) [10,20]. Details zu den Veränderungen der Gleason Graduierung finden sich in diesen Quellen: [2,8,10,15,20].

Konsequenzen der Veränderungen der ISUP-Konferenz 2005

Beispielhaft für die Auswirkungen der Veränderung der Gleason-Graduierung durch die ISUP-Konferenz 2005 auf die Inzidenzen der einzelnen Gleason-Scores werden hier zwei Studien kurz dargestellt.

Helpap und Egevard (2006) [15] konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Anteil von Patienten mit Gleason-Score 6 mit der revidierten Gleason-Graduierung (ISUP 2005) abgenommen hat,



während der Anteil von Patienten mit Gleason-Score 7 mit der revidierten Gleason-Graduierung zugenommen hat.

In der Studie von Danneman et al. (2015) [4] wurden die Auswirkungen der revidierten Gleason-Graduierung (IUSP 2005) in dem Zeitraum von 1998 bis 2011 untersucht (N=97.168). Die Autoren fanden eine zunehmende Anzahl von Patienten mit höheren Gleason-Scores, vor allem der Gleason Scores 7 bis 10. Gleichzeitig beobachteten die Autoren ein komplettes Verschwinden von diagnostizierten Gleason-Scores 2-5 sowie eine Abnahme an Patienten mit dem Gleason-Score 6. Die Autoren bezeichnen dieses Phänomen als „Gleason inflation“ (siehe Abbildung 1, links).

Die veränderte Gleason-Graduierung von 2005 führte also einerseits zu der Beseitigung der Gleason-Scores 2 bis 5 und andererseits zu einer Verschiebung hin zu höheren Gleason-Scores (vor allem von Gleason-Score 6 zu 7).

Abbildungen sind den genannten Publikationen zu entnehmen.

Abbildung 1: Ergebnisse von drei Primärstudien: Danneman et al. (2015) [4], Pierorazio et al. (2013) [28] und Epstein et al. (2016) [11].

ISUP-Konferenz 2014

Unter anderem aus Gründen des fortschreitenden Forschungs- und Wissensstandes und eines weiterhin mangelnden Konsenses bezüglich der Gleason-Graduierung, wurde die Gleason-Graduierung auf der ISUP-Konferenz 2014 in Chicago erneut revidiert [10,20]. Dabei wurde ein neues Gleason-Graduierungssystem (ISUP-Graduierungsgruppen 2014) vorgeschlagen [10,20], u.a. mit folgenden Begründungen:

- „Obwohl das Gleason-System prinzipiell eine Spanne von 2–10 aufweist, stellt 6 den niedrigsten Wert dar, der gegenwärtig diagnostiziert wird. Patienten, denen mitgeteilt wird, dass sie einen Gleason-Score von 6 (auf einer Skala von 2–10) haben, könnten daher meinen, dass ihre Prognose intermediär sei und dies trägt zu ihrer Angst, einen aggressiven Tumor zu besitzen, bei.“ [20]
- Die Prognose ist bei den Gleason-Scores sehr unterschiedlich; v.a. Gleason-Score 7 sollte aufgrund der unterschiedlichen Prognosen, differenzierter betrachtet werden: „Studien, welche die Gleason-Scores 6 und 7 kombinieren, umfassen Tumoren, die fast einheitlich eine exzellente Prognose besitzen (3 + 3) mit solchen, von denen ein hoher Anteil trotz Therapie eine Progression erleiden wird (4 + 3). Alle diese oben genannten Klassifikationssysteme betrachten den Gleason-Score von 7 als Einheit und differenzieren nicht zwischen 3 + 4 und 4 + 3, obwohl mittlerweile verschiedene Studien die deutlich schlechtere Prognose der letzteren Gruppe belegt haben.“ [20]

Beim neuen Gleason-Graduierungssystem (ISUP-Graduierungsgruppen 2014, siehe auch Tabelle 1) umfasst die niedrigste Kategorie (Gradierungsgruppe 1) Gleason-Score 6 (2-5 werden nicht mehr diagnostiziert), Gleason-Score 7 wird differenziert in die Gradierungsgruppen 2 (7a = 3 + 4) und 3 (7b = 4 + 3). Die übrigen Gleason-Scores teilen sich in Graduierungsgruppen 4 (Gleason-Score 8) und 5 (Gleason-Score 9-10) auf.

Tabelle 1: Graduierung des Gleason-Scores und ISUP 2014.

Gleason-Score	ISUP-Graduierungsgruppen 2014
(2-) 6	1
7a (3 + 4)	2
7b (4 + 3)	3
8 (4 + 4 oder 3 + 5 oder 5 + 3)	4
9-10	5

Weitere Details zu den Veränderungen der Gleason Graduierung finden sich in diesen Quellen: [2,8,9,10,20,21,30].

Die Rolle der Prognose bei der Revision durch ISUP 2014

Ein wichtiger Aspekt bei den Überlegungen zu den ISUP-Graduierungsgruppen 2014 war die Prognose der unterschiedlichen Gleason-Scores, vor allem hinsichtlich Gleason Score 7. Bereits vor der Konferenz wurde von Pierorazio et al. (2013) [28] eine Studie veröffentlicht, in der die fünf prognostisch unterschiedlichen Graduierungsgruppen vorgeschlagen wurden. Die Studie zeigte, dass diese vorgeschlagenen Prognosegruppen am besten hinsichtlich des PSA-basierten rezidiv-freien Überlebens differenzieren gegenüber anderen Gruppierungsmodellen (siehe Abbildung 1, mitte). Dieser Vorschlag bildete die Basis für die ISUP-Graduierungsgruppen 2014 [10,20].

Epstein et al. (2016) [11] haben dann die ISUP-Graduierungsgruppen 2014 validiert und in ihrer multizentrischen Studie gezeigt, dass sich zwischen den fünf vorgeschlagenen Prognosegruppen der ISUP-Konferenz 2014 hinsichtlich des Endpunktes PSA-basierten rezidiv-freien Überleben gut differenzieren lässt bei Patienten, die sich für eine Prostatektomie entschieden haben (siehe Abbildung 1, rechts: grün: ISUP 1, orange: ISUP 2, blau: ISUP 3, rot: ISUP 4, violett: ISUP 5).

4.4 Leitlinien

In den Tragenden Gründen der KHMe-RL und MVV-RL [12,13] wurden folgende Leitlinien berücksichtigt:

- Deutsche S3-Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1 [22]
- Europäische EAU-Leitlinie: EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. [23,24]
- NCCN-Leitlinie: Prostate Cancer [25]
- NICE-Leitlinie: Prostate cancer: diagnosis and treatment [26,27]

Ergänzend dazu wurde in den Stellungnahmen zusätzlich eine Leitlinie der American Brachytherapy Society (ABS) [5] zitiert, die hier außerdem dargestellt wird.

Klassifikation Risikoprofil

Zur Klassifikation des Risikoprofils werden in den verschiedenen Leitlinien unterschiedliche Klassifikationen genutzt. Vier der fünf Leitlinien verwenden ein drei-stufiges System, während die NCCN-Leitlinie ein fünf- bzw. sechs-stufiges System verwendet.

Gleason-Score 7a

Der Gleason-Score von 7a (ISUP-Graduierungsgruppe 2014, Kategorie 2) wird in den folgenden zwei Leitlinien berücksichtigt:

- Europäische EAU-Leitlinie: Ein Gleason-Score 7a (ISUP-Klassifikation 2) wird zur Klassifikation des intermediären Risikos genutzt
- NCCN-Leitlinie: Ein Gleason-Score 7a (ISUP-Klassifikation 2) wird zur Klassifikation des prognostisch günstigen intermediären („favorable intermediate“) Risikos mit der Einschränkung („and <50% biopsy cores positive“) genutzt.

In den übrigen drei Leitlinien basiert die Risikoeinteilung auf dem Gleason-Score 7 (ohne eine Unterteilung des Gleason 7 in 3 + 4 bzw. 4 + 3). Dabei wird bei allen drei Leitlinien der Gleason-Score von 7 zur Klassifikation des intermediären Risikos genutzt.

Ein Gleason-Score von 7a oder 7 wird also in keiner der fünf Leitlinien als Kriterium zur Klassifikation des Niedrig-Risiko Prostatakarzinoms genutzt.

Empfehlungen zur Brachytherapie

Bei den Leitlinien-Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie wird überwiegend auf die Risiko-Klassifikation Bezug genommen. So wird die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in den Leitlinien überwiegend bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil empfohlen, wobei diese Kategorie stets durch einen Gleason-Score von 6 festgelegt ist. Hinsichtlich des intermediären Risikoprofils finden sich folgende Informationen in den Leitlinien:

- S3-Leitlinie: „Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden.“ [22]
- ABS-Leitlinie: „Intermediate-risk patients may be candidates for PPB monotherapy as the spectrum of risk factors are considered.“ [5]
- EAU-Leitlinie: Es findet sich keine Empfehlung für Patienten mit einem intermediären Risikoprofil (allerdings finden sich Hinweise auf Berücksichtigung von Patienten mit einem „Gleason score 3 + 4 (ISUP grade 2) with < 33% of biopsy cores involved with cancer“) [24]
- NCCN-Leitlinie: LDR-Brachytherapie wird auch bei Patienten mit dem „favorable intermediate“ Risiko („1 intermediate risk factor and Grade group 1 or 2 and <50% biopsy cores positive“) empfohlen [25]
- NICE-Leitlinie: „Consider brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for people with intermediate- and high-risk localised prostate cancer.“ [26,27]

Details zu den Klassifikationen, Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie sowie den Einzelheiten zum Gleason-Score sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Übersicht der berücksichtigten Leitlinien bezüglich der Risiko-Klassifikationen, Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie und zum Gleason-Score.

Leitlinie / Land	Klassifikation Risikoprofil	Empfehlungen LDR-Brachytherapie	Anmerkungen zum Gleason-Score
American Brachytherapy Society Leitlinie, 2012 [5]	Zur Risiko-Klassifikation werden die prognostischen Faktoren nach AJCC Cancer Staging Manual herangezogen und sich an den Empfehlungen der NCCN Leitlinien orientiert (Version V.3.2010): <ul style="list-style-type: none"> • Low risk: Gleason score ≤ 6, and PSA < 10 ng/mL, and clinical tumor classification, T1, T2a. • Intermediate risk: Gleason score 7, or, PSA > 10 ng/mL < 20 ng/mL, or clinical tumor classification of T2b, T2c. • High risk: Gleason score 8-10, or, PSA > 20 ng/mL, or clinical tumor classification of T3a. 	<ul style="list-style-type: none"> • Low-risk disease: PPB monotherapy is appropriate without the routine need for combined EBRT or ADT except for prostate down sizing or in other uncommon circumstances. • Intermediate-risk patients may be candidates for PPB monotherapy as the spectrum of risk factors are considered, but often have PPB in combination with EBRT and/or ADT. The ABS recommends that intermediate-risk patients may be considered for PPB monotherapy at the discretion of the treating physicians. • High-risk patients are recommended to receive PPB combined with EBRT, ADT, as "tri-modality" therapy is also favored. There exists a need for prospective controlled clinical trials in addition to those currently underway. 	Die Risiko-Klassifikation der ABS orientiert sich einer NCCN-Klassifikation aus dem Jahr 2010, bei der Patienten mit einem Gleason-Score von 7 dem intermediären Risiko zugeordnet werden. Brachytherapie als Monotherapie wird auch Patienten mit einem intermediären Risiko empfohlen, aber nur unter bestimmten Umständen. Dabei werden in der Leitlinie verschiedene Befunde aufgelistet. Letztendlich liegt es jedoch am behandelnden Arzt, ob ein Patient geeignet ist oder nicht.
Deutsche S3-Leitlinie, 2019 [22]	<i>Risiko-Klassifikation nach D'Amico:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriges Risiko: PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a. • Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b. • Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c 	<ul style="list-style-type: none"> • Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. (LoE: 2+) • Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten. (LoE: 2+) <p><i>Hinweis (keine Empfehlung):</i> Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen</p>	Die Risiko-Klassifikation der S3-Leitlinie ordnet Patienten mit einem Gleason-Score von 7 dem intermediären Risiko zu. Studien dazu zeigen ein heterogenes Ergebnismuster, sodass keine Empfehlung abgeleitet werden konnte. Außerdem wurde bei diesen Patienten die LDR-Brachytherapie auch in Kombination mit einer anderen Therapieoption untersucht (z.B. zusätzliche perkutane Strahlentherapie)

Leitlinie / Land	Klassifikation Risikoprofil	Empfehlungen LDR-Brachytherapie	Anmerkungen zum Gleason-Score
		Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden	
Europäische EAU-Leitlinie, 2017 und 2020 [23,24]	EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer: Localised prostate cancer: <ul style="list-style-type: none"> • Low-risk: PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a • Intermediate-risk: PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b • High-risk: PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c Locally advanced prostate cancer: any PSA, any GS, cT3-4 or cN+, any ISUP grade	In patients with low-risk PCA, without a previous transurethral resection of the prostate (TURP) and with a good International Prostate Symptom Score (IPSS) and a prostate volume < 50 mL, offer low-dose-rate (LDR) brachytherapy Folgende Hinweise zu genauen Einschlusskriterien werden genannt: There is a consensus on the following eligibility criteria for LDR monotherapy: <ul style="list-style-type: none"> • stage cT1b-T2a N0, M0; • Gleason score 6 (ISUP grade 1) with $< 50\%$ of biopsy cores involved with cancer or; • Gleason score 3 + 4 (ISUP grade 2) with $< 33\%$ of biopsy cores involved with cancer; • an initial PSA level of < 10 ng/mL; • a prostate volume of < 50 cm³; • an International Prostatic Symptom Score (IPSS) < 12 and maximal flow rate > 15 mL/min on urinary flow tests. 	Die Risiko-Klassifikation erfolgt mittels der Einteilung durch ISUP 2014: „A more precise stratification of the clinically heterogeneous subset of intermediate-risk group patients could provide a better framework for their management. The adoption of the current ISUP grading system, defining the split-up of Gleason score 7 cancers into ISUP grade 2 (primary Gleason grade 3) and ISUP 3 (primary Gleason grade 4) because of their distinct prognostic impact [59] strengthens such a separation of the intermediate-risk group into a low-intermediate (ISUP grade 2) and high intermediate-risk (ISUP grade 3) group.“ Die Empfehlung zur LDR-Brachytherapie richtet sich an „low-risk Pca“ Patienten. Allerdings wird eine genaue Populationsbeschreibung (Einschlusskriterien) für LDR-Brachytherapie angegeben, dabei wird auch Gleason 7a (mit Einschränkungen) berücksichtigt.
NCCN-Leitlinie, 2019 [25]	Risiko-Klassifikation in der Leitlinie in 5 bzw. 6 Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Very low: T1c and Grade group 1 and PSA < 10 ng/ml and fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, $\leq 50\%$ cancer in each fragment/core and PSA density $> 0,15$ 	Aus den Empfehlungen der Leitlinie geht hervor, dass die Brachytherapie als Monotherapie für very low, low und favorable intermediate Risiko-Patienten empfohlen wird. Für Patienten mit einem höheren Risikoprofil wird die Brachytherapie, wenn überhaupt, nur	Bei der Risiko-Klassifikation wird die Einteilung in Grade groups (entspricht ISUP Graduierungsgruppen 2014) genutzt. Dabei werden bei den Empfehlungen auch „favorable intermediate“ Risiko-Patienten berücksichtigt, die der Grade group 2 entsprechen (Gleason

Leitlinie / Land	Klassifikation Risikoprofil	Empfehlungen LDR-Brachytherapie	Anmerkungen zum Gleason-Score
	<p>ng/ml/g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low: T1-T2a and Grade Group 1 and PSA > 10 ng/ml • Intermediate: has no high- or very-high-risk features and has one or more intermediate risk factors (IRF): T2b-T2c, Grade group 2 or 3, PSA 10-20 ng/ml <ul style="list-style-type: none"> ▪ Favorable intermediate: 1 IRF and Grade group 1 or 2 and <50% biopsy cores positive ▪ Unfavorable intermediate: 2 or 3 IRFs and/or Grade group 3 and/or ≥50% biopsy cores positive • High: T3a or Grade group 4 or grade group 5 or PSA >20 ng/ml • Very high: T3b-T4 or primary Gleason pattern 5 or >4 cores with Grade group 4 or 5 	<p>in Kombination mit einer anderen Therapie empfohlen.</p> <p>Brachytherapy Alone for Localized Disease: Brachytherapy alone is an option for patients with very low, low, or favorable intermediate-risk prostate cancer, depending on life expectancy. Patients with high-risk cancers are generally considered poor candidates for brachytherapy also. Either LDR or HDR brachytherapy can be used in this setting.</p>	<p>7a = 3 + 4).</p>
<p>NICE-Leitlinie, 2014 und 2019 [26,27]</p>	<p>[Update 2014] Several factors have been shown to predict the risk of recurrence after treatment of localised prostate cancer. These include the Gleason score, the serum PSA level, and the T-stage. These predictive factors have been used to classify localised prostate cancer into risk groups, specifically:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low risk: PSA < 10 ng/ml and Gleason-Score ≤ 6, and clinical stage T1-T2a • Intermediate risk: PSA 10-20 ng/ml or Gleason-Score 7, or clinical stage T2b • High risk: PSA > 20 ng/ml or Gleason-Score 8-10, or clinical stage ≥T2c 	<ul style="list-style-type: none"> • Offer a choice between active surveillance, radical prostatectomy or radical radiotherapy to people with low-risk localised prostate cancer for whom radical treatment is suitable. Use table 3 to discuss the benefits and harms with them. [2019] • Consider brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for people with intermediate- and high-risk localised prostate cancer. [2019] • Do not offer brachytherapy alone to men with high-risk localised prostate cancer. [2008] 	<p>In der NICE-Leitlinie wurde das Risikoprofil 2014 aktualisiert. Das Risikoprofil berücksichtigt beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom einen Gleason-Score von ≤6. Ein Gleason-Score von 7 wurde dem intermediären Risiko zugeordnet. Für diese Gruppe wurde Brachytherapie als Kombinationstherapie empfohlen.</p>

5 Zusammenfassung und Diskussion

In der vorliegenden Stellungnahme sollte die Literatur, die die Stellungnehmer hinsichtlich der Risiko-Klassifikation (insbesondere des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms) und dem damit zusammenhängenden Gleason-Score (insbesondere Gleason-Score 7a) zitieren, aufgearbeitet werden. Neben der genannten Literatur wurde kursorisch nach weiterer Literatur recherchiert und es wurden zu der Fragestellung die Leitlinien dargestellt, die in den Tragenden Gründen der KHMe-RL und MVV-RL [12,13] zitiert wurden.

Historische Veränderungen der Gleason-Graduierung

In der Diagnostik des Prostatakarzinoms und der damit verbundenen Therapieentscheidung spielt der Gleason-Score eine zentrale Rolle. Diese Graduierung wurde in den vergangenen zwei Dekaden überarbeitet, vor allem durch die Revision der Gleason-Graduierung bei der ISUP-Konferenz 2005 sowie der Einführung eines neuen Gleason-Graduierungssystems bei der ISUP-Konferenz 2014 [2,10,21].

Vor allem die Veränderungen durch die ISUP-Konferenz 2005 führten zu einer „Gleason inflation“ [4], d.h. einer Abnahme der niedrigen Gleason-Scores (2-5 wurden nicht mehr diagnostiziert, 6 nahm ab) und einer Zunahme der hohen Gleason-Scores 7-10.

Studien zur Prognose hinsichtlich des Endpunkts PSA-basiertes rezidiv-freies Überleben haben gezeigt, dass die Patienten mit Gleason-Score 7 eine heterogene Gruppe sind, bei der differenziert werden sollte nach Patienten mit Gleason-Score 7a (3 + 4) und 7b (4 + 3) [11,28]. Bei der ISUP-Konferenz 2014 wurde dann ein fünf-stufiges Graduierungssystem (6, 7a, 7b, 8 bzw. 9-10) vorgeschlagen [10,20].

Eingang dieser Veränderungen in die Leitlinien

Trotz dieser Revisionen der Gleason-Graduierung finden sich beispielsweise Differenzierungen zwischen Gleason 7a und 7b zur Einteilung in das Risikoprofil nur in zwei von fünf Leitlinien (NCCN- und EAU-Leitlinie) [24,25]. In den übrigen drei Leitlinien (S3, NICE und ABS-Leitlinie) [5,22,26,27] wird bei der Risiko-Klassifikation nicht beim Gleason-Score 7 differenziert.

Sowohl die EAU- als auch die NCCN-Leitlinie, die beide bei der Risiko-Klassifikation nach Gleason-Score 7a und 7b differenzieren, geben bei den Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie als Monotherapie zusätzliche Einschränkungen an. Die anderen drei Leitlinien geben keine Empfehlung (S3-Leitlinie), eine Berücksichtigung von zusätzlichen Risikofaktoren (ABS-Leitlinie) oder eine Empfehlung zu einer Kombinationsbehandlung (NICE-Leitlinie) an.

In der Gesamtschau haben zwar die Veränderungen der Gleason-Graduierung teilweise Eingang in die Leitlinien gefunden, dennoch konnte bei den hier dargestellten Leitlinien nicht gezeigt werden, dass Patienten mit einem Gleason-Score von 7a in ein niedriges Risikoprofil eingeordnet werden, vielmehr wurden diese in ein intermediäres Risiko eingeordnet. Empfehlungen zur LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit einem Gleason-Score von 7a wurden, wenn überhaupt, nur mit verschiedenen Einschränkungen dargestellt.

Dies passt auch zu den Einschlusskriterien der PREFERE-Studie (siehe Abschnitt 2.3) [31]. Da wurden Patienten mit einem Gleason-Score von 7a nur unter Berücksichtigung weiterer Einschränkungen in die Studie eingeschlossen.



Ausblick

Wie hier dargestellt wurde, gab es in den letzten zwei Dekaden wichtige Revisionen bei der Gleason-Graduierung. Es wird wohl auch in den nächsten Dekaden Veränderungen geben, so wurde beispielsweise zuletzt diskutiert, dass das tertiäre Muster eine wichtige Rolle bei der Prognose spielen könnte [19], oder dass die ISUP-Graduierungsgruppe 4 doch relativ heterogen ist [8].

Die ISUP-Graduierungsgruppen 2014 haben teilweise schon Eingang in die Risiko-Klassifikation von internationalen Leitlinien gefunden. Dieser Trend könnte sich fortsetzen, indem dies z.B. auch in der deutschen S3-Leitlinie berücksichtigt wird. Fraglich bliebe in diesem Fall dennoch, ob sich dadurch die Empfehlungen für die LDR-Brachytherapie als Monotherapie ändern würden.

Referenzen

1. **Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L.** ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315-321.
2. **Chen N, Zhou Q.** The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):58-64.
3. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
4. **Danneman D, Drevin L, Robinson D, Stattin P, Egevad L.** Gleason inflation 1998-2011: a registry study of 97,168 men. *BJU Int* 2015;115(2):248-255.
5. **Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al.** American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1):6-19.
6. **Deutsche Krebshilfe, AOK-Bundesverband, BKK Dachverband, IKK, Knappschaft, Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau, et al.** Presse-Information: Prostatakrebs-Studie PREFERE wird nicht fortgeführt [online]. 05.12.2016. Bonn (GER): Stiftung Deutsche Krebshilfe. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/meldungen/pm_abbruch_prefer_051216.pdf.
7. **Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H.** International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016;124(6):433-435.
8. **Epstein JI.** Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol* 2018;31(S1):S47-63.
9. **Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA.** Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):e1-e7.
10. **Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al.** The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244-252.
11. **Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al.** A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016;69(3):428-435.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [unveröffentlicht]. Stand 14.02.2020 nach AG.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [unveröffentlicht]. Stand 14.02.2020 nach AG.
14. **Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, McNeill SA.** Trends in reporting Gleason score 1991 to 2001: changes in the pathologist's practice. *Eur Urol* 2005;47(2):196-201.
15. **Helpap B, Egevad L.** The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006;449(6):622-627.
16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update; Rapid Report; Auftrag N10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2010. [Zugriff: 08.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 79). URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom; Abschlussbericht; Auftrag N04-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2007. [Zugriff: 08.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 15). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-02_Abschlussbericht_Brachytherapie.pdf.

18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Low-Dose-Rate-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom; Rapid Report; Auftrag N17-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 08.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 675). URL: https://www.iqwig.de/download/N17-04_Brachytherapie-beim-Prostatakarzinom_Rapid-Report_V1-0.pdf.
19. **Kato M, Hirakawa A, Kobayashi Y, Yamamoto A, Ishida R, Kamihira O, et al.** Integrating tertiary Gleason pattern 5 into the ISUP grading system improves prediction of biochemical recurrence in radical prostatectomy patients. *Mod Pathol* 2019;32(1):122-127.
20. **Kristiansen G, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al.** Konsenskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms. *Pathologie* 2016;37(1):17-26.
21. **Kristiansen G, Roth W, Helpap B.** Grading von Prostatakarzinomen. *Pathologie* 2016;37(4):352-354.
22. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 043/022OL. 05.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
23. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al.** Prostate Cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2017. [Zugriff: 30.09.2019]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_2017_web.pdf.
24. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al.** Prostate Cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2020. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
25. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Prostate Cancer; Version 4.2019 [online]. 19.08.2019. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 30.09.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
26. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 08.06.2020]. (NICE Guideline; Band 131). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>.
27. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. London (GBR): NICE; 2014. [Zugriff: 20.03.2018]. (Clinical Guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/evidence/full-guideline-pdf-191710765>.
28. **Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI.** Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 2013;111(5):753-760.
29. **Serrano NA, Anscher MS.** Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer: A Review of the New Classification System and Its Impact on Treatment Recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2016;30(3):229-236.
30. **Srigley JR, Delahunt B, Egevad L, Samarutunga H, Yaxley J, Evans AJ.** One is the new six: The International Society of Urological Pathology (ISUP) patient-focused approach to Gleason grading. *Can Urol Assoc J* 2016;10(9-10):339-341.
31. **Stöckle M, Wiegel T.** Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder „frühem intermediären“ Risiko - PREFERENCE based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate risk prostate cancer (PREFERE): Studienprotokoll; Version 5.0. 18.08.2015.
32. **Zimmermann JS, Osieka R, Bruns T, Hollberg H, Wiechmann B, Netzbandt O, et al.** Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: comparisons with nomogram predictions in patients with non-metastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(4):297-305.

Anhang

Tabelle 3: Übersicht der relevanten Studien der Stellungnehmer

Studie	Inhalt der Publikation	Bezug zu Gleason 7a
Übersichtsarbeiten		
Ash et al. (2000) [1]	Übersicht der Leitlinienempfehlungen der ESTRO/EAU Urological Brachytherapy Group and the EORTC Radiotherapy Group	Patients with a Gleason score of 6 or less do well with brachytherapy alone. Gleason score 7 tumours have an approximately 50% probability of biochemical relapse within 5 years. Patients with a Gleason scores 6 and 7 should be distinguished according to the predominant grade (3 or 4) since a predominant grade 4 indicates a worse prognosis. Those with Gleason score 8-10 tumours do badly and should be considered for other adjuvant treatment.
Egevad et al. (2016) [7]	Übersicht über die Änderungen der Gleason Graduierung durch die ISUP 2014 Konferenz	To better communicate the prognostic significance of grade of prostate cancer, the ISUP consensus conference established a five tier grading classification, with grades 1 to 5 being based on Gleason scores ≤ 6 , $3 + 4 = 7$, $4 + 3 = 7$, 8 and 9–10, respectively.
Epstein et al. (2017) [9]	Übersicht über die Änderungen der Gleason Graduierung durch die ISUP 2014 Konferenz und damit verbundenen praktischen Implikationen	Gleason score 7 is not homogenous. Gleason score $4+3=7$ has a much worse prognosis than Gleason score $3+4=7$. Having distinct Grade Groups 2 and 3 for $3+4=7$ and $4+3=7$, respectively, clearly separate these grades to account for their different prognoses and different treatment strategies, particularly in patients treated with radiation therapy.
Epstein et al. (2016) [10]	Übersicht über die Ergebnisse der ISUP 2014 Konferenz bezüglich der Gleason Graduierung	Many classification systems consider Gleason score 7 as a single score without distinguishing $3+4$ versus $4+3$, despite studies showing significantly worse prognosis for the latter. The basis for a new grading system was proposed in 2013 by one of the authors (J.I.E.) based on data from Johns Hopkins Hospital resulting in 5 prognostically distinct Grade Groups.
Kristiansen et al. (2016) [20]	(Deutsche) Übersichtsarbeit zur Konsensuskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms	Bei diesem Artikel handelt es sich um eine Übersetzung des Artikels von Epstein et al. (2016) [10]
Kristiansen et al. (2016) [21]	Kurze (deutsche) Übersichtsarbeit zum Grading von Prostatakarzinomen nach der ISUP Konferenz 2014	Durch die ISUP-Konsensuskonferenz 2014 wurde eine Modifikation des Gleason-Gradings vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> •Muster 1 (Graduierungsgruppe 1): Umschriebene Knoten dicht gepackter, aber scharf begrenzter mittelgroßer Drüsen, rundlich bis oval, von mittlerer Größe (größere Drüsen als in Muster 3). •Muster 2 (Graduierungsgruppe 2): Ähnlich Muster 1; noch weitgehend umschriebene, z. T. nicht ganz scharf begrenzte Tumorknoten mit minimaler Stromainfiltration. Die Drüsen sind jedoch lockerer arrangiert und nicht mehr so uniform wie in Muster 1. •Muster 3 (Graduierungsgruppe 3): Diskrete, gut umschriebene Drüsen in infiltrativer Lagerung zwischen nichtneoplastischen Drüsen. Deutliche Variationen in Größe und Form.

Studie	Inhalt der Publikation	Bezug zu Gleason 7a
Serrano & Anscher (2016) [29]	Übersichtsarbeit zu prognostisch günstigen und ungünstigen intermediären Prostatakarinom (Favorable vs Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer)	<p>A consensus statement was published in 2005, and as a result of the adoption of this new grading system, the reporting of secondary pattern Gleason grade 4 disease became more prevalent. Several investigators have reported on their observation of grade migration from GS 3+3 to GS 3+4 (indicating primary pattern 3 disease but with a lesser amount of pattern 4). This grade migration could cause a number of men who previously would have been categorized as low-risk to be assigned to the NCCN intermediate-risk category because of their GS, thereby improving the prognosis of both groups (the Will Rogers effect).</p> <p>The literature provides evidence that men with favorable intermediate-risk prostate cancer have prostate cancer-specific mortality and all-cause mortality rates similar to the rates in patients with low-risk prostate cancer and thus may be candidates for active surveillance, dose-escalated radiation therapy without short-term androgen deprivation therapy (ADT), or, interestingly, standard-dose radiation therapy plus short-term ADT</p>
Primärstudien		
Epstein et al. (2016) [11]	Beobachtungsstudie bei der Unterschiede in der Risiko-Klassifikation hinsichtlich des Endpunktes „biochemical recurrence (BCR)“ bei Patienten zwischen 2005 und 2014 untersucht wurden. Die Patienten erhielten eine Prostatektomie (N=20.845) oder eine Strahlenbehandlung (N=5501).	In the surgery cohort, we found large differences in recurrence rates between both Gleason 3 + 4 versus 4 + 3 and Gleason 8 versus 9. The hazard ratios relative to Gleason score 6 were 1.9, 5.1, 8.0, and 11.7 for Gleason scores 3 + 4, 4 + 3, 8, and 9–10, respectively. These differences were attenuated in the radiotherapy cohort as a whole due to increased adjuvant or neoadjuvant hormones for patients with high-grade disease but were clearly seen in patients undergoing radiotherapy only.
Ghani et al. (2005) [14]	Retrospektive Beobachtungsstudie, bei der die Kategorisierung von Gleason-Scores über den Zeitraum von 1991 bis 2001 dargestellt wird (N=2737). Zudem werden 50 randomisiert gezogene Fälle verblindet neu bewertet.	Over time, there was an increase in the proportion of patients with Gleason 5-7, and a significant decrease in reporting of Gleason 2-4 cancer ($r^2 = 0.81$, $p < 0.0001$). In 1991, 24% of cancers were Gleason 2-4; in 2001 this had decreased to 2.4%. Transurethral resection of prostate (TURP) was associated with more Gleason 2-4 reports (23%) compared with prostate biopsy (13.2%) and radical prostatectomy (9.2%). On blinded review, all Gleason 2-4 reports were upgraded to Gleason 5-7 cancer ($p < 0.001$).
Helpap & Egevad (2006) [15]	In dieser Beobachtungsstudie wurden die diagnostischen Unterschiede (Häufigkeiten) nach der Revision des Gleason-Scores (ISUP 2005) zwischen „needle biopsy“ und Prostatektomie untersucht.	In needle biopsy (NB), modified Gleason score (GS) 3+3=6 and 3+4=7a were almost equally common, while in radical prostatectomy (RP), 3+4=7a was most common followed by 4+3=7b. After application of the modified GS on NB, a substantial shift in GS distribution occurred: The proportion of GS 6 and 7 were 48 and 26%, respectively, with conventional Gleason grading as compared to 22 and 68%, respectively, with modified grading. In 368 men, the agreement between

Studie	Inhalt der Publikation	Bezug zu Gleason 7a
		NB and RP with a modified GS 6, 7a, 7b and 8–10 in NB was 28, 88, 68 and 64–100%, respectively.
Pierorazio et al. (2013) [28]	Beobachtungsstudie bei der Unterschiede in der Risiko-Klassifikation hinsichtlich des Endpunktes „biochemical recurrence free survival“ (BFS) bei Patienten zwischen 2004 und 2011 untersucht wurden. Die Patienten (N= 7869) erhielten eine Prostatektomie.	With a median (range) follow-up of 2 (1–7) years, 5-year BFS rates for men with Gleason grade ≤6, 3 + 4, 4 + 3, 8 and 9–10 tumours at biopsy were 94.6, 82.7, 65.1, 63.1 and 34.5%, respectively (P < 0.001 for trend); and 96.6, 88.1, 69.7, 63.7 and 34.5%, respectively (P < 0.001), based on RP pathology. Using the modified Gleason system, the present study showed that a Gleason score 3 + 4 = 7 tumour has a very favourable prognosis with estimated 2-year BFS of 90.6 and 93.6% for biopsy and RP, respectively. These results warrant the separation of Gleason score 7 into two prognostic groups. Further evidence against combining all Gleason score 7 tumours into one category is that, in the present study, Gleason score 4 + 3 = 7 carcinomas behaved more similarly to tumours with Gleason score 8 than they did to those with Gleason score 3 + 4 = 7.
Zimmermann et al. (2018) [32]	Retrospektive Kohortenstudie bei Patienten (N=1064) mit nicht-metastasierten Prostatakarzinoms, die mittels LDR-Brachytherapie behandelt wurden. Es wurden die Ergebnisse zum 5-Jahres-Follow-up des „biochemical progression-free survival (bPFS)“ dargestellt, wobei auch unterschiedliche Risiko-Klassifikationen genutzt wurden.	The observed 5-year bPFS rates decreased gradually with increasing risk according to each of prognostic risk group definitions used. This indicates that the classification of patients into the risk groups was appropriate and accurate. Further, the usefulness of the two-separate intermediate-risk groups in the NCCN classification is highlighted by the observed 5-year bPFS rates, which differed considerably between the patients at favorable and unfavorable intermediate-risk (95.1% vs. 87.9%).

Tabelle 4: Übersicht der identifizierten Studien durch die cursorische Recherche.

Studie	Inhalt der Publikation	Bezug zu Gleason 7a
Übersichtsarbeiten		
Chen & Zhou (2016) [2]	Übersichtsarbeit über die Veränderungen der Gleason Graduierung, beginnend bei der ursprünglichen Graduierung und deren Überarbeitungen inklusive ISUP 2005 und ISUP 2014.	In summary, modified Gleason system based on the 2005 consensus and later developments basically eliminated Gleason grade 1, and put very stringent limits on Gleason pattern 2. Gleason 3 would thus be the lowest grade assigned if no higher grade patterns are identified. Many changes were made to Gleason pattern 3, particularly the moving of most original Gleason pattern 3 cribriform structures as well as clusters of poorly formed glands into Gleason 4 (7). The most important development of the meeting (ISUP 2014) is the proposal of a new prognostic grade grouping system, which may have major impact on practicing pathologists and clinicians. In this new system, Gleason scores less than or

Studie	Inhalt der Publikation	Bezug zu Gleason 7a
		equal to 6 are to be lumped into prognostic grade group I, Gleason score 3+4=7 to group II, Gleason score 4+3=7 to group III, Gleason score 4+4=8 to group IV, and Gleason score 9-10 to group V.
Epstein (2018) [8]	Sehr ausführliche Übersichtsarbeit über die Veränderungen der Gleason Graduierung, beginnend bei der ursprünglichen Graduierung und deren Überarbeitungen inklusive ISUP 2005 und ISUP 2014.	Grade Group 2/5 can reassure patients of its very good prognosis with only rare metastases, as opposed to Gleason score 7, which is closer to Gleason score 10 than Gleason score 2, implying aggressive disease. Grade Group 3/5 with a significantly worse prognosis than Grade 2 reinforces their distinction as opposed to Gleason score 7, which combines Gleason scores 3+4 and 4+3.
Srigley et al. (2016) [30]	Kurze Übersichtsarbeit über die über die Veränderungen der Gleason Graduierung. Im Mittelpunkt steht die Aktualisierung der Graduierung durch die ISUP 2014.	ISUP grades 2 and 3 stratify Gleason 7 into two categories based on whether well-formed glands or poorly formed/fused/ciribriform glands predominate. These two categories have long been known to have different prognostic significance and in fact, Gleason scores 7 (3 + 4) and 7 (4 + 3) have been incorporated into nomograms and risk calculators for many years. Subsequent to the 2014 consensus meeting, it was decided by the ISUP working group that the percentage pattern 4 should be documented in all Gleason 7 tumours, with agreement for this decision being obtained from participants by web-polling. The documentation of percentage pattern 4 is particularly important in ISUP grade 2 cancers, as the active surveillance guideline published by Cancer Care Ontario and subsequently endorsed by the American Society of Clinical Oncology, indicates that selected patients with Gleason 7 tumours who have $\leq 10\%$ pattern 4 tumour, can be considered for active surveillance protocols. The documentation of percent pattern 4 in Gleason 7 cancers is also recently recommended by the WHO.
Primärstudien		
Dannem an et al. (2015) [4]	Retrospektive Beobachtungsstudie aus dem schwedischen Krebsregister, in der die Auswirkungen der Revision der Gleason Graduierung durch IUSP 2005 in dem Zeitraum von 1998 bis 2011 untersucht wurden (N=97.168).	Among low-risk tumours (stage cT1 and s-PSA 4–10 ng/mL) Gleason score 7–10 increased from 16% in 1998 to 40% in 2011 (P trend < 0.001), mean 19% and 33% before and after 2005 (P < 0.001). Among high-risk tumours (stage T3 and s-PSA 20–50 ng/mL) Gleason score 7–10 increased from 65% in 1998 to 94% in 2011 (P trend < 0.001), mean 78% and 90% before and after 2005 (P < 0.001). A Gleason score of 2–5 was reported in 27% in 1998 and 1% in 2011. Gleason score 5 decreased sharply after 2005 and Gleason score 2–4 was almost abandoned.
Kato et al. (2019) [19]	Retrospektive Beobachtungsstudie mit Patienten, die mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden (N=1000). „Biochemical recurrence-free survival“ wurde hinsichtlich der Graduierung nach ISUP 2014	Biochemical recurrence-free survival differed significantly among the five groups (Grade 1–5) (P < 0.0001). Grade 2 with tertiary Gleason pattern 5 had a significantly worse prognosis than Grade 2 without tertiary Gleason pattern 5.



Studie	Inhalt der Publikation	Bezug zu Gleason 7a
	ausgewertet. Zudem wurde das tertiäre Gleason-Muster berücksichtigt.	

28. Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung

Beschluss über eine Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil:

§ 4 Indikationsstellung, Absatz 2, 3 und 4

PatV zusätzlich

(2) Die Indikationsstellung für ein Verfahren der interstitiellen LDR-Brachytherapie erfolgt gemeinsam in einer interdisziplinären Konferenz durch:

- a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Urologie,
- b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Strahlentherapie.

(3) Die Besetzung der interdisziplinären Konferenz nach Absatz 2 kann auch durch Formen von Kooperationen mit externen Ärztinnen und Ärzten sichergestellt werden.

(4) Dem Patienten ist das Ergebnis der interdisziplinären Konferenz mit allen wesentlichen Aspekten zum Abwägungsprozess, zu Risiken, zu Nebenwirkungen und zu erwartenden Folgen darzulegen.

§ 7 Nachweisverfahren, Absatz 2 Satz 7

GKV-SV zusätzlich

⁷In der Patientenakte ist zu bestätigen, dass alle Mindestanforderungen gemäß § 5 Absatz 2 und 3 und § 6 erfüllt sind.

§10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen Absatz 1

DKG

(1) Die Regelungen in § 6 sind Mindestanforderungen.

§10 Folgen der Nichterfüllung von Mindestanforderungen Absatz 3

GKV-SV, (PatV)

(3) Im Falle der Nichterfüllung einer Mindestanforderung darf keine Versorgung von Patienten mit interstitieller LDR-Brachytherapie zur Anwendung kommen.

Anlage I (Patienteninformation) Zeile „Wie viele Männer sterben in 10 Jahren an Prostatakrebs?“

DKG

Für die Brachytherapie gibt es noch keine Daten aus Studien mit höchster Ergebnissicherheit.

Fachleute gehen auf Grundlage von Studienerkenntnissen auch zu weiteren überlebensbezogenen Parametern davon aus, dass ähnlich viele Männer sterben wie bei einer äußeren Strahlentherapie.

29. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

[Platzhalter]