

## Fragenkatalog zur interstitiellen LDR-Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom

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

### Einleitende Fragen zur Indikation und Anwendung

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

Die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (Oktober 2009) macht die Stadieneinteilung entsprechend der UICC-Klassifikation [129]. Diese Stadieneinteilung liegt allen klinischen Studien zugrunde und wird analog von allen anderen verfügbaren Prostataleitlinien genutzt [66; 67; 103; 130].

Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1-3 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs in Risikogruppen eingeteilt [131]:

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/mL und Gleason-Score  $\leq$  6 und cT-Kategorie 1c oder 2a.
- Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko: PSA  $>$  10ng/ml 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 [130; 131]. (möglicherweise ist hier die Zunahme der Tumorkategorie cT3 sinnvoll).

Die Sicherung der PCa-Diagnose erfolgt ausschließlich durch die Biopsie. Die Biopsie ist indiziert, wenn bei der Vorsorgeuntersuchung ein auffälliger rektaler Tastbefund oder ein erhöhter Serum-PSA Spiegel  $\geq$  4ng/ml oder ein auffälliger PSA-Anstieg ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens vorliegt. Die S3-Leitlinie legt mit dem höchsten Empfehlungsgrad fest, dass bei der Stanzbiopsie 10-12 Gewebezylinder entnommen werden sollen. Die transrektale Ultraschalluntersuchung kann als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden. Auch die MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Die MRT stellt derzeit zum Tumornachweis das beste bildgebende Verfahren dar. Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann die MRT tumorverdächtige Areale lokalisieren.

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

Entsprechend den S3-Leitlinien sollen Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Vorgehens (Active-Surveillance) und einer palliativen Therapie aufgeklärt werden.

**Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinom**

**Niedriges Risiko: PSA  $\leq$  10 ng/ml und Gleason-Score  $\leq$  6 und cT-Kategorie 1c oder 2a**

- o Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption.
- o Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption - Mindestdosis: 70-72 Gy.
- o Die interstitielle LDR-Monotherapie (Brachytherapie) ist eine primäre Therapieoption.
- o Die HDR-Monotherapie sollte nur in kontrollierten Studien durchgeführt werden.

**Mittleres Risiko: PSA > 10ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kat. 2b**

- o Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption.
- o Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption.  
Eine intensivierte Therapie durch Dosiserhöhung der perkutanen Strahlentherapie und/oder zusätzlicher hormonablativer Therapie sollte durchgeführt werden.
- o Eine Empfehlung für die LDR-Brachytherapie wurde nicht konsentiert.
- o Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption. Der Stellenwert einer zusätzlichen Hormontherapie ist nicht geklärt.

Die Datenlage zum Einsatz der LDR-Brachytherapie ist inzwischen für die Monotherapie und darüber hinaus auch für die Kombination LDR-Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinomen des mittleren Risikoprofils umfangreich. Diese Daten stammen aus retrospektiven Kohortenstudien. Daher fand die Kommission keinen Konsensus für die S3-Leitlinie.

**Bis zum Vorliegen prospektiver Studien, die als Äquivalenzstudien konzipiert sein müssen, können diese beiden Therapiealternativen im mittleren Risikobereich nicht ausgeschlossen werden (S3-Leitlinie, Version 1.01, Okt. 2009: S. 75).**

In der folgenden Tabelle sind die Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften zur Indikation der Brachytherapie aufgeführt:

Guidelines	Interstitielle Brachytherapie
AUA - 2009	Option für das niedrige und intermediäre Risiko
ABS – 1999	Niedriges Risiko
Australien - 2009	Niedriges und intermediäres Risiko mit PSA < 15 ng/mg
EAU - 2009	Option für Patienten mit cT1-T2a, Gleason Score < 7 (oder 3+4), PSA $\leq$ 10 ng/ml
NICE - 2008	Niedriges und intermediäres Risiko
S3-Leitlinie - 2009	Primäre Option für das niedrige Risiko; keine Empfehlung für das intermediäre Risiko; kann bis zum Vorliegen von prospektiver Studien nicht ausgeschlossen werden (S.76).

**Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score  $\geq$  8 oder cT-Kategorie 2c**

- o Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption.
- o Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption.  
Zusätzlich sollte eine (neo-) adjuvante hormonablativ Therapie für mind. 2 besser 3 Jahre durchgeführt werden (Verlängerung des Gesamtüberlebens). Die Dosis von mehr als 70-72 Gy in Verbindung mit einer Hormontherapie verlängert das PSA-rezidivfreie Überleben.
- o Die LDR-Monotherapie sollte nicht eingesetzt werden. Die Kombination mit der Strahlentherapie und/oder der Hormontherapie sollte kontrollierten Studien vorbehalten sein.
- o Die HDR-Brachytherapie kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption. Der Stellenwert einer zusätzlichen Hormontherapie ist nicht geklärt.

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

Das prioritäre Behandlungsziel ist die Heilung. Relevante Zielgrößen sind:

- das PSA-freie Überleben
- das tumorspezifische Überleben
- das Gesamtüberleben
- Nebenwirkungen und Erhalt der Lebensqualität

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

Die folgende Tabelle enthält die Indikation für die LDR-Brachytherapie nach den ESTRO/EAU/EORTC Empfehlungen (2000):

	<i>Empfohlen</i>	<i>Optional</i>	<i>Im Rahmen von klinischen Studien</i>
<b>PSA (ng/ml)</b>	< 10	10 - 20	> 20
<b>Gleason Score</b>	5 - 6	7	8 – 10
<b>Stadium</b>	T1c – T2a	T2b – T2c	T3
<b>IPSS</b>	0 - 8	9 - 19	> 20
<b>Prostata- volumen (g)</b>	< 40	40 - 60	> 60
<b>Qmax ml/s</b>	> 15	15 - 10	< 10
<b>Restharn (ml)</b>			> 200
<b>TURP <math>\pm</math></b>			+

In den Hintergrundinformationen der S3 Leitlinie wird dargestellt, dass eine Prostatagröße von maximal 60ml als günstig zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt angesehen wird. Auch für Patienten mit einem größeren Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60 ml) konnte die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung inzwischen gezeigt werden (S3-Leitlinie 328, 329, 331, 332).

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

- Metastasiertes Stadium
- Lebenserwartung < 10 Jahre
- TURP mit großem Defekt

Patienten sollen vor einem möglichen Eingriff darüber aufgeklärt werden, dass nach vorheriger transurethraler Resektion ein erhöhtes Inkontinenzrisiko besteht. Dieses ist assoziiert mit der Größe des Defekts und der Kürze des Zeitraums zwischen TURP-Behandlung und der Seed-Implantation (330). Unter den genannten Bedingungen gilt auch die Platzierung der Seeds entsprechend dem Implantationsplan als schwieriger. Somit kann auch das Erreichen der Verschreibungsdosis in Frage stehen.

- Ein zu großes Prostatavolumen kann zur Schambeinwinkelinterferenz führen, evt. Volumenreduktion durch Androgendeprivation, die meistens eine 30%ige Volumenreduktion bewirken kann – ist somit nicht mehr als Kontraindikation anzusehen.
- Blutungsrisiko (Absetzen der Antikoagulantien)
- geplanter proktologischer Eingriff
- Zu hohes Narkoserisiko
- Stark obstruktive, urethrale Symptome

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

Voraussetzung ist die korrekte Indikationsstellung und die Berücksichtigung der möglichen Kontraindikationen. Innerhalb dieser Indikationsstellung werden dem Patienten alle alternativen Behandlungsmethoden mit Ihren Vor- und Nachteilen dargestellt. Die Aufklärung sollte interdisziplinär erfolgen. Die letztendliche Entscheidung basiert auf dem Patientenwunsch.

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

Die Unterschiede beziehen sich auf die Dosisplanung und die verschiedenen Techniken: Während früher der Dosisplan vor der Implantation erstellt wurde, hat sich in Europa der intraoperative Plan durchgesetzt. Während einer Sitzung wird zuerst die Dosisplanung durchgeführt, und im folgenden Schritt die Seeds entsprechend des Dosisplans implantiert. Die Seedposition kann durch eine begleitende Dosisberechnung kontrolliert werden. Dadurch kann die Dosisverteilung während des Eingriffs durch entsprechende Positionierung der noch einzusetzenden Seeds ggf. korrigiert werden.

Die Seeds werden in Ketten oder einzeln über den Mick-Applikator implantiert. Durch die Verwendung von Ketten wird die Seedmigration minimiert und eine homogenere Dosisverteilung erzielt.

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

Radionuklide sind keine Arzneimittel, sondern sind als Medizinprodukte zertifiziert. Das MPG ist die nationale Umsetzung der europäischen Richtlinie 90/385/EWG. Es stehen die Nuklide 125-Iod und 103-Palladium zur Verfügung. Die LDR-Brachytherapie wird in Europa fast ausschließlich mit dem Nuklid 125-Iod durchgeführt

Die Charakteristik von 125-Iod ist in folgender Tabelle zusammengefasst:



Charakteristik	125-Iod
Mittlere Photonenenergie	28 keV
Halbwertszeit	59.6 Tage
Halbwertsschichtdicke (Blei)	0.025 mm
Halbwertsschichtdicke (Gewebe)	20 mm
Dosisleistung am Implantatsrand	8 cGy/h

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

- Ermittlung des Prostatavolumens präoperativ mit einem transrektalem Ultraschall und biplanarer Rektalsonde
- Anhand der ermittelten Daten Bestimmung der Anzahl der Seeds mit Hilfe von Nomogrammen
- Am Vortag Vorbereitung des Patienten mit einer Antibiotikumprophylaxe und einem Miniklistier zur Darmreinigung
- Spinalanästhesie oder Vollnarkose während der Implantation
- Einlage eines Harnblasenkatheters zur Darstellung der Urethra
- Computergestützte Bestrahlungsplanung
- TRUS-gesteuerte Implantation der Seeds
- Bildkontrolle mittels TRUS und gegebenenfalls mittels Durchleuchtung
- Postimplantationsdosimetrie mittels Computertomographie 4-6 Wochen nach der Implantation

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

Die LDR-Brachytherapie ist stationär durchzuführen bei

- Patienten mit Komorbiditäten und erhöhtem Anästhesierisiko
- Patienten mit hohen obstruktiven Miktionsbeschwerden und somit einem hohen Risiko an Harnverhalt, der einer sofortigen Therapie bedarf
- Patienten mit sozialer Indikation (häusliche Versorgung nicht gewährleistet, mehrmalige Anfahrt auf Grund der Gesamtkonstitution nicht zumutbar)

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

Die LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms erfordert entsprechend der gültigen Strahlenschutzverordnung essentielle, strukturelle Voraussetzungen und ein gut zusammenarbeitendes, interdisziplinäres, hochqualifiziertes Team bestehend aus

- Anästhesisten
- Urologen
- Strahlentherapeut
- Medizinphysiker
- OP-Pflegepersonal

Strukturelle Voraussetzungen:

Der Gesetzgeber hat für den Umgang mit umschlossenen radioaktiven Strahlern klare Bestimmungen vorgegeben, die in der gültigen Fassung der Strahlenschutzverordnung §3 (30) festgeschrieben sind. Die jeweils gültigen Bestimmungen der entsprechenden Umgangs-genehmigungen und länderspezifischen Richtlinien müssen eingehalten werden.

Der Raum muss klar definiert, die Vorgaben erfüllt und entsprechend gekennzeichnet sein. Für die Durchführung ist ein hochauflösendes Ultraschallgerät, eine transrektale Ultraschall-sonde, eine Steppereinheit mit Template und ein Dosisplanungssystem erforderlich. Die Seeds müssen in ausreichender Stückzahl vorhanden sein und in einem Tresor gelagert sein. Für den Umgang mit den Seeds ist ein Bleiglasfenster erforderlich. Alle strukturellen und personellen Voraussetzungen für den Strahlenschutz sind in einer Umgangsgenehmigung fixiert, die von der zuständigen Behörde abgenommen ist.

Personelle Voraussetzungen

Das Team sollte an entsprechenden Trainingsprogrammen erfahrener Zentren teilgenommen während der Implantation verfügbar sein. haben. Bei den ersten Anwendungen ist es unabdingbar, einen erfahrenen Brachytherapeuten hinzuzuziehen. Um die angestrebte Qualität einzuhalten, ist es erforderlich, eine Mindestanzahl an Patienten/Jahr zu behandeln.

Der Urologe sollte Erfahrung mit dem transrektalen Ultraschall haben und einen Nachweis von Spezialkenntnissen in der interstitiellen Brachytherapie erbringen.

Der Strahlentherapeut muss die Fachkunde zum „Umgang mit umschlossenen Radionuklid" besitzen. Ausreichende Erfahrung mit der interstitiellen Brachytherapie sind erforderlich.

Der Medizinphysiker muss ebenfalls die Fachkunde im Strahlenschutz besitzen. Er muss während der Implantation abrufbar sein.

**Fragen zum therapeutischen Nutzen**

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

Die S3-Leitlinie kam zu dem Schluss, dass, obwohl keine randomisierten Studien vorliegen, sprechen die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung dafür, dass die LDR-Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, die Erkrankung zu heilen. Neuere Daten bestätigen dieses Statement. Eine Übersicht der aktuellen Studien ist in der folgenden Tabelle zu finden.

Serie	Jahr	Niedriges Risiko	Definition Therapie- versagen	Biochem. progress.-freies Überleben	Follow-up
Pickles	2009	T<math>\leq 2c</math>, GS<math>\leq 7</math>, PSA<math>\leq 10</math>ng/ml	Phoenix	94%	5 Jahre
Cosset	2008	T1a-T2a, GS<math>\leq 6</math>, PSA<math>< 10</math>ng/ml	Phoenix	97%	5 Jahre
Zelevsky	2007	T1a-T2a, GS<math>\leq 6</math>, PSA<math>< 10</math>ng/ml	ASTRO	96%	5 Jahre
Block	2006		ASTRO	94,7 Jahre	5 Jahre
Zelevsky	2007	T1a-T2a, GS<math>\leq 6</math>, PSA<math>< 10</math>ng/ml	ASTRO	82% (D90>130Gy: 93% alle Risikogruppen)	8 Jahre



Potters	2005	GS<7, PSA<10ng/ml, pos. Biopsy<50%	ASTRO	89%	12 Jahre
Kollmeier	2003	<math>\leq T2a, GS \leq 6, PSA \leq 10ng/ml</math>	ASTRO	94% (optimale Dosis)	8 Jahre
Khaksar	2006	<math>\leq T2b, GS \leq 6, PSA \leq 10ng/ml</math>	ASTRO	94%	5 Jahre
Guedea	2006	T1-T2b, GS2-6, PSA<10ng/ml	ASTRO	93%	3 Jahre
Merrick	2005		ASTRO	97%	8 Jahre
Blasko	2000	T1-T2, GS2-6, PSA<math>\leq 10ng/ml</math>	ASTRO	94%	10 Jahre
Morris	2009	Gruppe1: GS<math>\leq 6</math>, PSA<math>\leq 10ng/ml</math>, unilateral; Gruppe2: GS7 oder PSA 10-15ng/ml	Phoenix	94% (Gruppe 1+2)	7 Jahre
Sylvester	2009 (ABS-Abstract)	D'Amico Klassifizierung	Phoenix	92,5%	7 Jahre
Sylvester	2009 (ASTRO)		Phoenix	86%	15 Jahre
Grimm	2001	T1-T2b, GS2-6, PSA<10ng/ml	ASTRO modif.	87%	10 Jahre
Sharkey	2005		ASTRO	89%	12 Jahre
Shapiro	2009	T1a-T2a, GS<math>\leq 6</math>, PSA<10ng/ml (NCCN)	Phoenix	91,3% (<60Jahre) 91,8% (>60Jahre)	10 Jahre
Martin	2007		Houston	90%	12 Jahre
Beyer	2003	<math>\leq T2a, GS < 7, PSA < 10ng/ml</math>	ASTRO :3 Anstiege	98%	10 Jahre
Stone	2005	<math>\leq T2a, GS < 7, PSA < 10ng/ml</math>	ASTRO : 3 Anstiege	94% (>140Gy)	10 Jahre
Hinnen	2010	T1a-T2a, GS<math>\leq 6</math>, PSA<10ng/ml	Phoenix	88%	10 Jahre
Gómez-Iturriaga Pina	2009	<math>\leq T2a, GS \leq 6, PSA \leq 10ng/ml</math>	Phoenix	98,9%	7 Jahre
Ellis	2007		ASTRO	96	7 Jahre
Stock	2006		ASTRO	94	10 Jahre
Prada	2010		Phoenix	92	10 Jahre
Henry	2010	cT1-T2, GS2-6, PSA<math>\leq 10ng/ml</math>	ASTRO	86,4%	10 Jahre
Taira	2010	T2c or GS=7 or PSA 10.1-20ng/ml	PSA >= 0,4ng/ml	97,4	12 Jahre

Weiterhin stellt die S3-Leitlinie fest: Die Datenlage zum Einsatz der LDR-Brachytherapie ist inzwischen für die Monotherapie und darüber hinaus auch für die Kombination aus LDR-Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinomen des mittleren Risikoprofils umfangreich. Diese Daten stammen allerdings sämtlich aus retrospektiven Kohortenstudien. Bis zum Vorliegen prospektiver Studien, die als Äquivalenzstudien konzipiert sein müssen, können diese beiden Therapiealternativen im mittleren

Risikobereich nicht ausgeschlossen werden. So zeigen kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudien im Langzeitverlauf gute Ergebnisse.

Diese Daten waren Grundlage der Diskussion eines Empfehlungsvorschlags der LDR-Brachytherapie als Therapieoption bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils. Für diese Empfehlung wurde kein Konsens erreicht. Hintergrund für diese Entscheidung war die Tatsache, dass zahlreichen Teilnehmern die Evidenzlage für eine solche Empfehlung nicht ausreichend erschien. Insbesondere die häufig nicht eindeutige Risikoklassifizierung der Patienten und die fehlenden Angaben, ob die Patienten mit der LDR-Brachytherapie allein oder in Kombination mit perkutaner Bestrahlung oder Hormondeprivation therapiert wurden, wurde kritisiert.

Geplant ist eine systematische Aufarbeitung und erneute Bewertung der Literatur zur LDR-Monotherapie und der Kombination aus LDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie bei Tumoren des mittleren und ggf. des hohen Risikoprofils im Rahmen der Überarbeitung der Leitlinie.

In der folgenden Tabelle unter Punkt 2 ist dargestellt, dass die LDR-Monotherapie in allen relevanten internationalen Guidelines enthalten ist.

<b>Serie</b>	<b>Jahr</b>	<b>Intermediäres Risiko**</b>	<b>Definition Therapieversagen</b>	<b>Biochem. progress.-freies Überleben</b>	<b>Follow-up</b>
Cosset	2008	GS 7 oder PSA 10-15 ng/ml oder beides	ASTRO	94%	5 Jahre
Zelevsky	2007	T2b oder T2c, GS=7 oder PSA 10-20ng/ml	ASTRO	89%	5 Jahre
Khaksar	2006	>=T2c, GS>=7 oder PSA>10 ng/ml; 1 Faktor	ASTRO	89%	5 Jahre
Pickles	2010	GS=7 or PSA 10-15ng/ml	Phoenix	100%	5 Jahre
Pickles	2010	GS=7 or PSA 10-15ng/ml	Phoenix	95% niedrig+ intermediär	7 Jahre
Jabbari	2010	T2b-T2c, GS7 oder PSA 10-20ng/ml	ASTRO	86% niedrig+ intermediär	7 Jahre
Kollmeier	2004	T2b oder GS7 oder PSA10.1-20 ng/ml	ASTRO	81%	8 Jahre
Zelevsky	2007	T2b oder T2c, GS=7, PSA 10-20ng/ml	ASTRO	70%	8 Jahre
Merrick	2005	>=T2c; GS>=7 oder PSA>10ng/ml; 1 Faktor	ASTRO	95,7%	8 Jahre
Shapiro	2009	NCCN	Phoenix	80;0% <60 Jahre 83,4% >60 Jahre	
Blasko	2000	T3, GS7-10, PSA>10ng/ml, 1 Faktor	ASTRO	84%	10 Jahre
Sylvester	2003	T2b oder GS7 oder PSA10.1-20 ng/ml	2 PSA-Anstiege	93%	10 Jahre
Ho	2009	T2b, GS7, PSA10-20ng/ml; ein oder mehrParameter	Phoenix	86%	10 Jahre
Prada	2010		Phoenix	84%	10 Jahre



Henry	2010	T3, PSA>10ng/ml oder GS>6 oder ; ein Faktor	ASTRO	76,7%	10 Jahre
Potters	2005	PSA>10ng/ml. GS>=7, pos. Biopsiestanzen: >=50%; ein Faktor	ASTRO	78%	12 Jahre
Hinnen	2010	T2b-T2c, GS=7, PSA 10- 20ng/ml	Phoenix	61%	10 Jahre
Taira	2010	T2c or GS=7 or PSA 10.1- 20ng/ml	PSA >= 0,4ng/ml	96,4%	12 Jahre

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

Hierzu stellen die S3 Richtlinien fest:

Das Verfahren ist bis heute sowohl bezüglich seiner Therapieeffekte gegen die beiden anderen oben genannten Behandlungsformen als auch gegen das „Watchful Waiting“ bzw. die „Active Surveillance“ nicht kontrolliert oder randomisiert getestet worden. Die Aussage, dass mit der LDR-Brachytherapie als Monotherapie im Vergleich zu den beiden genannten Verfahren radikale Prostatektomie oder perkutane Strahlentherapie, gemessen am PSA-rezidivfreien Überleben bzw. am krankheitsspezifischen Überleben, eine äquivalente Therapieform vorliegt, kann somit nicht getroffen werden. Dieses gilt auch im Vergleich zum Watchful Waiting. Diese Feststellungen sind wiederholt im Rahmen der Bewertung der Methode gemacht worden (z. B. [4; 216; 323; 324]). Angemerkt sei hier allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die der perkutanen Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind, und somit Evidenz für einen für Patienten relevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt.

Dr. Peter Grimm aus Seattle hat im Rahmen der Prostate Cancer Study Results Group die Datenlage der vorhandenen Studien der Therapieoptionen Brachytherapie, radikale Prostatektomie und externe Strahlentherapie stratifiziert nach Risikogruppen in Grafiken dargestellt. Diese Daten sind bis jetzt nicht publiziert. Dr. Grimm hat sie freundlicherweise für diese Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Daraus geht hervor, dass die vorhandene Datenlage der LDR-Brachytherapie mit den anderen Therapieoptionen gleichwertig ist. Die Brachytherapie hat hervorragende Langzeitergebnisse, die denen der radikalen Prostatektomie und externen Strahlentherapie überlegen zu sein scheint. Die zu den Grafiken zugehörige Referenzen sind entsprechend der Nummerierung in den Grafiken in den Dateien Literaturliste – Peter Grimm PCRS G Low Risk.doc und Literaturliste-Peter Grimm PCRS G Intermediate Risk.doc gelistet.



## Comparative Effectiveness

### Prostate Cancer Results Study Group 2009

Peter Grimm, DO  
John Sylvester, MD  
Seattle Prostate Institute

## Prostate Cancer Results Study Group

- **Problem:** In the absence of randomized studies, patients, physicians, carriers, Medicare, etc: need a means to compare the effectiveness of modern treatments
- **Purpose:** The PCRSG will compare and share results for prostate cancer that are utilizable for all those who are interested

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 2

## Expert Panel

- David Bostwick, MD Bostwick Laboratories
- David Crawford, MD Univ Colorado
- Peter Grimm, DO Seattle
- Mira Keyes, MD BC Cancer Agency
- Kupelian, Patrick, MD MD Anderson Orlando
- Robert Lee Duke University Medical Center
- Brian Moran, MD Chicago Prostate Institute
- Greg Merrick, MD Schiffler Cancer Center
- Jeremy Millar, MD Australia
- Mack Roach, MD UCSF
- Richard Stock, MD Mt. Sinai New York

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 3

## Expert Panel

- Katsuto Shinohara, MD UCSF
- John Sylvester, MD SPI
- Mark Scholz, MD Prostate Cancer Research Institute
- Ed Weber, MD SPI
- Anthony Zietman, MD Harvard Joint Center
- Michael Zelefsky, MD Memorial Sloan Kettering
- Fellows Jason Wong, MD
- Residents:
  - Jyoti Mayadev, MD University of Washington
  - Stacy Wentworth, MD Wake forest
  - Robyn Vera, DO Medical College of Virginia

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 4

## Study

- >15,000 articles reviewed from 2000-2009
- Pub Med, Medline, Google Scholar, Elsevier search
- 603 Treatment Results Articles Identified
- Expert Panel Established Criteria for Inclusion
- Treatment Articles screened for study group criteria

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager

## Criteria for Inclusion

1. Patients must be stratified into recognizable Pre-Treatment Risk groups: Low, Intermediate, and High Risk by either D'Amico, Zelefsky or NCCN stratification
2. bRFS standard endpoint ASTRO, Phoenix, and PSA < 0.2 (surgery)
3. Clinical Staging No exclusions: i.e. No Pathologic staging
4. EBRT must be minimum 72 Gy IMRT / conformal

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 6



### Criteria for Inclusion

- 5. All Treatment modalities considered: Seeds, Surgery, IMRT, HIFU, CRYO Protons, HDR
- 6. Accepted results: Peer Reviewed Journals Only
- 7. Low Risk Accepted minimum number 100 pts
- 8. Int Risk Accepted minimum number 100 pts
- 9. High Risk Accepted minimum number 50 pts
- 10. Minimum median F/U : 5 yr

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 7

### % Articles Meeting Criteria

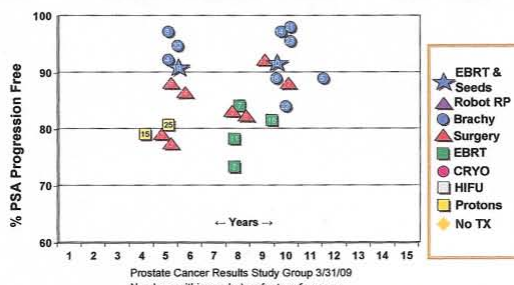
RP	EBRT	Cryo	Brachy	Robot RP	Proton	HIFU
15/206	7/165	2/26	20/157	0/53	1/9	0/27
7%	4%	8%	13%	0%	11%	0%

Total 603 Treatment Articles. Some articles addressed several treatments

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 8

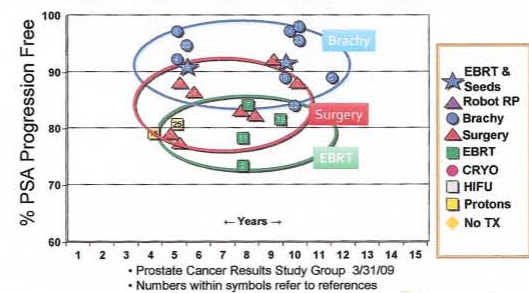
### Low Risk PCSG Criteria



Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 9

### Low Risk PCSG Criteria



Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 10

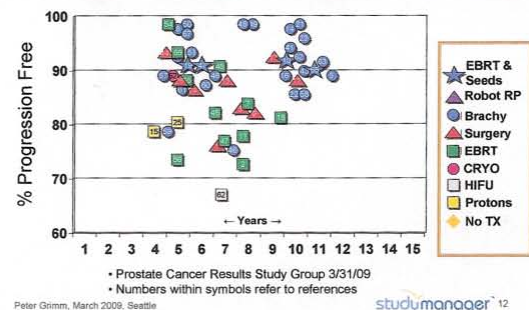
### Question

Would changing the median f/u to 40 months, or relax # pts change the overall outcome ?

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 11

### Low Risk > 40 mo Med F/U or < 100 pts

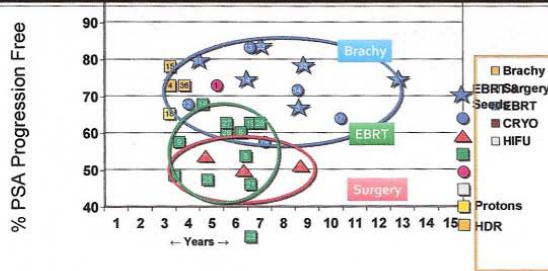


Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager 12



### Intermediate Risk PCRSF Criteria

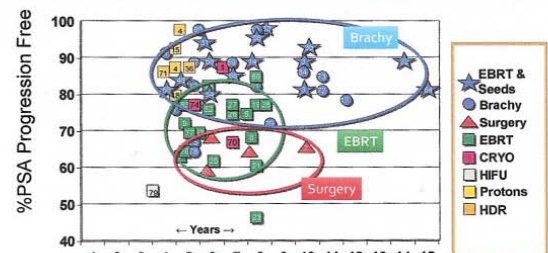


• Prostate Cancer Results Study Group 3/31/09  
• Numbers within symbols refer to references

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager<sup>13</sup>

### Intermediate Comparison >40 mo Med F/U or <100 pts



• Prostate Cancer Results Study Group 3/31/09  
• Numbers within symbols refer to references

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager<sup>14</sup>

### Conclusions

- No Randomized studies to date
- By BRFS control criteria Brachytherapy alone or Comb appears superior in all risk groups
- Prostate studies to date rarely include Pre-treatment Risk Group stratification, confounding comparisons
- Only a small % of studies to date conform to basic reporting criteria

Peter Grimm, March 2009, Seattle

studymanager<sup>15</sup>

### Special Thanks To...



1-877-773-0622  
www.studymanager.com

Peter Grimm, March 2009, Seattle

16





Die Datenlage mit einem direkten Vergleich von verschiedenen Therapieoptionen ist gering, und Langzeitdaten sind nicht vorhanden. Die Ergebnisse zeigen die Tendenz, dass die LDR-Brachytherapie mit den anderen Standardtherapien radikale Prostatektomie und perkutaner Strahlentherapie vergleichbar ist.

Serie	Jahr	Definition Therapieversagen	Therapieoption	BPF-Überleben niedriges Risiko	BPF-Überleben intermediäres Risiko	Follow-up
Pickles	2010	Phoenix	Seeds	94%	100%	5 Jahre
			EBRT (-72 Gy)	88%	78%	5 Jahre
Kupelian	2004	ASTRO	Seeds	76%		7 Jahre
			Seeds + EBRT	77%		7 Jahre
			RPE	76%		7 Jahre
			EBRT <72Gy	48%		7 Jahre
			EBRT ≥72 Gy	81%		7 Jahre



Jabbari	2009	ASTRO	Seeds+EBRT	94%		5 Jahre
			EBRT	78%		5 Jahre
			Seeds subset für Vgl mit Protonen	94%	90%	5 Jahre
			Protonen	97%	82%	5 Jahre
Potters	2004	ASTRO	Seeds	74%		7 Jahre
			EBRT	77%		7 Jahre
			RPE	79%		7 Jahre
Klein	2009	Phoenix	Seeds	82/82%		5/8 Jahre
			EBRT	80/75%		5/8 Jahre
		PSA>0,3 ng/ml	RPE	76/63%		5/8 Jahre
Sharkey	2006	ASTRO: 3 Anstiege	Seeds	89%	89%	8 Jahre
		PSA>0,4ng/ml	RPE	94%	58%	8 Jahre

### LOW-RISK PROSTATE CANCER MANAGEMENT DECISION GUIDE

	Active Surveillance	Radical Prostatectomy	Brachytherapy	IMRT
Potential Comparative Advantages	~40% never show clinical progression requiring active treatment	Single procedure No risk of bowel side effects	Single procedure Minimally invasive Lower risks of short-term incontinence or impotence than surgery	Non-invasive Lower risks of short-term incontinence or impotence than surgery
Potential Comparative Disadvantages	Risk of "missed" tumor progression Monitoring and biopsies required	Surgical complications Higher rates of short-term incontinence and impotence	Risk of short-term urinary obstruction	Higher (~45) number of visits for treatment Higher risk of bowel side effects (proctitis)
May Not Be Best For	Extended life expectancy (>20 yrs) High anxiety High potential for failure to follow-up	Higher surgical risks Higher concern for sexual function and urinary continence	Large prostate, history of urinary obstruction	Higher concern for normal bowel function
Relative Cost to Insurers				

Im Rating von ICER (2010) werden die verschiedenen Therapien gegen den Standard der



radikalen Prostatektomie dargestellt. Die vergleichende klinische Wirksamkeit der Active Surveillance ist vergleichbar bei 65jährigen Männern mit der Brachytherapie, wie in der folgenden Grafik dargestellt. In den Modellergebnissen von ICER ist die Brachytherapie die wirksamste und sparsamste Form unter den Therapieoptionen.

ICER Integrated Evidence Rating™:  
Multiple Management Options vs. Radical Prostatectomy for  
Clinically-Localized, Low-Risk Prostate Cancer

Superior: A	Aa	Ab	Ac
Incremental: B	Ba	Bb	Bc
Comparable: C	AS, age 65=Ca BT=Ca	Cb	IMRT=Cc
Inferior: D	Da	Db	Dc
Unproven/Potential: U/P	AS, age 55=Ua	RALP=Ub	Uc
Insufficient: I	I	I	PBT=Ic
	a High	b Reasonable/Comp Comparative Value	c Low

NOTES: AS: Active surveillance; BT: Brachytherapy; IMRT: Intensity-modulated radiation therapy; RALP: Robot-assisted laparoscopic prostatectomy; PBT: Proton beam therapy

Folgende Kriterien sollten bei dem Active Surveillance Vorgehen berücksichtigt werden. In der randomisierten kontrollierten Studie von Bill-Axelson (2005, 2008), bei der die radikale Prostatektomie und Watchful Waiting verglichen wurden, wurde ein Überlebensvorteil nach 10 Jahren für die radikale Prostatektomie (9,6% tumorspezifische Mortalität in der RPE versus 27,0% in der WW) gezeigt. Auch die lokale Progression und die entfernten Metastasen waren geringer im Arm mit der radikalen Prostatektomie als im Arm mit Watchful Waiting. Mittlerweile hat man sich wegbewegt vom passiven Watchful Waiting zu dem aktiveren Programm der Active Surveillance. Aufgrund der begrenzten Aggressivität in vielen Niedrig-Risiko-Tumoren, wird in USA bei vielen Experten die Active Surveillance als begründbare Strategie für Männer mit einem niedrigen Risikoprofil in Betracht gezogen (NCCN, 2008). Nichtsdestotrotz wird die Active Surveillance Strategie wenig eingesetzt. CaPSURE-Daten von 1990-2006 zeigen, dass die Active Surveillance bei weniger als 10% der Patienten mit einem niedrigen Risiko eingesetzt wurde (Cooperberg, 2007). Laurence Klotz (2007) formulierte für die Durchführung der Active Surveillance folgende Bedingungen:

- Klinisch insignifikante Prostatakarzinome können von klinisch signifikanten unterschieden werden.
- Eine verzögerte Therapie im Falle einer Tumorprogression muss so effektiv sein wie eine sofortige.
- Die aktive Therapie hat signifikant mehr Nebenwirkungen als eine aktive Überwachung.

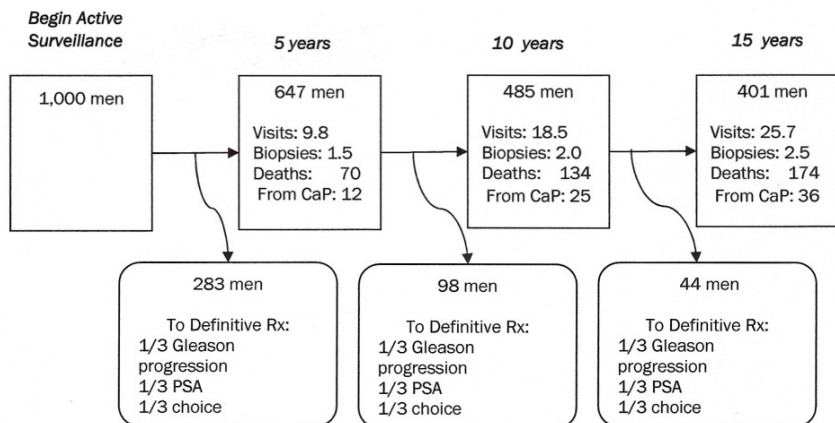
Diese 3 Bedingungen können jedoch nicht immer sicher eingehalten werden.

Die Datenlage bezüglich der Effektivität bei Therapieverzögerung ist nicht einheitlich. Freedland (2007) zeigte ein 2,7-fach erhöhtes Risiko einer Rezidivrate in den Patienten, die mehr als ein halbes Jahr zwischen Diagnose und OP gewartet hatten. Auch Klotz (2010) stellte eine relative hohe Rezidivrate nach einer verzögerten Strahlentherapie fest. In der Europäischen PSA-Screening Studie in Schweden waren alle Ergebnisse bei sofortiger OP

vorteilhaft gegenüber denen der verzögerten Therapie. (Van den Bergh, 2010). In der Diskussion wird mehrfach betont, dass dieser Unterschied bei einer höheren Patientenzahl signifikant gewesen wäre.

Durch die Kontrollbiopsien in dem Active Surveillance Vorgehen findet eine stetige Verschlechterung der erektilen Funktion statt (Fujita, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass die Kontrollbiopsie an sich und nicht das zunehmende Alter die Ursache war. Da viele Patienten in der Active Surveillance Strategie im Laufe der Zeit doch einer aktiven Therapie zugeführt werden, besteht das generelle Risiko einer erhöhten Nebenwirkungsrate aufgrund des zunehmenden Alters und zunehmenden Komorbiditäten. Nicht zu unterschätzen ist die psychische Belastung der Patienten in der Active Surveillance, die auch dafür verantwortlich ist, dass diese Management-Strategie doch in ca. 30% der Fälle innerhalb von 5 Jahren abgebrochen wird (ICER, 2010).

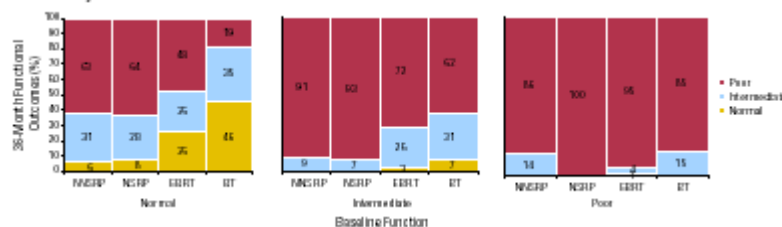
Figure 4. Schematic flowchart of 5-, 10-, and 15-year cumulative visits, biopsies, all-cause and disease-specific mortality, and treatment decisions of among a cohort of 65 year-old men beginning active surveillance for low-risk, clinically-localized prostate cancer. Data derived from ICER decision-analytic model.



Einen bedeutenden Nutzen hat die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen Bestrahlung hinsichtlich der Nebenwirkungen. Auch die Themengruppe im G-BA kommt zu diesem Ergebnis und wird in der S3-Leitlinie folgendermaßen ausgeführt: Aus den Ergebnissen nichtrandomisierter Beobachtungsstudien ergeben sich Hinweise für einen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie hinsichtlich der erektilen Dysfunktion und der Belastungsharnkontinenz. Bezüglich der Funktion des Enddarmes erscheint die Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger zu sein[130].

Chen (2009) untersuchte die Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen Bestrahlung, indem die Patienten nach der Ausgangsfunktion des zu untersuchenden Parameters in normal, mittelmäßig und schlecht unterteilt wird.

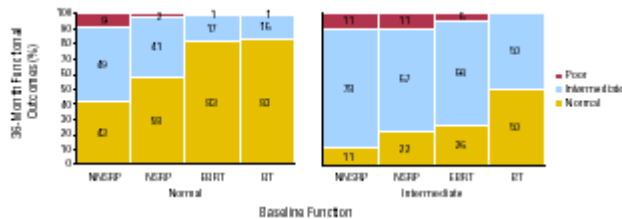
#### A Sexual Dysfunction



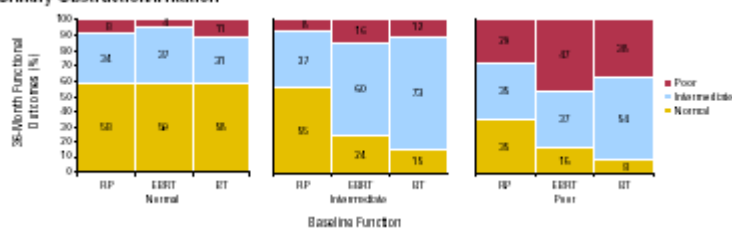
### B Bowel Problems



### C Urinary Incontinence



### D Urinary Obstruction/Irritation



Brachytherapie-Patienten mit normaler Ausgangsfunktion können die sexuelle Funktion besser konservieren als alle anderen Therapien. Auch bei mittlerer Ausgangsfunktion schneidet die Brachytherapie besser ab, als die radikale Prostatektomie. Darmprobleme waren bei 2/3 der Patienten mit normaler Ausgangsfunktion, nach externer Bestrahlung und Brachytherapie zu finden, während sie nur bei knapp 1/3 der Patienten nach radikaler Prostatektomie zu sehen war.

Die Harninkontinenz war wie erwartet nach radikaler Brachytherapie am stärksten ausgeprägt. Interessanterweise verbesserte sich sogar die Inkontinenz bei 50% der Patienten mit mittlerer Ausgangsfunktion nach Brachytherapie.

Harnobstruktionen und -irritationen verbesserten sich bei Patienten mit schlechter Ausgangsfunktionen nach allen Behandlungen, jedoch profitierten die Patienten mit radikaler Prostatektomie am meisten. Bei Patienten mit normaler Ausgangsfunktion waren keine Unterschiede der Behandlung zuzuordnen. Nach Therapie war bei ca. 40% eine Verschlechterung unabhängig von der Therapieoption zu finden.

Die Ergebnisse von Chen werden von verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (Frank 2007, Huang 2010, Malcolm 2010 etc.). Hinsichtlich der akuten und späten colorektalen Komplikationen scheint die LDR-Brachytherapie eine geringere Inzidenz zu haben, als die perkutane Bestrahlung (Lesperance 2009).

Die minimale Invasivität der LDR-Brachytherapie, nur eine Behandlung mit einer Narkosedauer von ca. 1 h und die häufig ambulante Durchführbarkeit bzw. nur kurzer stationärer Aufenthalt, belegen den Nutzen der LDR-Brachytherapie im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und perkutanen Bestrahlung.

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

Akute Nebenwirkungen:

- Irritative und obstruktive Miktionsbeschwerden

- akuter Harnverhalt
- gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, erhöhte Stuhlfrequenz, Blutungen, Drang etc.)
- Narkosekomplikationen
- Blutungen (perineale Hämatome)

Chronische Nebenwirkungen:

- Harninkontinenz
- erektile Dysfunktion
- chronische Proktitiden
- Sekundärtumore

Häufig nach der Seedimplantation sind die irritativen und obstruktiven urethralen Symptome, die jedoch transient sind, gut medikamentös behandelbar und liegen meist nach einem Jahr wieder bei den Ausgangswerten. Ein akuter Harnverhalt, der abhängig von der Miktion vor der Implantation ist, tritt normalerweise in den ersten drei Wochen nach der Implantation auf.

Leichte gastrointestinale Beschwerden wie häufige Stuhlenentleerung treten bei ca. 15% der Patienten, in den ersten sechs Monaten, nach Implantation auf.

Die Wahrscheinlichkeit von schweren Nebenwirkungen wie. z.B. Fistelbildung sind äußerst gering und liegen nahezu bei 0%.

Inkontinenzraten werden zwischen 0-12% angegeben. In Zentren, die die LDR-Brachytherapie in hoher Qualität durchführen, geht die Inkontinenzrate gegen Null. Bei einer vorausgegangenen TURP ist die Inkontinenzrate erhöht.

Innerhalb von 2 Jahren nach LDR-Brachytherapie wird eine Impotenzrate von bis zu 20% beobachtet. 5 Jahre nach der permanenten Brachytherapie erhöht sich diese Rate auf ungefähr 50%. Teilweise ist dies ein Kombinationseffekt aus Alterungsprozess und Strahlenschaden. Allerdings sprechen ca. 80% der Patienten auf Potenzmittel wie Sildenafil an. .

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

Das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Therapieoptionen ist unterschiedlich. Bei der LDR-Brachytherapie gibt es Nebenwirkungen, die deutlich geringer auftreten als mit anderen Therapieformen und unter Punkt 13 beschrieben wurden.

Die Belastungsinkontinenz ist nachweislich bei radikaler Prostatektomie häufiger als nach interstitieller Brachytherapie. Diese Erkenntnis ist inzwischen in die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien eingegangen. Die LDR-Brachytherapie hat gegenüber der radikalen Prostatektomie Vorteile auch hinsichtlich der erektilen Dysfunktion. Sie ist der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Funktion des Enddarmes überlegen (S3-Leitlinie).

Weitere Vorteile der LDR-Brachytherapie sind:

- Keine Bluttransfusion
- Geringe Immobilität

Mit der LDR-Brachytherapie wird ein hohes Maß an Lebensqualität erhalten, die noch durch weitere Parameter i.e. häufig ambulante Durchführbarkeit, schnelle Erholungsphase und Vermeidung einer Anschlussheilbehandlung verstärkt wird.

## Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

### **16. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Deutschland?**

Das Prostatakarzinom ist mit 26% mittlerweile die häufigste Krebserkrankung bei Männern und verursacht 10% der Krebssterbefälle. Die Entwicklung beim Prostatakrebs ist, bei rückläufigen Sterberaten, durch einen erheblichen Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsraten gekennzeichnet, der größtenteils auf den Einsatz des prostataspezifischen Antigens PSA zur frühzeitigen Entdeckung von Prostatakrebs zurückgeführt werden kann. Die Neuerkrankungsrate in 2006 betrug 60.120 und 11.577 Männern starben. Für 2010 werden 64.370 Neuerkrankungen prognostiziert (Krebs in Deutschland, Robert-Koch-Institut, 2010).

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

Die Datenlage zum Spontanverlauf ist dürftig, da ein bestimmter Anteil der Patienten sich innerhalb der ersten Jahre doch für eine Therapie entscheidet oder die Progression der Erkrankung eine Therapie erfordert. In einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie zeigt Albertsein (2006), dass Männer mit einem Niedrig-Risiko-Karzinom ein geringes Risiko haben, innerhalb von 20 Jahren, am Karzinom zu sterben. Männer mit Gleason Score von 5 oder 6 haben ein mittleres Risiko eines PCa-Todes.

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

Grundsätzlich zur Verfügung stehen:

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Strahlentherapie
- LDR-Brachytherapie
- HDR-Brachytherapie
- Active Surveillance
- Watchful Waiting
- HIFU
- Kryotherapie
- Hormontherapie

Entsprechend der S3-Leitlinie gehören zu den primären Therapieoptionen zur Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms mit einem niedrigen Risikoprofil die Active Surveillance, die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die interstitielle LDR-Monotherapie.

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

Seit dem IQWiG-Bericht gibt es weitere, zahlreiche Langzeitstudien der LDR-Brachytherapie, welche die hohe Effektivität belegen. Es stehen zwar weiterhin keine prospektiven, randomisierten Vergleichsstudien zur Verfügung. Aufgrund der hohen Datenlage der weltweit tätigen Zentren, welche unabhängig voneinander vergleichbare Daten erzielten,

kann die LDR-Brachytherapie, in Bezug auf Effektivität, mit der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie als gleichberechtigte Therapieoption angesehen werden. Es ist hervorzuheben, dass auch für die radikale Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie kein ausreichender Evidenzlevel existiert. Sowohl in den S3-Leitlinien, als auch in allen internationalen Richtlinien ist die LDR-Brachytherapie als eine etablierte Therapieoption verankert. Weltweit betrachten die Fachgesellschaften die LDR-Brachytherapie als medizinisch notwendig.

Die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die LDR-Brachytherapie weisen ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil auf. Auch das IQWiG kommt in seinem Abschlussbericht zu dem Ergebnis, dass die Brachytherapie hinsichtlich der Nebenwirkungen wahrscheinlich Vorteile hat. Die S3-Leitlinie bestätigt, dass Hinweise für die Vorteile der Brachytherapie hinsichtlich Inkontinenz und Impotenz gegenüber der radikalen Prostatektomie und Enddarmfunktionen gegenüber der perkutanen Strahlentherapie vorliegen. Auch hier fehlen die randomisierten Vergleichsstudien, jedoch unterstützen viele erst kürzlich publizierte Beobachtungsstudien (z.B. Chen, 2009; Lesperance 2008; Keyes 2009; Gomez-Iturriaga 2009) diese Aussagen.

Weitere Nutzen der LDR-Brachytherapie sind die

- minimale Invasivität
- nur 1 Behandlung erforderlich
- meist ambulant durchführbar bzw. kurzer stationärer Aufenthalt
- Rückkehr zum Alltag innerhalb weniger Tage
- keine Anschlussheilbehandlung erforderlich

Die Kombination dieser Aspekte ist nur bei der Brachytherapie gegeben. Häufig wird auf die perkutane Strahlentherapie verwiesen, wenn die radikale Prostatektomie aus medizinischen Gründen nicht möglich ist. Bei der perkutanen Bestrahlung sollte die enorme Belastung für den Patienten durch die notwendige tägliche Bestrahlung über 5-7 Wochen und die dadurch bedingten Nebenwirkungen beachtet werden.

Somit ist die medizinische Notwendigkeit der LDR-Brachytherapie neben der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Strahlentherapie gegeben.

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

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

#### **Fragen zur Wirtschaftlichkeit**

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

Es gibt nur wenige Daten zu den Kosten in Deutschland.

Die Kosten der Seedimplantation bestehen aus Sachkosten und medizinischen Kosten. Die Sachkosten werden v.a. durch die Kosten der Radioisotope bestimmt und sind unterschiedlich in Abhängigkeit von der verbrauchten Seedzahl/Patient. Diese richtet sich nach dem Prostatavolumen und der verwendeten Aktivität/Seed.



Somit setzen sich die Sachkosten folgendermaßen zusammen:

- Seedkosten (inkl. Spacer Konnektoren): 60-90 Stück	Stückpreis:	ca.40-48€
- Implantationsnadeln: bis zu 25 Stück / verschiedene Anbieter	Stückpreis:	9-12€
- Fixationsnadeln: 2 Stück	Doppelpack:	95€
- Einmaltemplate	Stückpreis:	70€
- Brachyballoon	Stückpreis:	50€
- Transportkosten:		150-300€
- Verbrauchsmaterial	Insgesamt:	ca. 120€
- Knochenwachs		
- Bleihandschuhe		
- Sterilhandschuhe		
- Katheder		
- Kontrastmittel		
- Steriltücher (Geräte, Patient, Tische)		
- Patientenabdeckung (Tapes)		
- Kompressen etc.		

Zu den direkten Kosten kommen noch die medizinischen und nichtmedizinische Ausgaben (z.B. Arzthonorare, Pflege, Diagnostik, chirurgische Maßnahmen) der Seedimplantation und die Nachuntersuchungskosten. Die Behandlung der Nebenwirkung und Komplikationen fallen auch bei den direkten Kosten an.

Die indirekte Kosten beinhalten eine Bewertung des Produktionsausfalls, der bei einer Erkrankung entsteht. Im Einzelnen können indirekte Kosten Arbeitsausfall, Krankenhausaufgegend, Lohn und Gehaltsfortzahlungen, Verdienstaufschlag und Wegekosten sein. Da das durchschnittliche Alter von Männern, die an Prostatakrebs erkrankt sind, bei durchschnittlich 68 Jahren liegt, sind diese Kosten nicht gravierend.

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

Eine Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Therapie mit permanenter Seed-Implantation bei Patienten mit Prostatakarzinom der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zur radikalen Prostatektomie wurde in 2002 vom Institut für Empirische Gesundheitsökonomie durchgeführt. Diese Modellrechnung weist jedoch gravierende Mängel auf, da die Sachkosten nicht berücksichtigt wurden und kann somit auch nicht den Gesamtkosten oder den effektivitäts-adjustierten Kosten der Modellrechnung aus GKV-Perspektive gegenüber gestellt werden.

In der französischen Kostenanalyse von 5 Zentren (Buron, 2007) sind die initialen Behandlungskosten für die Brachytherapie mit 7,159€ höher als für die radikale Prostatektomie mit 6,472€. Die Kostenstruktur der beiden Therapien sind sehr unterschiedlich. Die Kosten für Iod-125 Seeds betragen 73%, wohingegen der Krankenhausaufenthalt bei der radikalen Prostatektomie mit 68% den größeren Kostenblock darstellt. Die initialen Brachytherapiekosten sind jedoch signifikant geringer, wenn statt einer Vorplanung die Real-Time-Planung, wie sie üblicherweise in Deutschland angewendet wird, durchgeführt wird. Die Kosten mit der Real-Time-Planung belaufen sich auf 6,702€ und entsprechen somit der radikalen Prostatektomie. Auf der anderen Seite haben die Krankenhausfolgekosten für die Brachytherapie ein kleineres Gewicht (0,7% während der ersten 2 Monate, 3,6% während der ersten 24 Monate) als die radikale Prostatektomie (5,6% während der ersten 2 Monate und 13,3% während der ersten 24 Monate). Somit ergibt sich ein ähnliches Kostenprofil für die Brachy-

therapie und der radikalen Prostatektomie. Die mittleren gesellschaftlichen Kosten für die Brachytherapie belaufen sich auf 8,019€ nach 2 Jahren und die Kosten für die radikale Prostatektomie auf 8,715€ nach 2 Jahren. Bei der in Deutschland in fast allen Zentren durchgeführten Real-Time-Planung reduzieren sich die Kosten für die Brachytherapie noch weiter.

In der amerikanischen Studie von Wilson (2007) wird die Kostenstruktur von verschiedenen Behandlungsmethoden über eine Zeitspanne von 5,5 Jahren bei insgesamt 4553 neu diagnostizierten Patienten aufgestellt.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, sind die Kosten in den USA für die radikale Prostatektomie, der Brachytherapie und dem Watchful Waiting für einen Zeitraum von 5,5 Jahren ähnlich. Die externe Bestrahlung und die Hormontherapie sind wesentlich teurer.

	Patienten- zahl	Erste 6 Monate \$/Patient	Durchschnittl. Folgekosten \$/6 Monate	Durchschnittl. jährl. Kosten \$/Periode	Mittlere kum. Kosten
Radikale Prostatektomie	2496	12.184	2.418	6.707	36.888
Brachytherapie	668	7.588	2.635	6.390	35.143
Externe Bestrahlung	409	24.204	3.222	10.810	59.455
Androgen Deprivation	607	8.760	6.019	12.590	69.244
Watchful Waiting	238	2.586	2.947	5.843	32.135
Kryotherapie	135	7.574	3.270	7.838	43.108

Im Januar 2010 wurde der Review-Bericht über die vergleichende Wirksamkeit und Wertigkeit der Therapieoptionen für das Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom vom Institute for Clinical and Economic Review (ICER) veröffentlicht. Die primären Therapien für das Niedrig-Risiko-PCa beinhalten die Active Surveillance, die offene und roboterassistierte/ laparoskopische radikale Prostatektomie, die Brachytherapie, die IMRT und die Protonentherapie.

ICER kam zu folgenden Ergebnissen:

Active Surveillance ist in den ersten Jahren nach der Diagnose wesentlich günstiger als eine sofortige Behandlung, aber die Ergebnisse der Kostenanalyse zeigen über die Lebenszeit eines 65jährigen Mannes gerechnet, dass die Active Surveillance etwas höher ist, als eine Brachytherapie oder Operation. Die meisten Kosten der Active Surveillance Kosten manifestieren sich durch eine Therapie, die bei ungefähr 60-70% aller Männer im Laufe der Zeit doch noch durchgeführt wird.



Table 4. Comparative Value Evidence Table (CVET): Average lifetime costs for 65- and 55-year-old men with clinically-localized, low-risk prostate cancer.

Cost (\$)	Active Surveillance	Radical Prostatectomy	Brachytherapy	IMRT	Proton Beam
<b>Age 65 Years</b>					
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
<b>TOTAL</b>					
Undiscounted	38,542	33,589	30,684	43,122	59,979
Discounted	30,422	28,348	25,484	37,861	53,828

Table 5. Lifetime quality-adjusted life expectancy and costs for 65-year-old men with clinically-localized, low-risk prostate cancer, by treatment type.

Strategy	QALYs	Incremental QALYs	Cost	Incremental Cost	Cost/QALY
AS	8.97	1.15	\$30,422	\$2,074	\$1,803
Brachytherapy	8.12	0.30	\$25,484	(\$2,864)	N/A†
IMRT	8.09	0.27	\$37,861	\$9,513	\$35,233*
Proton Beam	7.97	0.15	\$53,828	\$25,480	\$169,867*
RP	7.82	Reference	\$28,348	Reference	

All incremental costs and QALYs calculated relative to radical prostatectomy

NOTES: RP: radical prostatectomy; AS: active surveillance; IMRT: intensity-modulated radiation therapy

QALY: quality-adjusted life years

†Strategy is less costly and more effective than reference strategy

Active Surveillance hat 1,15 qualitäts-angepasste Lebensjahre mehr im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und 0,85 qualitäts-angepasste Jahre mehr im Vergleich zur Brachytherapie. Trotz unterschiedlicher Nebenwirkungen und Komplikationen ist der Einfluß auf die Lebensqualität unter den Therapieoptionen ausbalanciert.

In den Modellergebnissen von ICER ist die Brachytherapie die wirksamste und sparsamste Form unter den Therapieoptionen. Die Kosten-Nutzen-Analyse bestätigt, dass die LDR-Brachytherapie die attraktivste Bestrahlungstherapie darstellt. Vigneri (2010) stellt fest, dass die LDR-Brachytherapie eine Hauptbehandlungsoption im erfolgreichen Management des Prostatakarzinoms darstellt.

In Deutschland sind keine qualitativ akzeptablen Daten zur Kosteneffizienz der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Therapien vorhanden. Daher hat sich die Industrie bereit erklärt, falls notwendig und gefordert, sich an einer solchen Studie zu beteiligen.

### Ergänzungen

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

## 24. Das 2005 modifizierte Gleason-Grading im Vergleich zum konventionellen Gleason-Grading in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die S3 Leitlinie empfiehlt mit dem höchsten Empfehlungsgrad A bei allen gewöhnlichen Prostatakarzinomen die Erstellung des Gleason-Scores entsprechend der überarbeiteten Version von 2005.

Bereits 1966 entwickelte Donald Gleason sein bekanntes Gradingsschema für das Prostatakarzinom. Dieses Grading hat sich zum weltweit führenden Grading entwickelt. Gleasons Arbeit basierte auf Proben von der TURP, der suprapubischen Prostatektomie und frühen Formen der radikalen Prostatektomie. Diese großen Proben gaben den Pathologen die Möglichkeit die Architektur von kanzerogenen Veränderungen zu untersuchen und stellt einen großen Unterschied zu den Proben dar, die in der Regel die Pathologen sehen.

Die Übereinstimmung des Gleason-Score zwischen Biopsie und radikaler Prostatektomie lag nach Einführung der Biopsie, der Bildgebung und der Beginn der PSA-Ära nur noch bei 45%. Dies ist die Folge eines überwiegenden Undergradings bei den Biopsien. Das Gleason-Grading wurde daraufhin untersucht und durch die ISUP-Konsensuskonferenz (international society of urological pathology) in 2005 modifiziert.

### Unterschiede des modifizierten Grading zum konventionellen Grading:

- Die Muster 1 und 2 entsprechen dem alten Schema. Dabei wird von der Expertenkommission betont, dass die Muster 1 und 2 in Stanzbiopsien aus der peripheren Zone der Prostata nicht zu finden sind und daher auch für den Score nicht zu verwenden sind. Diese finden sich nur in anterozentralen sog. inzidenten Karzinomen nach TURP.
- Entscheidend sind die Muster 3 und 4. In dem alten Gradingsschema waren größere kribriforme und papilläre Drüsenanteile sowie unregelmäßig große und kleine lumenführende Drüsenanschnitte im Muster 3 dargestellt. In der Modifikation dominieren gleichmäßig kleine Drüsen mit nur kleinen kribriformen Anteilen. Das Muster 4 charakterisiert den Fusionsschub der kleinen Drüsen mit reichlich kribriformen und auch papillären Drüsenanteilen. Es stellt einen Shift von Muster 3 nach 4 dar.
- Muster 4 und 5 unterscheiden sich nicht signifikant von dem alten Gleason-Schema. Lichtungshaltige Drüsen finden sich im Muster 5 nicht mehr.

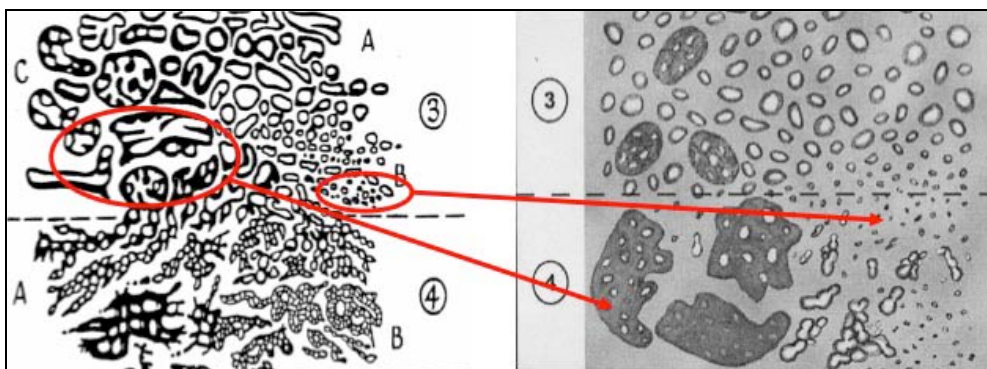


Abb.: Rote Markierungen zeigen die Änderungen durch das modifizierte Grading (Prof. Helpap)



**Prof. Helpap kommt zu folgendem Fazit für die Praxis:**

Das modifizierte Gleason-Grading ist durch die folgenden Punkte charakterisiert:

1. Die vergleichenden originären und modifizierten Gradingstudien nach Gleason haben am Biopsiematerial eine Verschiebung der häufigsten Scorewerte von einem GS 3+3=6 nach 3+4=7a ergeben.
2. In den radikalen Prostatektomiepräparaten haben sich die Häufigkeitswerte von Score 6 nach 7a und 7b verschoben.
3. Die Übereinstimmung zwischen Biopise und radikaler Prostatektomie liegt für Score 7a bei maximal 88%, und hat sich insgesamt im Mittel von 58% auf 72% verbessert.
4. Auch die K-Werte für die Reproduzierbarkeit haben sich verbessert.
5. Nach dem modifizierten Gradingsschema haben pT2-Karzinome am häufigsten einen Gleason Score von 7a, während pT3-Karzinome einen solchen von 7b aufweisen.
6. Jahrelange Verlaufsbeobachtungen haben gezeigt, dass pT2, N0 und M0 Karzinome der Prostata eine gute Prognose haben. 95% der Tumore befinden sich mit GS 3+4=7a nach dem modifizierten Grading im Stadium pT2, während 79% der Tumore mit GS 4+3=7b das Stadium pT3-4 aufweisen. Hieraus ist zu folgern, dass der prognostische Wert von GS 3+3=6 und 3+4=7a ähnlich ist. Somit kann die Grenze für eine günstige Prognose eines Low-grade-Karzinoms in den Gleason-Scorebereich von 3+4=7a ausgedehnt werden.
7. Der Grenzwert 3+3=6 für Prognosetabellen und Therapiemodalitäten z.B. bei der Brachytherapie mit oder ohne EBRT kann nach Anwendung des modifizierten Gleason-Gradingssystems durch den Score 3+4=7a ersetzt werden.

Die Langzeitstudien der Brachytherapie mit ihren Ergebnissen basieren auf dem Grading-Verfahren, wie es in den späten 80igern und frühen 90igern durchgeführt wurde. Die Gruppe an Männern mit Gleason-Score 6 in diesen Studien entspricht im Durchschnitt der gleichen Gruppe von Männern, die nach dem modifizierten Gleason-Grading häufig einen Gleason Score 7 haben.

**Offenlegung möglicher Interessenskonflikte**

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

Die Stellungnahme geben wir im Auftrag der in der Projektgruppe interstitielle Brachytherapie vertretenden Mitgliedsunternehmen des BVMed, der Firmen Oncura GmbH und C.R. Bard GmbH ab.

gez. Olaf Winkler, Referat Gesundheitssystem  
BVMed, Reinhardtstr.29b, 10117 Berlin

Als Ansprechpartnerin für inhaltliche Rückfragen wenden Sie sich bei bitte an Frau Dr. Barbara Scharl, Oncura GmbH, Marketing Managerin EMEA,

Phone +49 2305 9988 11  
Cell +49 172 4575024  
Fax +49 2305 9988 12  
Mail [barbara.scharl@ge.com](mailto:barbara.scharl@ge.com)