



**Berichtsplan
zum Bericht
Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten
Prostatakarzinom**

[Auftrag N04-02]

Version 1.0

Stand: 22. November 2005

Thema: Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 21. Dezember 2004

Interne Auftragsnummer: N04-02

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: N04-02@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1.	Hintergrund.....	3
2.	Ziel der Untersuchung	8
3.	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
3.1.	Population.....	9
3.2.	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	9
3.3.	Zielgrößen.....	9
3.4.	Studientypen	10
3.5.	Sonstige Studiencharakteristika.....	10
3.6.	Ein-/Ausschlusskriterien.....	10
4.	Informationsbeschaffung	12
5.	Informationsbewertung.....	13
6.	Informationssynthese und -analyse	14
6.1.	Meta-Analyse	14
6.2.	Sensitivitätsanalyse.....	14
6.3.	Subgruppenanalyse.....	14
7.	Literaturverzeichnis	15
8.	Anhang	18
8.1.	Zeitplan.....	18
8.2.	Abkürzungsverzeichnis	19

1. Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung vom 21.12.2004 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Interstitiellen Brachytherapie in seiner Anwendung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom vorzunehmen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte am 29. September 2005.

Die Erkrankung

Das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) ist eine bösartige Veränderung der Prostata (Vorsteherdrüse), welche mit Fortschreiten der Erkrankung das unmittelbar benachbarte Gewebe (Samenblasen, Harnblase, Dickdarm) infiltrieren und Fernmetastasen bilden kann. Neben langsam voranschreitenden Verlaufsformen werden auch aggressive, schnell wachsende und metastasierende Formen beschrieben. Die Erkrankung verläuft in einem Teil der Fälle tödlich. Vom Spektrum bösartiger Prostatatumoren werden als erste Vorstufen einer möglichen Entartung des Prostatagewebes (Präkanzerose) verschiedene atypische Hyperplasien (AH) und die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) unterschieden [1].

Epidemiologische Charakteristika

Das Prostatakarzinom tritt mit einem mittleren Diagnosealter von 71 Jahren überwiegend im fortgeschrittenen Lebensalter in Erscheinung. Weniger als 1 % der Erkrankungen werden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [2][3]. Nach einer Schätzung des Robert-Koch-Instituts in Berlin wurde im Jahr 2000 bei ca. 40.600 Männern die Diagnose erstmals gestellt (Inzidenz). Im gleichen Zeitraum verstarben 11.100 Männer an dieser Erkrankung (Mortalität). Gemessen an der Neuerkrankungsrate stellt das Prostatakarzinom in Deutschland die häufigste Tumorerkrankung des Mannes dar. In der Rangfolge der häufigsten krebssbedingten Todesursachen unter Männern folgt das Prostatakarzinom derzeit an dritter Stelle mit einem Anteil von etwa 10% hinter bösartigen Neubildungen der Lunge und des Darmes [2].

Ursachen der Erkrankung

Über die Ursachen der Entstehung des Prostatakarzinoms ist wenig bekannt. Neben verschiedenen Umweltbelastungen (Rauchen, Exposition von Kadmium) werden Auswirkungen einer fett- und kalorienreichen Ernährung untersucht. Beobachtungen aus Migrationsstudien zeigen in diese Richtung: Wandern Menschen aus einem Lebensraum mit einem geringen Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken in eine Region mit hohem Risiko, so übernehmen sie im Laufe der Jahre das Erkrankungsrisiko der neuen Umgebung [4]. Insbesondere den Erkrankungen in jungen Jahren wird eine genetische Disposition zugeschrieben, worauf u.a. die unterschiedliche Häufigkeit des Prostatakarzinoms in verschiedenen ethnischen Gruppen (z.B. Asiaten und Europäer) hindeutet [5][6]. Langzeitbeobachtungen zeigen seit den 1980er Jahren eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit in Deutschland, wohingegen die Sterblichkeit seit Mitte der 1990er Jahre leicht abnimmt [2]. Die ansteigende Inzidenz wird dem vermehrten Einsatz von Früherkennungsmaßnahmen und einer verfeinerten Diagnostik zugeschrieben, welche immer frühere Erkrankungsstadien erkennbar werden lassen. Insbesondere durch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) werden Karzinome in einem symptomfreien Stadium der Erkrankung entdeckt. Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass bei einer Vielzahl der über 70-jährigen Männer ein zu Lebzeiten nicht bekanntes Prostatakarzinom nachgewiesen werden kann, welches offensichtlich keinen Krankheitswert erreichenden Einfluss auf die Lebensqualität und auf die Lebenserwartung der Betroffenen hatte [7].

Krankheitssymptome

Im frühen Stadium der Erkrankung fehlen meist Hinweis gebende Symptome. Im weiteren Verlauf können durch die tumorbedingte Verengung der Harnröhre obstruktive Symptome wie bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) auftreten. Die tumorverdächtige Hämaturie (blutiger Urin) beispielsweise führt nur in 10-20 % der frühen (lokal begrenzten) Tumorstadien zur Diagnose des Karzinoms [8].

Prognose

Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend von der feingeweblichen Typisierung des Tumors hinsichtlich Zelltyp, Entartungsgrad der Tumorzellen (Grading, häufig bewertet an Hand des Gleason Scores), und dem Stadium seiner Ausbreitung (Staging) ab. In den letzten Jahren wurde der Ausgangswert des prostataspezifischen Antigens als zusätzlicher, von den vorgenannten unabhängiger, Prognosefaktor erkannt. Als prognostisch günstig eingestuft wird eine lokal begrenzter Tumor ohne Absiedelungen in die benachbarten Lymphknoten und ohne Fernmetastasen, mit einem hohen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes und einem niedrigen Ausgangs-PSA-Wert [9-11]. Ohne Unterscheidung nach Tumorstadien und Alter betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate deutscher Männer mit der Diagnose Prostatakarzinom im Jahr 2000 ca. 80 % [2]. Die so genannte „relative Überlebensrate“ besagt in diesem Zusammenhang, dass von allen an Prostatakarzinom erkrankten Männern nach 5 Jahren ca. 20% weniger überleben als dies für den Bevölkerungsdurchschnitt beobachtet wird. Betrachtet man die am häufigsten betroffene Altergruppe der Männer über 65 Jahre (entsprechend 75% aller Prostatakarzinomdiagnosen in Nordamerika), so zeigen Schätzungen für die US-Bevölkerung, dass von 177 Männern mit einem histologisch nachweisbaren Karzinom, einer an den unmittelbaren Folgen des Karzinoms verstirbt [12].

Behandlungsmöglichkeiten

Obwohl die oben erwähnten Tumormarker verfügbar sind, bleibt es im Einzelfall schwierig einzuschätzen, ob sich der Tumor ausbreiten oder symptomlos bleiben wird (sog. klinisch signifikanter bzw. nicht signifikanter Tumor). Somit kommt der diagnostischen Unterscheidung von behandlungsbedürftigen und nicht, oder noch nicht zu behandelnden Fällen eine zentrale Rolle bei der Indikationsstellung zu. Für die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden unterschiedliche Therapien angewendet, von denen sich eine Vielzahl noch im experimentellen Stadium befindet oder auf Grund zahlreicher Nebenwirkungen zu keiner nennenswerten Verbreitung gefunden hat [13].

Mit der Zielsetzung, die Krankheit zu heilen, werden die chirurgische Entfernung der Prostata und verschiedene Bestrahlungsformen eingesetzt (externe Strahlentherapie und interstitielle Brachytherapie mit unterschiedlichen Strahlenquellen). Die operative Entfernung des

gesamten Organs inklusive Samenbläschen (radikale Prostatektomie) gilt bis heute als Standardverfahren (Goldstandard). Aktuell liegen die Langzeitergebnisse einer randomisierten Studie vor: Der tatsächliche Gewinn durch die radikale Prostatektomie in einem frühen Stadium der Erkrankung wird in dieser Studie, hinsichtlich des Gesamt- und des karzinomspezifischen Überlebens für einen Zeitraum von 10 Jahren, im Vergleich zum kontrollierten Abwarten auf (absolut) 5% geschätzt [14].

Alternativ besteht somit die Möglichkeit, unter regelmäßiger Beobachtung die weitere Entwicklung der Erkrankung abzuwarten (englisch: watchful waiting, active surveillance) und erst bei Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung Therapiemaßnahmen einzuleiten (z.B. externe Bestrahlung, Hormontherapie, palliative Maßnahmen) [15-17]. Dieser zurückhaltende Umgang mit der Diagnose einer, im Grunde malignen Erkrankung, stützt sich auf die Beobachtung, dass viele Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom letztlich an anderen Ursachen sterben [18].

Behandlung mit der interstitiellen Brachytherapie

Die so genannte interstitielle Brachytherapie wird unter den stadienadäquaten Therapieoptionen für das lokal begrenzte Prostatakarzinom als Alternative zur Prostatektomie und zur externen Bestrahlung gesehen. Im Unterschied zur externen Bestrahlung wird bei der Brachytherapie die Strahlenquelle (in der Regel Jod¹²⁵ oder Palladium¹⁰³) in das zu bestrahlende Organ selbst in Form reiskorngroßer Körnchen, so genannter Seeds, eingebracht. Durch gezieltes Verteilen der Seeds im Prostatatumor soll ein größtmöglicher Bestrahlungseffekt im Tumorgewebe bei gleichzeitiger größtmöglicher Schonung des umgebenden gesunden Gewebes erreicht werden. Der hierzu erforderliche operative Eingriff erfolgt meistens in Vollnarkose und kann ambulant durchgeführt werden [19-21]. Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom wird die so genannte "Low-Dose-Rate-" (LDR-) Brachytherapie mit permanent implantierten Radionukliden eingesetzt.

Komplikationen der Behandlungen

Alle genannten Verfahren können zu erheblichen behandlungsbedingten Begleiterscheinungen und Komplikationen führen. Die häufigsten Nebenwirkungen unterscheiden sich nach Art der Therapiemaßnahme [22]:

- Radikale Prostatektomie: Akutes allgemeines Operationsrisiko, Nebenwirkung der Vollnarkose, Blutverlust mit möglicher Erfordernis von Transfusionen, Harninkontinenz, Impotenz, Harnröhrenverengungen und deren Folgen
- Externe Bestrahlung (perkutane Bestrahlung): Akute und chronische Strahlenschäden wie Entzündung der Blase und des Enddarms und deren Folgen, Impotenz, Blasenausgangs- und Harnröhrenverengungen und deren Folgen
- Brachytherapie: Akutes allgemeines Operationsrisiko, Nebenwirkung der Vollnarkose, akute und chronische Strahlenschäden wie Entzündung der Blase und des Enddarms und deren Folgen, Impotenz, Blasenausgangs- und Harnröhrenverengungen und deren Folgen, Embolisation der Seeds (z.B. in die Lunge)
- Watchful Waiting: Die Chance auf eine grundsätzlich mögliche Heilung wird nicht genutzt, was die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen kann

Gegenüber der radikalen Prostatektomie und der externen Strahlentherapie werden die geringere Invasivität und die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen als Vorteil der interstitiellen Brachytherapie diskutiert [13].

Behandlungsziele

Aus der möglichen Einschränkung der Lebenserwartung, den möglichen Konsequenzen des Fortschreitens der Erkrankung (z.B. Metastasierung) und den erkrankungs- sowie behandlungsbedingten Komplikationen leiten sich die in Abschnitt 3.3 aufgeführten patientenrelevanten Therapieziele beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ab.

2. Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die vergleichende Nutzenbewertung des interstitiellen (LDR-) Brachytherapieverfahrens bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit dem operativen Standardverfahren, der externen Strahlentherapie und dem Verfahren des kontrollierten Abwartens hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Darüber hinaus werden auch substantiell unterschiedliche Varianten des interstitiellen Brachytherapieverfahrens untereinander verglichen.

3. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1. Population

Untersucht werden alle Studien, deren eingeschlossene Patienten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom hatten. Als lokal begrenztes Prostatakarzinom gilt die in den jeweiligen Studien verwendete Definition soweit nicht ein Anhalt dafür besteht, dass lokal oder systemisch fortgeschrittene Stadien untersucht wurden.

3.2. Intervention und Vergleichsbehandlung

Die Behandlung mit einer interstitiellen (LDR-) Brachytherapie wird als zu prüfende Intervention angesehen.

Als Vergleichsinterventionen werden die operative Standardtherapie, die externe Strahlentherapie, das Kontrollierte Zuwarten und substanzuelle Modifikationen der interstitiellen Brachytherapie berücksichtigt.

3.3. Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen [23]:

- Verlängerung des Gesamtüberlebens
- Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens
- Reduktion von krankheitsbedingten Beschwerden
- Besserung bzw. Erhalt sowohl der krankheitsspezifischen, als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten
- Reduktion unerwünschter Therapienebenwirkungen und –Komplikationen wie beispielsweise Impotenz und Harninkontinenz
- Reduktion der Dauer von Krankenhausaufenthalten und generell Vermeidung von Krankenhausaufenthalten
- Reduktion der Dauer und Notwendigkeit der Katheterisierung

- Reduktion erforderlicher Nachuntersuchungen bezüglich Blasenfunktion, Harnröhrenfunktion, Sexualfunktion

3.4. Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht werden primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Die orientierende Sichtung systematischer Übersichtsarbeiten lässt erkennen, dass nur wenige Studien mit diesem Evidenzgrad zu finden sein werden [13,24]. Bei dieser Indikation sind Studien zum Langzeitüberleben (größer 10 Jahre) als wesentliches patientenrelevantes Therapieziel nur schwerlich im Rahmen eines RCT zu realisieren. Es werden daher ergänzend auch nichtrandomisierte Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit zeitlich paralleler Kontrolle in die Betrachtung eingeschlossen, soweit eine adäquate Kontrolle wesentlicher Störgrößen erfolgt ist.

3.5. Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

3.6. Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

- E1** Patienten mit einem lokal begrenztem Prostatakarzinom (wie in Abschnitt 3.1 definiert), für die eine interstitielle Brachytherapie zur Behandlung indiziert war bzw. als indiziert angesehen werden kann
- E2** Intervention: Anwendung einer interstitiellen (LDR-) Brachytherapie
- E3** Kontrolle: Anwendung einer substantiellen Modifikation der interstitiellen Brachytherapie, eines operativen Standardtherapieverfahrens, einer externen Strahlentherapie oder kontrolliertes Zuwarten, ggf. auch Scheininterventionen
- E4** Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
- E5** Kontrollierte klinische Studien (mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe)

Ausschlusskriterien

- A1** Tierexperimentelle Studien
- A2** Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3** Keine Volltext-Publikation verfügbar*

*Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichtes an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichtes über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht

4. Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> • CENTRAL • EMBASE • MEDLINE • CINAHL
Literaturverzeichnisse	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte <ul style="list-style-type: none"> • CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) • NHS HTA (Health Technology Assessment Database) • DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness)
Hersteller	Anfrage an Hersteller (oder einen übergeordneten Verband dieser Hersteller) von Medizinprodukten zur interstitiellen Brachytherapie. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> • Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden • Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutberichts zu
Unterlagen des G-BA	Bislang zu diesem Thema an den G-BA eingegangene und an das Institut weitergeleitete Stellungnahmen werden bzgl. relevanter Studien durchsucht.
Sonstiges	Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten.

5. Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6. Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

6.1. Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2. Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, z.B. anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3. Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Schweregrad der Erkrankung (z.B. ermittelt durch die Stadieneinteilung und den Malignitätsgrad bei Studienbeginn)
- Alter

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I²-Wert > 50%) [26]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Bostwick DG. Prospective origins of prostate carcinoma: Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1996;78(2):330-336.
- [2] Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, et al. Krebs in Deutschland. 4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. [http://www.rki.de/cln_011/nn_226978/DE/Content/GBE/Dach-dokKrebs/KrebsDownloads/kid2004_.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2004_](http://www.rki.de/cln_011/nn_226978/DE/Content/GBE/Dach-dokKrebs/KrebsDownloads/kid2004_.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kid2004_.). Zugriff am 4. Oktober 2005.
- [3] Becker N, Deeg E. Internet-Seiten zum Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland. http://www.dkfz.de/epi/Home_d/Programm/AG/Praevent/Krebshom/main/deutsch/frame5.htm. Zugriff am 27. September 2005.
- [4] Hanley AJ, Choi BC and Holowaty EJ. Cancer mortality among Chinese migrants: a review. *International journal of epidemiology* 1995;24:255-265.
- [5] Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology* 1993;150(3):797-802.
- [6] Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, Meshref A, Trudel C, Aronson S, et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *The Journal of urology* 1995;154(2 Pt 1):404-406.
- [7] Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *The Journal of urology* 1980;124(5):626-631.
- [8] Schmeller N. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Urogenitale Tumoren. <http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung-010220/uro/index.htm#1.%20PROSTATAKARZINOM>. Zugriff am 4. Oktober 2005.
- [9] Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005 May 4;293(17):2095-2101.
- [10] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-848.
- [11] Zagars GK, Pollack A, Von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: Analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997;79(7):1370-1380.

- [12] Stamey TA. Preoperative serum prostate-specific antigen (PSA) below 10 microg/l predicts neither the presence of prostate cancer nor the rate of postoperative PSA failure. *Clinical chemistry* 2001;47(4):631-634.
- [13] Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2003;7(33):1-157.
- [14] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2005 May 12;352(19):1977-1984.
- [15] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Der Urologe A* 1999;38:388-401.
- [16] Clinical Practice Guidelines: Evidence-based information and recommendations for the management of localised prostate cancer. A report of the Australian Cancer Network Working Party on Management of Localised Prostate Cancer. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp88syn.htm>. Zugriff am 6. Oktober 2005.
- [17] Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *The Journal of urology* 1995;154(6):2144-2148.
- [18] Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *Journal of the American Medical Association* 2004 09 JUN 2004;291(22):2713-2719.
- [19] Stellungnahmen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Prostataseedimplantation zum Fragenkatalog des G-BA vom 24.4.2002 zur permanenten interstitiellen Brachytherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 2002; .
- [20] Stellungnahmen der Arbeitsgruppe Vaterstetten zum Fragenkatalog des Vorstandes der Bundesärztekammer und des Vorstandes der kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 26.4.2002 zur Beauftragung einer gemeinsamen HTA-Arbeitsgruppe zur permanenten interstitiellen Brachtherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 2002; .
- [21] Stellungnahmen des BVMed zum Fragenkatalog des G-BA vom 7.10.2003 zur permanenten interstitiellen Brachtherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. 2003; .
- [22] Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Annals of Internal Medicine* 1993 May 15;118(10):804-818.
- [23] Litwin MS, Steinberg M, Malin J, Naitoh J, McGuigan KA, Steinfeld R, et al. Prostate Cancer Patient Outcomes and Choice of Providers: Development of an Infrastructure for-Quality Assessment. *RAND* 2000:248.

[24] Crook J, Lukka H, Klotz L, Bestic N, Johnston M, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines, Initiative. Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. CMAJ Canadian Medical Association Journal 2001 Apr 3;164(7):975-981.

[25] Moher D, Schulz KF, Altman DG, Lepage L. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001 14 APR 2001;357(9263):1191-1194.

[26] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003 Sep 6;327(7414):557-560.

8. Anhang

8.1. Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	April 2006
Einholung von Stellungnahmen	Mai 2006
Diskussion der Stellungnahmen	Juni 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	August 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Oktober 2006

8.2. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AH	Atypische Hyperplasie
BPH	Benigne Prostata Hyperplasie
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CDSR	Cochrane Database for Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10 C61	International Classification of Diseases (WHO) – Revision 10 für bösartige Neubildungen der Prostata
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
LDR	Low-Dose-Rate
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NHS HTA	National Health Services Human Technology Assessment
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata spezifisches Antigen
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
TNM	Tumorklassifikation für Adenokarzinome der Prostata von 1997 (T=Tumor, N=Lymphknoten, M=Metastasen)