

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)

(Direktor: Prof. Dr. med. J. Dunst)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**LEBENSQUALITÄT, SEXUELLE FUNKTION UND AKUTTOXIZITÄT BEI DER
KOMBINIERTEN STRAHLENTHERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JAN CHRISTIAN KORDE

aus Bremen

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Dunst

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Moritz Franz Hamann

Tag der mündlichen Prüfung: 08.09.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.02.2020

gez.: Prof. Dr. Kathrin Dellas

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Ich widme dieser Arbeit meiner Tochter Janna, meinem zukünftigen Sohn, meiner lieben Mutter und im Besonderen meinem kürzlich verstorbenen Vater Martin und meinen verstorbenen Großeltern Ilse und Siegfried.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	III
2	Einleitung	1
2.1	Einführung	1
2.2	Anatomie der Prostata.....	1
2.3	Diagnostik.....	2
2.4	Risikoklassifikation	2
2.5	Therapie	3
2.6	Lebensqualität	4
2.7	Fragestellung.....	5
3	Material und Methoden	6
3.1	Datenerhebung.....	6
3.2	Patientenkollektiv.....	7
3.3	Bestrahlungstechnik	8
3.3.1	Perkutane Strahlentherapie	8
3.3.2	High-Dose-Rate-Brachytherapie	8
3.4	Messinstrumente	8
3.4.1	EORTC QLQ-C30 (Version 3.0).....	9
3.4.2	EORTC QLQ-PR25.....	10
3.4.4	Internationaler Prostata-Symptom Score (IPSS).....	11
3.4.5	International Index of Erectile Function (IIEF-5).....	12
3.4.6	Common Terminology Criteria of Adverse Events (Version 3.0).....	13
3.4.7	Karnofsky-Index	14
3.5	Statistische Methoden	15
4	Ergebnisse	16
4.1	Patientenanzahl und Rücklaufquote der Fragebögen	16
4.2	EORTC QLQ-C30.....	16
4.2.1	Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30	16
4.2.2	Longitudinale Analyse des QLQ-C30.....	18
4.2.2.1	Allgemeine Lebensqualität (QL) des QLQ-C30.....	18
4.2.2.2	Funktionskalen des QLQ-C30.....	19
4.2.2.3	Symptomskalen des QLQ-C30	20

4.2.2.3.1	Multi-Item-Symptomskalen.....	20
4.2.2.3.2	Single-Item-Symptomskalen	20
4.2.3	Vergleich der Hormontherapiegruppe mit der Nicht- Hormontherapiegruppe bezüglich des QLQ-C30	22
4.3	EORTC QLQ-PR25	22
4.3.1	Reliabilitätsanalyse des QLQ-PR25.....	22
4.3.2	Longitudinale Analyse des QLQ-PR25	23
4.3.3	Vergleich der Hormontherapiegruppe mit der Nicht- Hormontherapiegruppe bezüglich des QLQ-PR25.....	25
4.4	Internationaler Prostata-Symptom Score (IPSS)	25
4.5	Lebensqualitätsindex.....	26
4.6	IIEF-5.....	27
4.7	CTCAE (Version 3.0).....	29
4.7.1	Gastrointestinal	29
4.7.2	Urogenital	33
4.7.3	Haut	35
4.7.4	Konstitutionelle Symptome	38
4.7.5	Schmerzen.....	39
4.8	Karnofsky-Index	41
5	Diskussion	42
5.1	Patientenanzahl und Rücklaufquote	42
5.2	Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30 und QLQ-PR25	43
5.3	Akuttoxizität (IPSS und CTCAE)	43
5.4	Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-PR-25, LQ und Karnofsky-Index)	46
5.5	Sexuelle Gesundheit (IIEF-5)	51
5.6	Bewertung der Studie	51
6	Zusammenfassung	53
7	Anhang	55
8	Literaturverzeichnis	69
9	Danksagung	74

1 Abkürzungsverzeichnis

BT:	Brachytherapie
CT:	Computertomographie
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBRT:	External Beam Radiation Therapie
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HDR-BT:	High-Dose-Rate-Brachytherapie
HIFU:	High Intensity Focused Ultrasound
HT:	Hormontherapie
IIEF-5:	International Index of Erectile Function
iPSA:	Initialer Wert des prostataspezifischen Antigens
IPSS:	International Prostate Symptom Score
LDR-BT:	Low-Dose-Rate-Brachytherapie
MRT:	Magnetresonanztherapie
PCa:	Prostatakarzinom
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PRBOW:	Darmsymptome (QLQ-PR25)
PRSFU:	Sexualfunktion (QLQ-PR25)
PRURI:	Symptome des Harntraktes (QLQ-PR25)
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA:	Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen
RP:	Radikale Prostatektomie
RT:	Radiotherapie
UICC:	Union Internationale Contre le Cancer
UKSH:	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO:	World Health Organisation

2 Einleitung

2.1 Einführung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist eine maligne Tumorerkrankung und geht vom Drüsengewebe der Prostata aus. Mit 63.710 Neuerkrankungen pro Jahr (Robert Koch Institut 2015) und einem Anteil von 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen (Leitlinienprogramm Onkologie 2016) ist das Prostatakarzinom die häufigste Tumorerkrankung bei Männern in Deutschland. Es stellt die dritthäufigste Todesursache bei Krebserkrankungen des Mannes dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren (Robert Koch Institut 2015). Während die Anzahl jährlich neu auftretender Prostatatumoren in den letzten Jahren stark angestiegen ist, hat sich die krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate erheblich verbessert und liegt zurzeit bei 93 Prozent. Dieser Umstand kann unter anderem auf eine frühere Diagnose zurückgeführt werden (Robert Koch Institut 2015). Aufgrund der demographischen Entwicklung und der häufigen und früheren Ermittlung des Tumormarkers PSA (Prostata-spezifisches Antigen) ist ein weiterer Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms zu erwarten, im Besonderen der frühen Stadien (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

2.2 Anatomie der Prostata

Die normale Prostata des Erwachsenen ist ein etwa kastaniengroßes Organ und enthält einen Teil der Harnröhre (Pars prostatica). Umgeben ist sie von einer fibrösen Kapsel. Sie liegt unterhalb der Harnblase und oberhalb des Diaphragma urogenitale. Nach vorne ist sie über die Ligamenta puboprostatica an der Symphyse befestigt. Man unterscheidet einen rechten und einen linken Prostatalappen. Dorsal treten die beiden Ductuli ejaculatorii der Samenblase in die Prostata ein und münden am Colliculus seminalis in die Harnröhre (Hautmann und Gschwend 2014 a).

McNeal teilt die Prostata in fünf Zonen: Eine periphere, eine zentrale, eine transitionale, eine anteriore und eine periurethrale Zone (McNeal 1988).

Eine benigne Prostatahyperplasie entsteht in der periurethralen oder in der transitionalen Zone, während sich maligne Entartungen meistens (ca. 90%) aus der peripheren Zone entwickeln (Hautmann und Gschwend 2014 b).

2.3 Diagnostik

Die diagnostischen Möglichkeiten beim Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms beziehungsweise zur Stadieneinteilung (Staging) bei bekanntem Malignom, umfassen die körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Ultraschall), Bestimmung des initialen PSA-Wertes (iPSA) und die feingewebliche Untersuchung von Stanzbiopsaten.

Das Prostatakarzinom verläuft im Frühstadium häufig symptomlos. Wegweisend sind ein auffälliger Befund in der digital-rektalen Untersuchung oder ein erhöhtes Serum-PSA. Bei Verdacht auf einen bösartigen Tumor wird eine zehn bis zwölf Stenzen umfassende Gewebeentnahme aus allen Regionen der Prostata unter sonographischer Sichtkontrolle empfohlen (Mottet et al. 2016).

Aus der histologischen Untersuchung ergibt sich der Differenzierungsgrad des Tumors (Grading), welcher bevorzugt nach dem Gleason Score eingeteilt wird (Humphrey 2004), die Lokalisation und der prozentuale Tumoranteil in der jeweiligen Stanze.

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist insbesondere bei potentiell kurativer Behandlung von Bedeutung. Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind zum Nachweis dieser aufgrund einer geringen Sensitivität von weniger als 40% nur bedingt einsetzbar und sollten für Patienten mit Hochrisikoprofil vorbehalten werden. Hier stellt die operative Lymphknotendissektion das verlässlichste Verfahren dar (Mottet et al. 2016).

Zur Detektion von Skelettmetastasen findet die Knochenszintigraphie die breiteste Anwendung. Ihre Spezifität ist allerdings relativ gering. In zweifelhaften Fällen stellen die ¹¹C- und ¹⁸F-cholin-PET beziehungsweise -CT oder ein Ganzkörper-MRT weitere Optionen dar (Mottet et al. 2016). Die PSMA PET (Prostata-Spezifisches-Membran-Antigen) eröffnet aktuell neue diagnostische Möglichkeiten durch ihre hohe Spezifität sowohl in der Diagnosestellung als auch zur Feststellung von Rezidiven (Gasch et al. 2017).

2.4 Risikoklassifikation

Die Risikoklassifikation erfolgt prätherapeutisch anhand des Stagings, des Gradings und des initialen PSA-Wertes und ist entscheidend für die Therapieplanung.

Das Staging erfolgt durch die TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Hierbei beschreibt „T“ die Tumorausdehnung im Organ oder

darüber hinaus, „N“ zeigt das Vorliegen von regionärem Lymphknotenbefall an und „M“ gibt Auskunft über das Vorliegen von Fernmetastasen (UICC 2015).

Der Gleason-Score gibt den Differenzierungsgrad des Tumors an.

Die Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (T1-2 N0 M0) bezüglich der Rezidiventwicklung erfolgt in drei Gruppen, welche maßgeblich die Therapieplanung beeinflussen (D’Amico et al. 1998, Mottet et al. 2015). Die durch die European Association of Urology modifizierte Klassifikation in Risikogruppen von D’Amico et al. ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Definition der Risikogruppen beim lokalisierten Prostatakarzinom.

Kriterien	Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	
PSA	< 10 ng/ml	10-20 ng/ml	> 20 ng/ml	jeder
TNM	und cT1 bis cT2a	oder cT2b	oder cT2c	cT3-4 oder cN+
GS	und GS < 7	oder GS 7	oder GS > 7	jeder
	Lokalisiert			Lokal fortgeschritten

(PSA = Prostataspezifisches Antigen, GS = Gleason-Score)

2.5 Therapie

Unter Berücksichtigung der prätherapeutischen Risikoklassifikation und des jeweiligen Behandlungswunsches des Patienten, kommen verschiedene Behandlungsoptionen als Mono- oder Kombinationstherapien in Frage. Der chirurgischen totalen Prostatektomie (RP) steht die Bestrahlungstherapie gegenüber. Die Bestrahlung der Prostata kann von außen als perkutane Strahlentherapie (EBRT) oder von innen als Brachytherapie (BT) erfolgen. Dabei wird die dauerhafte Implantation von Seeds (Low-Dose-Rate-Brachytherapie, LDR-BT) von der temporären Einführung von Strahlenquellen in den Tumor im sogenannten Afterloadingverfahren (High-Dose-Rate-Brachytherapie, HDR-BT) unterschieden.

Beide genannten brachytherapeutischen Verfahren können mit einer perkutanen Strahlentherapie und/oder Hormontherapie ergänzt werden, um die Rezidivrate des zu behandelnden Karzinoms zu senken (Potters et al. 1998, Lee et al. 2002, Pieters et al. 2009).

Die primäre alleinige Hormontherapie stellt beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom ohne kurativen Therapieansatz eine Behandlungsoption dar, weil sie die Länge des progressionsfreien Überlebens verlängern kann (Nair et al. 2002).

Da es sich insbesondere beim lokalisierten Prostatakarzinom um eine in der Regel langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne

therapeutische Intervention handelt (Lu-Yao und Yao 1997), ist die Abwägung von Nutzen und Risiken der Therapiestrategie von ganz besonderer Bedeutung.

So kann beim Low-Risk-Karzinom eine genaue Überwachung einschließlich Kontrollbiopsien erfolgen („Active Surveillance“) und erst bei Progredienz eine kurativ intendierte Behandlung eingeleitet werden (Welty et al. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

Bei Patienten mit eingeschränkter Lebenserwartung (mutmaßliche Lebenserwartung unter zehn Jahren) kann die Therapieform des „Watchful Waiting“, welche einen palliativen Therapiebeginn erst bei symptomatischer Progression vorsieht, erwogen werden (Parker 2005, Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

Als weitere Behandlungsoptionen sind außerdem die Kryotherapie sowie der High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) zu nennen. Diese Therapieformen sind experimenteller Natur, da kontrollierte vergleichende Studien sowie Langzeitstudien fehlen. Die alleinige Hyperthermie soll als Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nicht erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2016).

Die Brachytherapie stellt eine effektive Methode zur Behandlung des Prostatakarzinoms dar. Während die LDR-BT Anwendung bei Low-Risk-Tumoren findet, kann die kombinierte EBRT und HDR-BT erfolgreich bei Intermediate- und High-Risk-Tumoren eingesetzt werden und zeigt verglichen mit der radikalen Operation ein gleichwertiges biochemisch rezidivfreies Outcome (Stübinger et al. 2008).

Mögliche Nebenwirkungen der Therapie sind durch die anatomische Lage der Prostata in unmittelbarer Nähe zu den Sexualorganen, Harn- und Darmtrakt gekennzeichnet. Insbesondere können sexuelle Funktionsstörungen und Reizungen von Darm und Blase bis hin zur Inkontinenz auftreten und als Folge die Lebensqualität der Patienten empfindlich beeinträchtigen (Sanda et al. 2008).

2.6 Lebensqualität

Der Begriff der Lebensqualität hat die Intention den Grad des Wohlbefindens eines Menschen zu beschreiben.

Die World Health Organisation (WHO) definiert die Lebensqualität als die “subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“.

In der Medizin und im Besonderen in der Onkologie ist die Erfassung der Lebensqualität ein wichtiges Instrument, da grundsätzlich die Gefahr besteht, dass der therapeutische Schaden den potentiellen Nutzen einer Therapie übersteigt. Das heißt, eine ärztliche Therapie sollte nicht nur anhand ihrer möglicherweise lebensverlängernden Aspekte, sondern auch mit der damit einhergehenden Veränderung der Lebensqualität betrachtet werden. In der Medizin bzw. in der Onkologie wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach der Definition der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) erfasst.

2.7 Fragestellung

Wie vorhergehend dargestellt, bieten sich für die Behandlung des Prostatakarzinoms unterschiedliche therapeutische Strategien an. Die verbreitetsten Therapiemethoden sind die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die Brachytherapie. Jede dieser Methoden kann eine krebsspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von über 80% erreichen (de Angelis et al. 2014), sodass bei der Beratung des Patienten über die möglichen Behandlungsoptionen auch das Aufzeigen von möglichen Risiken und Nebenwirkungen besonders der sensiblen Themen wie sexueller Dysfunktion, Harn- und Stuhlinkontinenz zunehmend Bedeutung gewinnt. Zur Erfassung dieser und weiterer Aspekte stehen reliable und validierte Instrumente zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war es, am eigenen Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Kiel (UKSH Kiel), Einflüsse der kombinierten Brachy- und perkutanen Strahlentherapie sowie einer neoadjuvanten Hormontherapie auf die Lebensqualität, Obstruktionssymptomatik und die sexuelle Gesundheit zu untersuchen und darzustellen. Des Weiteren ist die Akuttoxizität im Verlauf der Behandlung bestimmt worden, um die allgemeine Verträglichkeit der kombinierten Therapie zu ermitteln.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

Die prospektive Studie „Lebensqualität, sexuelle Funktion und Akuttoxizität bei der kombinierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms“ wurde an der Klinik für Radioonkologie des UKSH in Kiel durchgeführt.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nach mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung und Einwilligung der Patienten. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 21.11.2007 bis zum 16.03.2009.

Den Patienten wurden vor Therapiebeginn mehrere Fragebögen ausgehändigt und soziodemographische Daten abgefragt. Nachfolgend wurde wöchentlich die Akuttoxizität erhoben, welche auch eine klinische Untersuchung beinhaltete. Bei Therapieende sowie sechs Wochen später wurden erneut die Fragebögen ausgehändigt und die Akuttoxizität ermittelt. Tabelle 2 veranschaulicht das praktische Vorgehen der Datenerhebung.

Tabelle 2: Ablauf der Datenerhebung.

Zeitpunkt	Vor Therapiebeginn (t0)	W 1 (t1)	W 2 (t2)	W 3 (t3)	W 4 (t4)	W 5 Therapieende (t5)	Nachschau 6 W nach Therapieende (t6)
Patienteninformationsblatt	X						
Einwilligungserklärung	X						
Soziodemographisches Datenblatt	X						
Medizinische Basisdaten	X						
Allgemeine Lebensqualität EORTC QLQ-C30	X					X	X
Prostata-spezifische Lebensqualität EORTC QLQ-PR25	X					X	X
IIEF-5	X					X	X
IPSS	X					X	X
Akuttoxizität (CTCAE)	X	X	X	X	X	X	X

(W = Woche, IIEF-5 = International Index of Erectile Function, IPSS = International Prostate Symptom Score, CTCAE = Common Terminology Criteria of Adverse Events)

3.2 Patientenkollektiv

Die Untersuchungsgruppe setzte sich aus insgesamt 71 Patienten zusammen, welche alle wegen eines Prostatakarzinoms im UKSH Kiel in Behandlung waren. Davon wurden 55 Patienten mit einer kombinierten HDR-BT und EBRT behandelt und 16 Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium ausschließlich mit einer EBRT behandelt.

Die 16 monotherapeutisch behandelten Patienten sowie ein Patient mit Tumorrezidiv wurden von der Auswertung der Studie ausgeschlossen. Damit gingen 54 Patienten in die Analyse ein.

Tabelle 3 zeigt die Zusammensetzung der Behandlungsgruppe unter Angabe des Alters, des iPSA und des Prostatavolumens vor der Radiotherapie (RT) im Gesamtkollektiv sowie unterteilt in Patienten ohne vorherige Hormontherapie und Patienten mit bereits erfolgter Hormontherapie.

Tabelle 3: Patientencharakteristika vor Therapiebeginn (t0).

Behandlungsgruppe	Gesamt	Ohne HT	Mit HT
Anzahl (n)	54	34 (63%)	20 (37%)
Alter MW ± SD	69,5 ± 6,3	69,8 ± 5,9	69,1 ± 7,0
iPSA (ng/ml) MW ± SD	19,8 ± 22,4	13,6 ± 12,8	30,1 ± 30,3
Prostatavolumen vor RT (ml) MW ± SD	34,2 ± 10,8	35,1 ± 11,2	32,6 ± 10,4

(SD = Standardabweichung, iPSA = initialer PSA-Wert, MW = Mittelwert, RT = Radiotherapie, HT = Hormontherapie)

Die folgenden Tabellen 4-6 zeigen die Verteilung der Patienten nach Tumorstadium, Gleason-Score und Risikogruppe. Auch hier wurde unterschieden, ob bereits eine neoadjuvante Hormontherapie erfolgt war. Bei zwei Patienten ließ sich keine Risikogruppeneinteilung vornehmen, da relevante Daten fehlten.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten nach Tumorstadium.

Tumorstadium	cT1	cT2a	cT2b	cT2c	cT3	Gesamt
Ohne HT	2	6	8	9	8	33
Mit HT	1	3	3	5	8	20
Gesamt	3 (6%)	9 (17%)	11 (21%)	14 (26%)	16 (30%)	53

(HT = Hormontherapie)

Tabelle 5: Einteilung der Patienten nach Gleason-Score.

Gleason-Score	2-4	5-6	7	8-10	Gesamt
Ohne HT	0	17	10	5	32
Mit HT	1	11	7	1	20
Gesamt	1 (2%)	28 (53%)	17 (33%)	6 (12%)	52

(HT = Hormontherapie)

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach Risikogruppen.

Risikogruppe	unbekannt	Low-Risk	Intermediate-Risk	High-Risk	Gesamt
Ohne HT	2	4	14	14	34
Mit HT	0	0	7	13	20
Gesamt	2 (4%)	4 (7%)	21 (39%)	27 (50%)	54

(HT = Hormontherapie)

3.3 Bestrahlungstechnik

3.3.1 Perkutane Strahlentherapie

Die Patienten wurden über fünf aufeinanderfolgende Wochen einmal täglich an fünf Tagen der Woche mit 2 Gray bestrahlt und erhielten somit insgesamt 25 Fraktionen mit einer Gesamtdosis von 50 Gray für das Becken. Durch Modulation der Bestrahlungsintensität mit individuell angepassten Kompensatoren wurde die lokale Dosis für die Prostata auf 40 Gray limitiert. Die Bestrahlung erfolgte CT-gestützt in der 4-Felder-Box-Technik mit dem 15 MV-Photonenstrahl eines Linearbeschleunigers.

3.3.2 High-Dose-Rate-Brachytherapie

Bei der HDR-BT wird radioaktives Iridium ultraschallgesteuert über den Damm (Perineum) temporär in die Prostata eingebracht. Dieses Verfahren wird als Afterloading-Behandlung bezeichnet.

Zweimal im Abstand von zwei Wochen wurden den Patienten temporäre Afterloadingsonden implantiert. Um die Bestrahlungsdauer zu verkürzen wurde die HDR-BT mit in den Verlauf der perkutanen Strahlentherapie integriert. Je Sitzung wurden 15 Gray appliziert, sodass durch kombinierte Therapie eine kumulative Gesamtdosis von 70 Gray erreicht wurde.

3.4 Messinstrumente

Vor Verwendung der im Anhang aufgeführten Fragebögen zur Erfassung der Daten der prospektiven Studie, wurde die Erlaubnis des EORTC Data Center in Brüssel eingeholt.

3.4.1 EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)

Der EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core 30) stellt derzeit das Standardinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Karzinompatienten in Europa dar und liegt aktuell in 81 Sprachen vor (EORTC group for research into Quality of Life a und Aaronson et al. 1993). Er ist speziell für onkologische Patienten entwickelt worden und ist für alle Tumorentitäten gültig (Rübben 2007). Der Fragebogen besteht aus einem Kernfragebogen mit 30 Fragen und kann durch weitere tumorspezifische Module ergänzt werden.

Zur Beantwortung der ersten 28 Fragen stehen vier Kategorien zur Auswahl: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“. Die letzten zwei Fragen können mithilfe einer linearen Analogskala beantwortet werden, welche von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht.

Der QLQ-C30 enthält neun Multi-Item-Skalen, eine Lebensqualitätsskala sowie sechs Single-Item-Skalen. Die Multi-Item-Skalen setzen sich aus fünf Funktionsskalen, drei symptomorientierten Skalen sowie einer globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala mit jeweils einer unterschiedlichen Anzahl von Fragen zusammen. Die Ergebnisse werden in einer Skala von 0 bis 100 notiert, wobei hohe Werte in den Gesundheits-/Lebensqualitätsskalen und Funktionsskalen als positiv zu bewerten sind, während hohe Werte in den Symptomskalen negativ erscheinen (Fayers et al. 2001).

Die Berechnung der Rohwerte erfolgt nach dem Scoring Manual (Fayers et al. 2001) wie folgt:

$$\text{Raw Score (RS):} \quad RS = \frac{(I_1 + I_2 + \dots + I_n)}{n}$$

Anschließend wird der Rohwert durch eine lineare Transformation standardisiert, sodass Werte von 0 bis 100 vorliegen. Diese erfolgt je nach vorliegender Skala mit folgenden Formeln:

$$\text{Funktionsskalen:} \quad S = \left\{ 1 - \frac{(RS-1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

$$\text{Symptomskalen:} \quad S = \{(RS - 1)/\text{range}\} \times 100$$

$$\text{Lebensqualitätsskalen:} \quad S = \{(RS - 1)/\text{range}\} \times 100$$

Sollten weniger als die Hälfte der Fragen eines Unterpunktes beantwortet worden sein, wird kein Subscore berechnet. Sind mindestens die Hälfte der Fragen eines Subscores beantwortet, werden die fehlenden Fragen vernachlässigt.

Die folgende Tabelle 7 zeigt den Aufbau des Fragebogens.

Tabelle 7: Aufbau des Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Allgemeine Lebensqualität	
Allgemeine Lebensqualität (QL)	Items 29 - 30
Funktionskalen	
Körperliches Befinden (PF)	Items 1 - 5
Rollenfunktion (RF)	Items 6 - 7
Emotionales Befinden (EF)	Items 21 - 24
Kognitives Befinden (CF)	Items 20, 25
Soziales Befinden (SF)	Items 26 - 27
Symptomskalen	
Müdigkeit (FA)	Items 10, 12, 18
Übelkeit/Erbrechen (NV)	Items 14, 15
Schmerzen (PA)	Items 9, 19
Atemnot (DY)	Item 8
Schlaflosigkeit (SL)	Item 11
Appetitlosigkeit (AP)	Item 13
Verstopfung (CO)	Item 16
Durchfall (DI)	Item 17
Finanzielle Probleme (FI)	Item 28

3.4.2 EORTC QLQ-PR25

Der EORTC QLQ-PR25 (Quality of Life Questionnaire Prostate cancer module) ist ein spezifischer Fragebogen zur Lebensqualität für Patienten mit Prostatakarzinom. Die Validierung ist abgeschlossen. Der Fragebogen beinhaltet 25 Fragen, welche ebenfalls in vier Kategorien („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“, „sehr“) mit Punktwerten zwischen 1 und 4 beantwortet werden können. Der EORTC QLQ-PR25 enthält zwei Funktionskalen („sexuelle Aktivität“, „Sexualfunktion“) sowie vier Symptomskalen („Symptome des Harntraktes“, „Darmsymptome“, „hormonbehandlungsbezogene Symptome“, „Inkontinenzhilfe“). Die Auswertung der Scores erfolgt wie beim QLQ-C30 durch lineare Transformation der Ergebnisse in einen Score zwischen 0 und 100. Ein hoher Punktwert in den Symptomskalen spricht für ausgeprägte Beschwerden (EORTC group for research into Quality of Life b).

Die Items 22 bis 25 können nur von sexuell aktiven Patienten beantwortet werden.

Den Items 23 bis 25 muss vor der Berechnung ein inverser Zahlenwert zugewiesen werden:

$$I_{neu} = |I_{alt} - 5| = 5 - I_{alt}$$

Die folgende Tabelle 8 zeigt den Aufbau des Fragebogens.

Tabelle 8: Aufbau des Prostatamoduls EORTC QLQ-PR25.

Funktionskalen	
Sexuelle Aktivität (PRSAC)	Items 20, 21
Sexualfunktion (PRSFU)	Items 22 - 25
Symptomskalen	
Symptome des Harntraktes (PRURI)	Items 1 - 7, 9
Darmsymptome (PRBOW)	Items 10 - 13
hormonbehandlungsbezogene Symptome (PRHTR)	Items 14 - 19
Inkontinenzhilfe (PRAID)	Item 8

3.4.3 Cronbach's alpha Koeffizient

Um die Reliabilität der Skalen zu prüfen, sollte der Cronbach's alpha Koeffizient berechnet werden, welcher die interne Konsistenz eines Testverfahrens beschreibt. Die interne Konsistenz stellt ein Maß für die populationsabhängige Verlässlichkeit, bei einer Wiederholung der Untersuchung das gleiche Ergebnis zu erlangen, dar. Der Cronbach's alpha Koeffizient kann Werte zwischen minus unendlich und 1 annehmen und sollte für Gruppenvergleiche größer als 0,7 sein (EORTC group for research into Quality of Life b). Werte kleiner als 0,5 gelten als inakzeptabel (George et al. 2002).

3.4.4 Internationaler Prostata-Symptom Score (IPSS)

Der IPSS ist ein von der American Urological Association entwickelter, acht Fragen beinhaltender Fragebogen, der hauptsächlich zur Unterstützung der Diagnosefindung, Verlaufsbeobachtung und Therapieplanung der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt wird. Er umfasst sieben Fragen zu Symptomen (Frage 1-7) und eine Frage zur Lebensqualität bezüglich des Miktionsverhaltens (Frage 8).

Für die Fragen 1 bis 7 werden jeweils 0 bis 5 Punkte vergeben. Dabei entsprechen 0 Punkte der Antwort „Niemals“ und 5 Punkte der Antwort „Fast immer“. Aus der Addition

der Punkte resultiert der IPSS. In Abhängigkeit von der Punktzahl ergeben sich folgende Kategorien zur Einteilung der Symptomatik:

- 0 - 7 Gesamtpunkte: Leichtgradig symptomatisch („Mild“)
- 8 - 19 Gesamtpunkte: Mittel- bis mäßiggradig symptomatisch („Mittel“)
- 20 - 35 Gesamtpunkte: Hochgradig symptomatisch („Schwer“) (Barry 1992)

Der Lebensqualitätsindex L ergibt sich aus einer abschließenden Frage und kann von 0 („Ausgezeichnet“) bis 6 („Sehr schlecht“) angegeben werden.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Gruppen „Zufrieden“ und „Überwiegend zufrieden“ sowie die Gruppen „Überwiegend unzufrieden“ und „Unglücklich“ zu jeweils einer Gruppe zusammengefasst und die Gesamtgruppenanzahl somit von sieben auf fünf reduziert.

3.4.5 International Index of Erectile Function (IIEF-5)

Der IIEF-5 ist ein Fragebogen zur sexuellen Gesundheit des Mannes. Er enthält fünf Fragen und wurde aus dem 15 Fragen umfassenden IIEF entwickelt, um unter Beibehaltung der hohen Sensitivität und Spezifität ein einfacheres, kürzeres und verständlicheres Werkzeug für die Erfassung der sexuellen Gesundheit beim Mann zu erhalten (Rosen et al. 1999). Die Fragen beziehen sich auf die letzten sechs Monate und sind mit fünf beziehungsweise sechs Antwortmöglichkeiten zu bewerten, welchen die Punktzahlen 0 bis 5 zugeordnet sind. Aus der Summe der einzelnen Punktwerte ergibt sich die Zuordnung in eine von fünf Gruppen. Höhere Werte korrespondieren mit einer besseren Funktion.

- 22 - 25 Gesamtpunkte: Keine erektile Dysfunktion
- 17 - 21 Gesamtpunkte: Milde erektile Dysfunktion
- 12 - 16 Gesamtpunkte: Milde bis moderate erektile Dysfunktion
- 8 - 11 Gesamtpunkte: Moderate erektile Dysfunktion
- Unter 8 Gesamtpunkte: Schwere erektile Dysfunktion

Zur verbesserten Übersicht erfolgte in unsere Studie eine Aggregation in folgende Gruppen:

- 22 - 25 Gesamtpunkte: Keine erektile Dysfunktion
- 12 - 21 Gesamtpunkte: Milde bis moderate erektile Dysfunktion
- 1 - 11 Gesamtpunkte: Moderate bis schwere erektile Dysfunktion

3.4.6 Common Terminology Criteria of Adverse Events (Version 3.0)

Bei den CTCAE handelt es sich um eine systematische Einteilung von unerwünschten Ereignissen während oder nach einer Chemo- und/oder Radiotherapie.

Diese Klassifikation erweitert die Common Toxicity Criteria (CTC) welche im Jahre 1988 im Rahmen einer Konsensuskonferenz mehrerer onkologischer Fachgesellschaften und kooperierender Studiengruppen entwickelt worden war.

CTCAE-Kriterien dokumentieren unerwünschte Ereignisse (AE, „adverse events“). Zur Einteilung des Schweregrades liegt jedem Ereignis eine Skala zugrunde. Die Gradeinteilung variiert von zwei bis zu fünf Graden.

Für die Erfassung der Akuttoxizität der kombinierten Brachy- und Teletherapie dieser Studie wurden 22 Skalen aus verschiedenen Gruppen der CTCAE Version 3.0 ausgewählt. Diese Auswahl ist in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Seit 2009 gibt es eine aktualisierte Version 4.0 (aktuell 4.03) der CTCAE, welche uns zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht zur Verfügung stand.

Tabelle 9: Erfassung der Akuttoxizität mit ausgewählten Elementen der Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (National Cancer Institute, 2006).

Kategorie	Unerwünschtes Ereignis (AE)	Grad
Gastrointestinal	Übelkeit (Nausea)	1 bis 5
	Erbrechen (Vomiting)	
	Durchfall (Diarrhea)	
	Proktitis (Proctitis)	
	Obstipation (Constipation)	
	Stuhlinkontinenz (Incontinence, anal)	
	Appetitlosigkeit (Anorexia)	
Urogenital	Blaseninkontinenz (Incontinence, urinary)	1 bis 4
	Harnverhalt (Urinary retention)	1 bis 5
	Pollakisurie (Urinary frequency)	1 bis 3
	Blasenkrämpfe (Bladder spasms)	1 bis 4
	Zystitis (Cystitis)	1 bis 5

Fortsetzung von Tabelle 9.

Kategorie	Unerwünschtes Ereignis (AE)	Grad
Haut	Hyperpigmentierung (Hyperpigmentation)	1 bis 2
	Juckreiz (Pruritus)	1 bis 3
	Dermatitis (Dermatitis)	1 bis 5
	Induration (Induration)	1 bis 3
	Hitzewallungen (Flushing)	1 bis 2
Konstitutionelle Symptome	Gewichtsabnahme (Weight loss)	1 bis 3
	Schwitzen (Sweating)	1 bis 2
	Schüttelfrost (Rigors/Chills)	1 bis 3
Schmerzen	Schmerz – Prostata (Pain – Prostate)	1 bis 4
	Muskelschmerz (Pain – Muscle)	

3.4.7 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (Karnofsky 1948) ist ein in der Onkologie gebräuchliches Instrument zur Erfassung der Leistungsfähigkeit und des allgemeinen Wohlbefindens eines Patienten. In 10-Punkt-Schritten reicht die Skala von 100 Prozent (Normalzustand) bis 0 Prozent (Tod).

Der Index wird benutzt, um den Allgemeinzustand unter Therapie zu verfolgen, aber auch um die Krankheitsprognose abzuschätzen und daraus folgend ein Therapieziel zu formulieren.

Die folgende Tabelle 10 zeigt die genaue Einteilung des Karnofsky-Index.

Tabelle 10: Karnofsky-Index.

Score	Bedeutung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.

Fortsetzung von Tabelle 10.

Score	Bedeutung
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	Tod.

3.5 Statistische Methoden

Quantitative Größen wurden anhand von Mittelwerten beschreibend dargestellt. Dies gilt für die Parameter, die das Kollektiv beschreiben wie auch für die prostatakarzinomspezifischen Größen und Lebensqualitätsparameter zu den drei Untersuchungszeitpunkten.

Zu ordinal und nominal skalierten Größen, wie insbesondere der IPSS, IIEF-5 und die Behandlungsart oder Größen zur Akuttoxizität und der Indikation, wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Je zwei Größen dieser Skalierung wurden in Kontingenztafeln gegenübergestellt, sodass mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. bei ordinalem Skalenniveau mit dem Chi-Quadrat-Test auf linearen Trend geprüft werden konnte, ob eine Abhängigkeit bestand. Bei zu kleinen erwarteten Häufigkeiten wurde alternativ der exakte Test nach Fisher eingesetzt.

Es wurde zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt - die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter.

Die longitudinale Analyse wurde zunächst global mit dem Friedmann-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$) über alle drei Zeitpunkte berechnet, anschließend erfolgten Paarvergleiche mit dem Wilcoxon-Test (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

In QLQ-C30 und QLQ-PR25 erfolgte eine Bestimmung des Crohnbach's alpha Koeffizienten. Außerdem wurde für QLQ-C30, QLQ-PR25 und IIEF-5 mittels Mann-Whitney-U-Test die Abhängigkeit von Patienten mit Hormon- und ohne Hormontherapie berechnet.

Die grafische Darstellung erfolgte in Balken- und Liniendiagrammen. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt. Die Darstellung der Diagramme erfolgte mit Microsoft Excel 2016.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenanzahl und Rücklaufquote der Fragebögen

Tabelle 11 zeigt die Anzahl von Patienten die zu den jeweiligen Zeitpunkten untersucht wurden bzw. deren Fragebögen vollständig ausgefüllt vorlagen. Die Patientenanzahl nimmt im Zeitverlauf ab und reicht von n=53 bis zu n=8. Es traten während des Beobachtungszeitraumes keine Todesfälle auf.

Tabelle 21: Darstellung der Patientenzahlen zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten.

Fragebogen	t0	t1	t2	t3	t4	t5	t6
EORTC QLQ-C30	49-50					36-37	33
EORTC QLQ-PR25 ohne PRSFU	47-50					36-37	33
QLQ-PR25 PRSFU	14					8	11
IIEF-5	50					46	41
IPSS	53					41	36
LQ	46					40	33
Akuttoxizität (CTCAE)	51-52	51-52	50	48	50	49-50	36

(PRSFU = Sexualefunktion, LQ = Lebensqualitätsindex)

4.2 EORTC QLQ-C30

4.2.1 Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30

In den meisten Skalen zeigten sich zufriedenstellende Reliabilitätskoeffizienten größer als 0,7. In den Skalen „Kognitives und Soziales Befinden“ sowie „Übelkeit/Erbrechen“ lagen zum Teil Werte von kleiner als 0,7 vor.

Die Skalen „Atemnot“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitlosigkeit“, „Verstopfung“, „Durchfall“, „Finanzielle Probleme“ enthalten jeweils nur ein Item, daher erfolgte hier keine Reliabilitätsanalyse.

Die Tabellen 12 bis 14 zeigen die Cronbach's alpha Koeffizienten zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten t0, t5 und t6.

Tabelle 12: Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30 zum Zeitpunkt t0. Werte < 0,7 sind fett gedruckt.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's alpha
Allgemeine Lebensqualität (QL)	49	2	0,95
Körperliches Befinden (PF)	50	5	0,84
Rollenfunktion (RF)	50	2	0,91
Emotionales Befinden (EF)	50	4	0,86
Kognitives Befinden (CF)	49	2	0,56
Soziales Befinden (SF)	50	2	0,65
Müdigkeit (FA)	49	3	0,85
Übelkeit/Erbrechen (NV)	50	2	0,00
Schmerzen (PA)	50	2	0,88

Tabelle 13: Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30 zum Zeitpunkt t5. Werte < 0,7 sind fett gedruckt.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's alpha
Allgemeine Lebensqualität (QL)	37	2	0,94
Körperliches Befinden (PF)	37	5	0,79
Rollenfunktion (RF)	37	2	0,89
Emotionales Befinden (EF)	37	4	0,85
Kognitives Befinden (CF)	37	2	0,70
Soziales Befinden (SF)	37	2	0,88
Müdigkeit (FA)	37	3	0,81
Übelkeit/Erbrechen (NV)	37	2	0,00
Schmerzen (PA)	37	2	0,90

Tabelle 14: Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30 zum Zeitpunkt t6. Werte < 0,7 sind fett gedruckt.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's Alpha
Allgemeine Lebensqualität (QL)	33	2	0,89
Körperliches Befinden (PF)	33	5	0,76
Rollenfunktion (RF)	33	2	0,90
Emotionales Befinden (EF)	33	4	0,89

Fortsetzung von Tabelle 14.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's Alpha
Kognitives Befinden (CF)	33	2	0,23
Soziales Befinden (SF)	33	2	0,85
Müdigkeit (FA)	33	3	0,81
Übelkeit/Erbrechen (NV)	33	2	0,00
Schmerzen (PA)	33	2	0,85

4.2.2 Longitudinale Analyse des QLQ-C30

Die longitudinale Analyse stellt die Scores des Gesamtkollektivs zu den drei Erhebungszeitpunkten gegenüber. Es zeigte sich eine Abnahme der mittleren Scores von Therapiebeginn zu Behandlungsende mit einem anschließenden Wiederanstieg in der Nachschau in der Allgemeinen Lebensqualität und in den Funktionsskalen. Bei den Symptomskalen verhielt es sich genau andersherum. In vielen Skalen zeigte sich dieser Effekt hochsignifikant. Nur bei der Skala „Atemnot“ kam es zu einer leichten aber kontinuierlichen Zunahme der mittleren Scores über die drei Zeitpunkte.

4.2.2.1 Allgemeine Lebensqualität (QL) des QLQ-C30

Zunächst ließ sich bei der Auswertung über alle drei Zeitpunkte ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) der Scores feststellen. Die „Allgemeine Lebensqualität“ (QL) war bei Behandlungsende (t5) signifikant gegenüber des Ausgangswertes (t0) reduziert und stieg in der Nachschau (t6) wieder signifikant an, um etwa den Wert vor Therapie (t0) zu erreichen (p jeweils $< 0,001$). Die Zeitpunkte t0 und t6 unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,657$). Die mittleren Scores können Abbildung 1 entnommen werden.

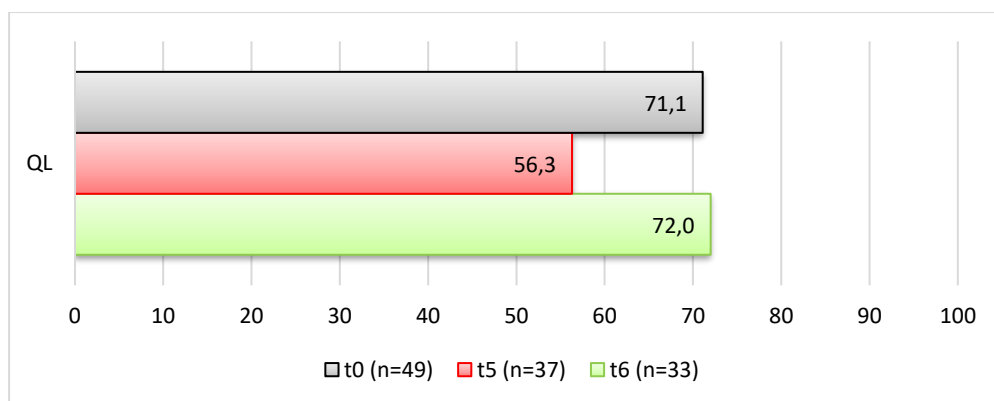


Abb. 1: Darstellung der mittleren Scores der „Allgemeinen Lebensqualität“ (QL) des QLQ-C30 zu den Zeitpunkten t0, t5 und t6.

4.2.2.2 Funktionalskalen des QLQ-C30

In der globalen Auswertung über alle drei Erhebungszeitpunkte ließ sich bei allen Funktionalskalen bis auf die Skala „Soziales Befinden“ ein signifikanter Effekt ($p < 0,05$) feststellen. In dieser lag p bei 0,063 und es erfolgte keine weitere Berechnung.

In den Funktionalskalen zeigte sich ebenso eine Abnahme der mittleren Scores bei Behandlungsende (t_5) mit Wiederanstieg etwas über die Ausgangswerte (t_0) in der Nachschau (t_6). Dieser Effekt war für die Skalen „Rollenfunktion“, „Emotionales Befinden“ und „Kognitives Befinden“ signifikant ($p < 0,05$). Für die Skala „Körperliches Befinden“ war nur Zeitpunkt t_6 gegenüber t_5 mit $p = 0,010$ signifikant.

Die Scores zu den Zeitpunkten t_6 und t_0 unterschieden sich in keiner der Gruppen signifikant. Die mittleren Scores zu den drei Zeitpunkten (t_0 , t_5 , t_6) können Abbildung 2 entnommen werden.

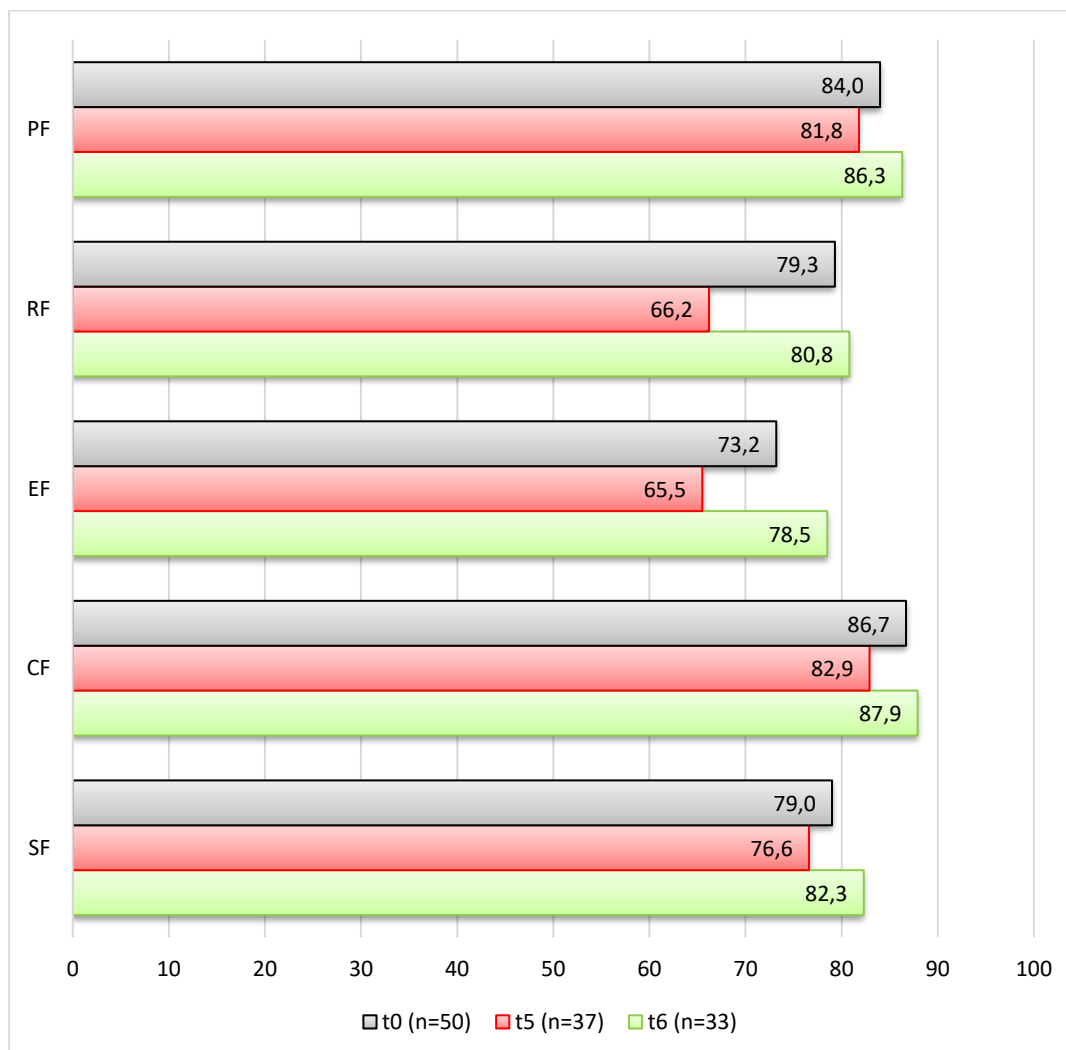


Abb. 2: Darstellung der mittleren Scores der Funktionalskalen des QLQ-C30 zu den Zeitpunkten t_0 , t_5 und t_6 . (PF = Körperliches Befinden, RF = Rollenfunktion, EF = emotionales Befinden, CF = Kognitives Befinden, SF = Soziales Befinden)

4.2.2.3 Symptomskalen des QLQ-C30

Die Gruppe der Symptomskalen beinhaltet die meisten Skalen und wurde deshalb zur besseren Übersicht in Single-Item- und Multi-Item-Skalen unterteilt.

4.2.2.3.1 Multi-Item-Symptomskalen

Die globale Auswertung über die drei Zeitpunkte t0, t5 und t6 zeigte bei den Multi-Item-Symptomskalen signifikante Unterschiede für die Skalen „Müdigkeit“ ($p < 0,001$) und „Schmerzen“ ($p = 0,011$). Für die Skala „Übelkeit/Erbrechen“ war kein signifikanter Effekt im zeitlichen Verlauf nachweisbar ($p = 0,867$) und es erfolgte keine weitere Berechnung.

Die mittleren Scores und damit die Ausprägung der Symptome war bei Behandlungsende (t5) erhöht und fiel in der Nachschau (t6) wieder ab. Dieser Effekt war signifikant für die Skala „Müdigkeit“ für die Zeitpunkte t0 und t6 gegenüber t5 ($p = 0,003$ und $p = 0,014$) und für die Skala „Schmerzen“ für Zeitpunkt t6 gegenüber t5 ($p = 0,021$). Die mittleren Scores können Abbildung 3 entnommen werden.

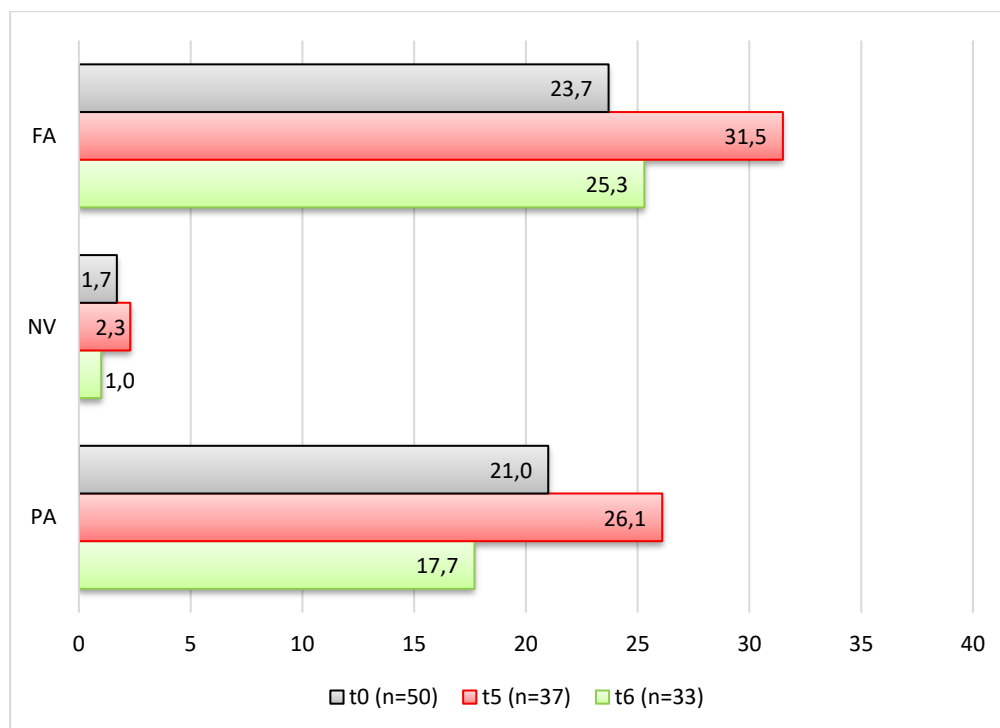


Abb. 3: Darstellung der mittleren Scores der Multi-Item-Symptomskalen des QLQ-C30 zu den Zeitpunkten t0, t5 und t6. (FA = Müdigkeit, NV = Übelkeit/Erbrechen, PA = Schmerzen)

4.2.2.3.2 Single-Item-Symptomskalen

Signifikante Unterschiede bestanden in der globalen Auswertung in den Skalen „Appetitlosigkeit“ ($p = 0,004$), „Durchfall“ ($p < 0,001$) und „Finanzielle Probleme“ ($p = 0,030$), sodass hier Paarvergleiche vorgenommen wurden.

Abgesehen vom mittleren Score der Skala „Atemnot“, welcher kontinuierlich leicht über die drei Zeitpunkte zunahm, lagen auch bei den Single-Item-Skalen die höchsten mittleren Scores zu Zeitpunkt t5 vor. Für „Appetitlosigkeit“ zeigte sich ein signifikanter Effekt nur im Paarvergleich von t5 und t0 ($p=0,021$). Für die Skala „Durchfall“ war ein hochsignifikanter Effekt in den Paarvergleichen von t5 und t0 sowie t6 und t5 festzustellen ($p<0,001$).

In der Skala „finanzielle Probleme“ fanden sich signifikante Unterschiede in den Paarvergleichen zwischen t6 und t0 ($p=0,046$) sowie t6 und t5 ($p=0,025$).



Abb. 4: Darstellung der mittleren Scores der Single-Item-Symptomskalen des QLQ-C30 zu den Zeitpunkten t0, t5 und t6. (DY = Atemnot, SL = Schlaflosigkeit, AP = Appetitlosigkeit, CO = Verstopfung, DI = Durchfall, FI = Finanzielle Probleme)

4.2.3 Vergleich der Hormontherapiegruppe mit der Nicht-Hormontherapiegruppe bezüglich des QLQ-C30

Zu den Zeitpunkten t0 und t5 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im QLQ-C30 zwischen der Gruppe der bereits hormonell therapierten Patienten und der Patienten ohne hormonelle Vorbehandlung. Zu Zeitpunkt t6 bestand nur in der Skala „Körperliches Befinden“ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,016$).

4.3 EORTC QLQ-PR25

4.3.1 Reliabilitätsanalyse des QLQ-PR25

Die Tabellen 15 bis 17 zeigen die Reliabilitätskoeffizienten von QLQ-PR25 zu den drei Erhebungszeitpunkten t0, t5 und t6. Der Cronbach's alpha Koeffizient war kleiner als 0,7 in den Skalen „Sexualfunktion“ und „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ zu allen drei Zeitpunkten sowie in der Skala „Darmsymptome“ zu Zeitpunkt t0 und t6.

Die Skala „Inkontinenzhilfe“ enthält nur ein Item, daher erfolgte hier keine Reliabilitätsanalyse.

Tabelle 15: Reliabilitätsanalyse des QLQ-PR25 zum Zeitpunkt t0. Werte < 0,7 sind fett gedruckt.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's alpha
Sexuelle Aktivität (PRSAC)	47	2	0,75
Sexualfunktion (PRSFU)	14	4	0,39
Symptome des Harntraktes (PRURI)	48	8	0,88
Darmsymptome (PRBOW)	50	4	0,44
Hormonbehandlungsbezogene Symptome (PRHTR)	30	6	0,21

Tabelle 16: Reliabilitätsanalyse des QLQ-PR25 zum Zeitpunkt t5. Werte < 0,7 sind fett gedruckt.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's alpha
Sexuelle Aktivität (PRSAC)	35	2	0,74
Sexualfunktion (PRSFU)	8	4	0,39
Symptome des Harntraktes (PRURI)	37	8	0,91
Darmsymptome (PRBOW)	37	4	0,72
Hormonbehandlungsbezogene Symptome (PRHTR)	28	6	0,55

Tabelle 17: Reliabilitätsanalyse des QLQ-PR25 zum Zeitpunkt t6. Werte < 0,7 sind fett gedruckt.

Skalen	Anzahl der Patienten (n)	Anzahl der Items	Cronbach's alpha
Sexuelle Aktivität (PRSAC)	31	2	0,72
Sexualfunktion (PRSFU)	11	4	0,13
Symptome des Harntraktes (PRURI)	33	8	0,84
Darmsymptome (PRBOW)	33	4	0,55
Hormonbehandlungsbezogene Symptome (PRHTR)	25	6	0,34

4.3.2 Longitudinale Analyse des QLQ-PR25

Analog zum QLQ-C30 nahmen zu Therapieende (t5) in QLQ-PR25 die mittleren Scores der Funktionsskalen ab, während die mittleren Scores der Symptomskalen anstiegen. In der Nachschau (t6) wurde annähernd der mittlere Wert vor Therapiebeginn (t0) erreicht. Dieses galt nicht für die Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“, welche sich über den Zeitverlauf praktisch nicht veränderte sowie für die Skala „Sexualfunktion“. Der mittlere Score für die Skala „Sexualfunktion“ war mit 50 zu t5 größer als zu den anderen beiden Zeitpunkten (t0 und t6).

Die globale Auswertung für die Skalen „Sexuelle Aktivität“ und „Sexualfunktion“ ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Zeitpunkten ($p > 0,05$). Die Mittelwerte sind in Abbildung 5 dargestellt.

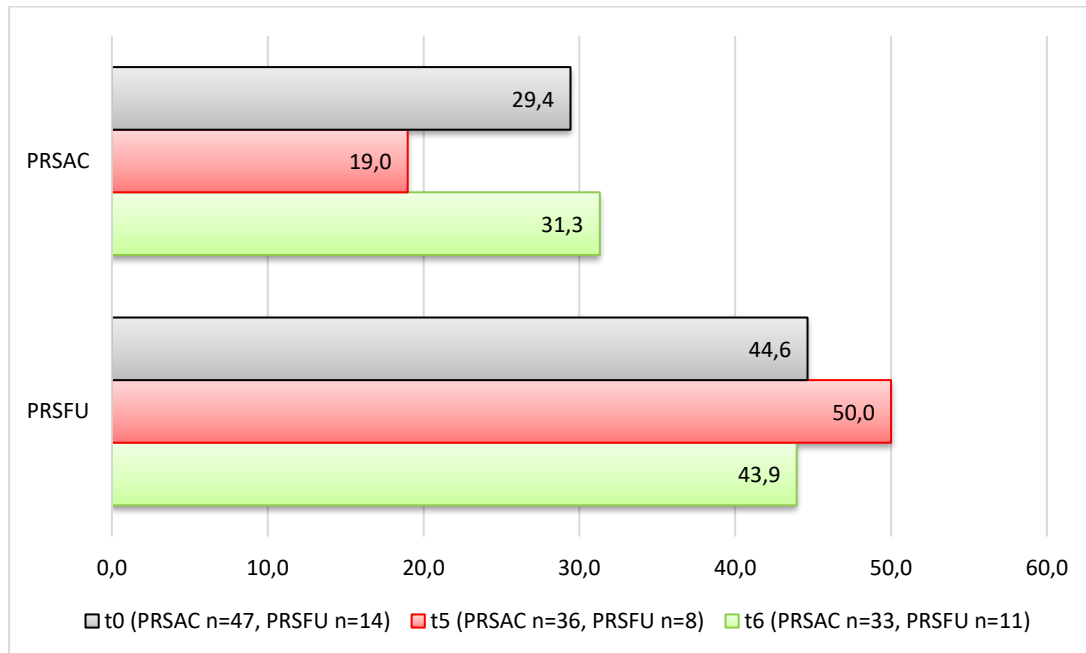


Abb. 5: Darstellung der mittleren Scores der Funktionalskalen des QLQ-PR25 zu den Zeitpunkten t0, t5 und t6. (PRSAC = sexuelle Aktivität, PRSFU = Sexualfunktion)

Abbildung 6 zeigt die mittleren Scores der Symptomskalen des QLQ-PR25. Frage Nummer 38 „Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?“ wurde zu den Zeitpunkten t0 und t5 je einmal und zu Zeitpunkt t6 dreimal beantwortet. Aufgrund der wenigen Daten erfolgte hier keine Auswertung.

In der Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied über die drei Zeitpunkte, während dieser in den Skalen „Symptome des Harntraktes“ und „Darmsymptome“ vorlag und Paarvergleiche erfolgten. In der Skala „Symptome des Harntraktes“ bestand ein hochsignifikanter Effekt zwischen den Zeitpunkten t0 und t5 sowie zwischen den Zeitpunkten t5 und t6 ($p < 0,001$). In der Skala „Darmsymptome“ zeigten sich zwischen den gleichen Zeiträumen (t0 vs. t5 und t5 vs. t6) ebenfalls signifikante Effekte ($p = 0,002$ und $p = 0,011$).

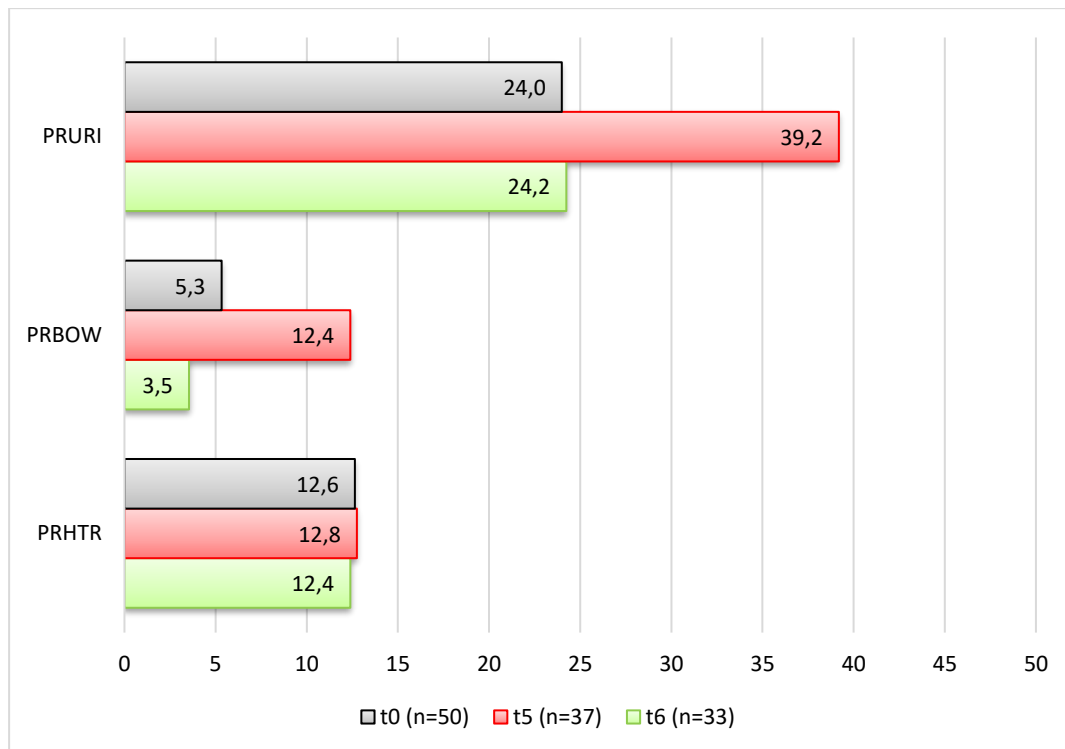


Abb. 6: Darstellung der mittleren Scores der Symptomskalen des QLQ-PR25 zu den Zeitpunkten t0, t5 und t6. (PRURI = Symptome des Harntraktes, PRBOW = Darmsymptome, PRHTR = Hormon-behandlungsbezogene Symptome)

4.3.3 Vergleich der Hormontherapiegruppe mit der Nicht-Hormontherapiegruppe bezüglich des QLQ-PR25

Es zeigten sich zu den Zeitpunkten t0 und t6 keine signifikanten Unterschiede zwischen den hormon- und den nicht-hormontherapierten Patienten (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0,05$), bis auf die Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ ($p = 0,003$ in t0 und $p = 0,013$ in t6).

Zum Zeitpunkt t5 ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0,05$).

4.4 Internationaler Prostata-Symptom Score (IPSS)

Bei mehr als der Hälfte der Patienten (60,9%) lag vor Therapiebeginn (t0) eine milde Symptomatik vor. Eine schwere Symptomatik lag zu Zeitpunkt t0 bei 5,8% der Patienten vor. Bei Therapieende (t5) betraf die mittlere Symptomatik mit 53,7% die größte Gruppe der Patienten und der Anteil von Patienten mit schwerer Symptomatik erhöhte sich auf 9,8%. Sechs Wochen nach Therapieende (t6) stieg der Anteil von Patienten mit milder Symptomatik über den Ausgangswert mit 63,9% an und es fanden sich keine Patienten mehr mit einer schweren Symptomatik. Die mittleren IPSS-Scores

betragen zu Therapiebeginn (t0) 7,3, bei Therapieende (t5) 10,1 und in der Nachschau (t6) 6,1.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen drei Zeitpunkten (Friedmann-Test, $p < 0,05$).

Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten t0 und t5 ($p < 0,001$) sowie t5 und t6 ($p < 0,001$). Kein signifikanter Unterschied war zwischen den Zeitpunkten t0 und t6 nachweisbar ($p = 0,445$).

In Abbildung 7 wurden die Scores des IPSS den Schweregraden „Mild“, „Mittel“ und „Schwer“ zugeordnet (siehe 3.4.4) und die Verteilung in einem Ampeldiagramm dargestellt.

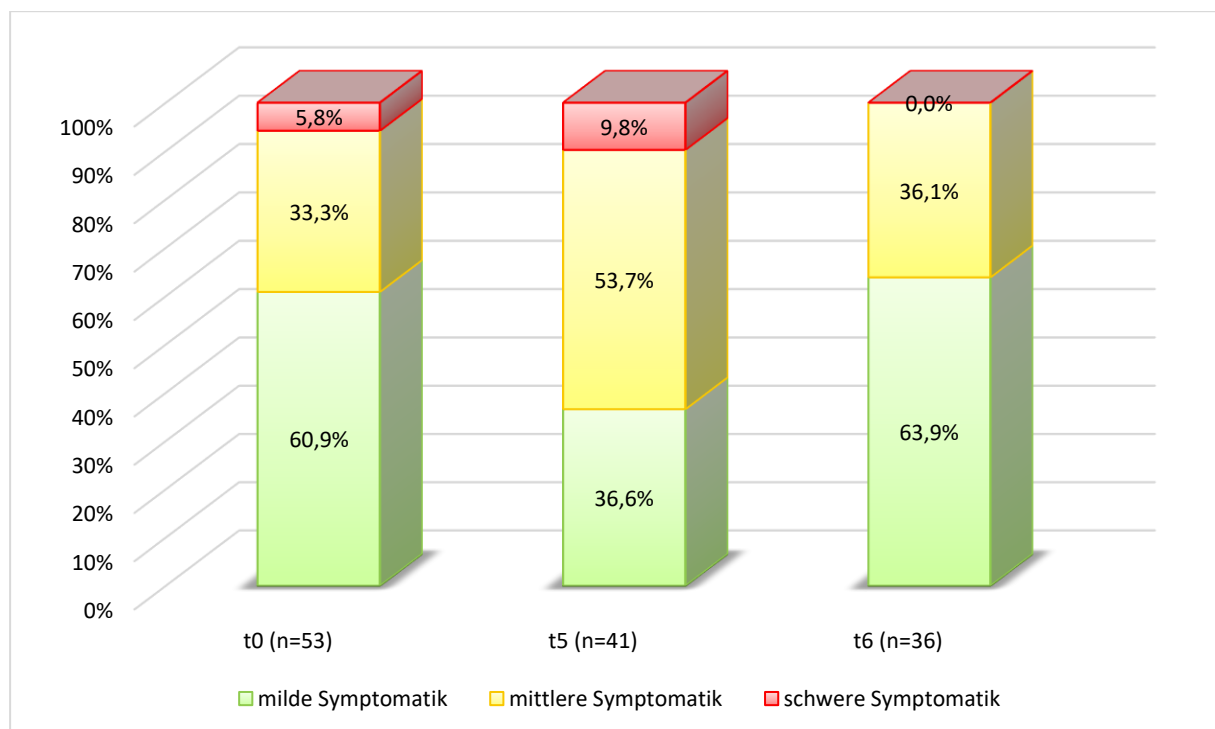


Abb. 7: Darstellung des IPSS in Schweregraden über die Zeitpunkte t0, t5 und t6. (MW = Mittelwert)

4.5 Lebensqualitätsindex

Der Lebensqualitätsindex L ergibt sich aus der letzten Frage des IPSS. Es erfolgte eine Einteilung in fünf Gruppen: „Sehr schlecht“, „Überwiegend unzufrieden und unglücklich“, „Gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden“, „Zufrieden und überwiegend zufrieden“ und „Ausgezeichnet“ (siehe hierzu 3.4.4). „Sehr schlecht“ wurde von keinem der Patienten angegeben.

Abbildung 8 zeigt, dass zu allen Zeitpunkten die Gruppe „zufrieden und überwiegend zufrieden“ den größten Anteil der Antworten ausmachte. Bei Therapiebeginn (t0) und sechs Wochen nach Therapieende (t6) lag er bei 73,9% bzw. 75,8%. Bei Therapieende (t5) stieg der Anteil der weniger zufriedenen Patienten („Überwiegend unzufrieden, unglücklich und sehr schlecht“) auf 45% an. Sechs Wochen nach Therapieende (t6) war die Zufriedenheit insgesamt am größten. Der Anteil von unzufriedenen Patienten („Überwiegend unzufrieden, unglücklich und sehr schlecht“) betrug hier nur noch 6%.

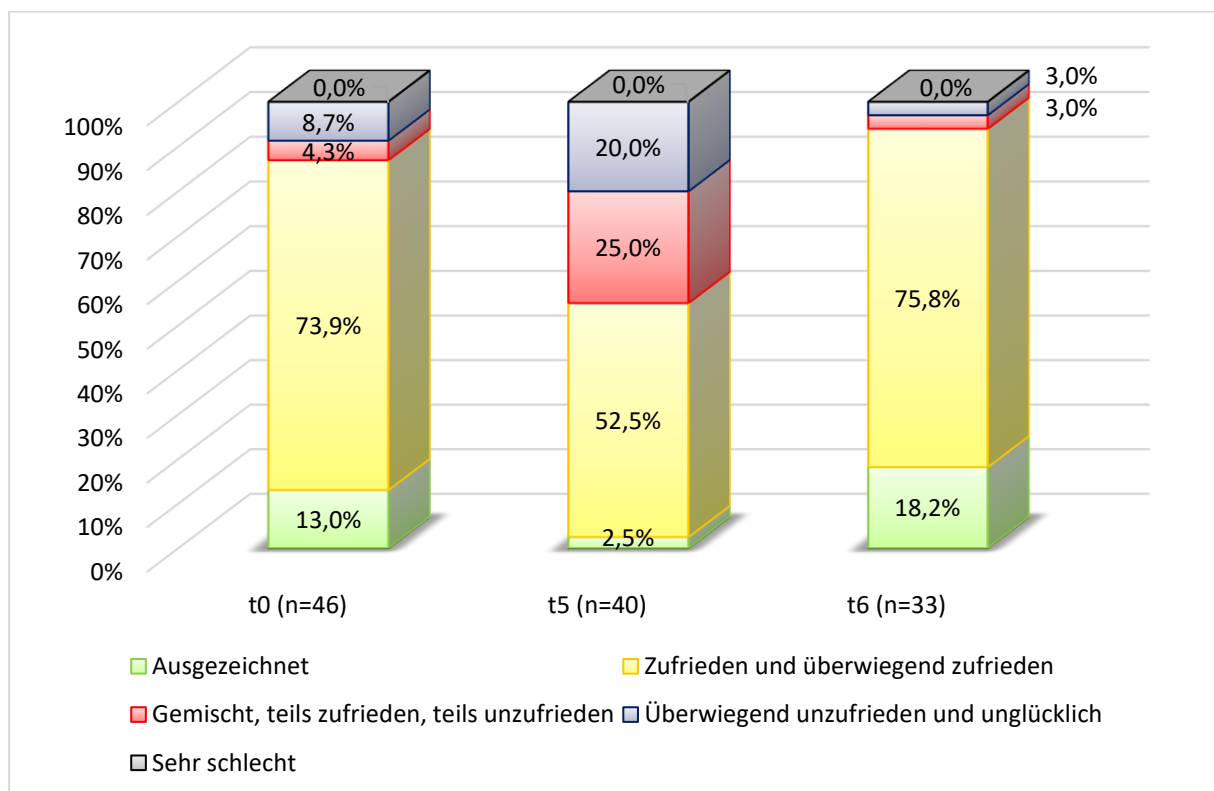


Abb. 8: Darstellung des Lebensqualitätsindex (LQ) in Schweregraden zu den Zeitpunkte t0, t5 und t6.

4.6 IIEF-5

Bei dem Fragebogen IIEF-5 erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen: „Keine erektile Dysfunktion“, „Leichte bis moderate erektile Dysfunktion“ und „Moderate bis schwere erektile Dysfunktion“. Diese wurden aus den fünf Gruppen des Fragebogens aggregiert (siehe 3.4.5.).

Vor Beginn der kombinierten HDR-BT und EBRT (t0) lag bei 10% der Patienten keine erektile Dysfunktion vor. 34% der Patienten beklagten leichte bis moderate Symptome und bei 56% lag eine moderate bis schwere erektile Dysfunktion vor.

Nach Behandlungsende (t5) gab es keinen Patienten ohne erektile Dysfunktion. Eine leichte bis moderate erektile Dysfunktion wurde von 41,3% der Patienten angegeben. 58,7% gaben eine moderate bis schwere erektile Dysfunktion an.

Sechs Wochen nach erfolgter Bestrahlung (t6) gaben wie zu Therapiebeginn (t0) 10% der Patienten keine erektile Dysfunktion an. 30% der Patienten beklagten leichte bis moderate Symptome und bei 60% lag eine moderate bis schwere erektile Dysfunktion vor.

Die Verteilung kann folgender Abbildung 9 entnommen werden. Der Friedmann-Test zeigte einen signifikanten Effekt über alle drei Zeitpunkte ($p=0,002$). Die Paarvergleiche mit dem Wilcoxon-Test zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen allen Zeitpunkten ($p<0,05$).

Zwischen den hormontherapierten und nicht-hormontherapierten Patienten zeigte sich zu keinem der Zeitpunkte ein signifikanter Unterschied bezüglich des IIEF-5 ($p>0,05$).

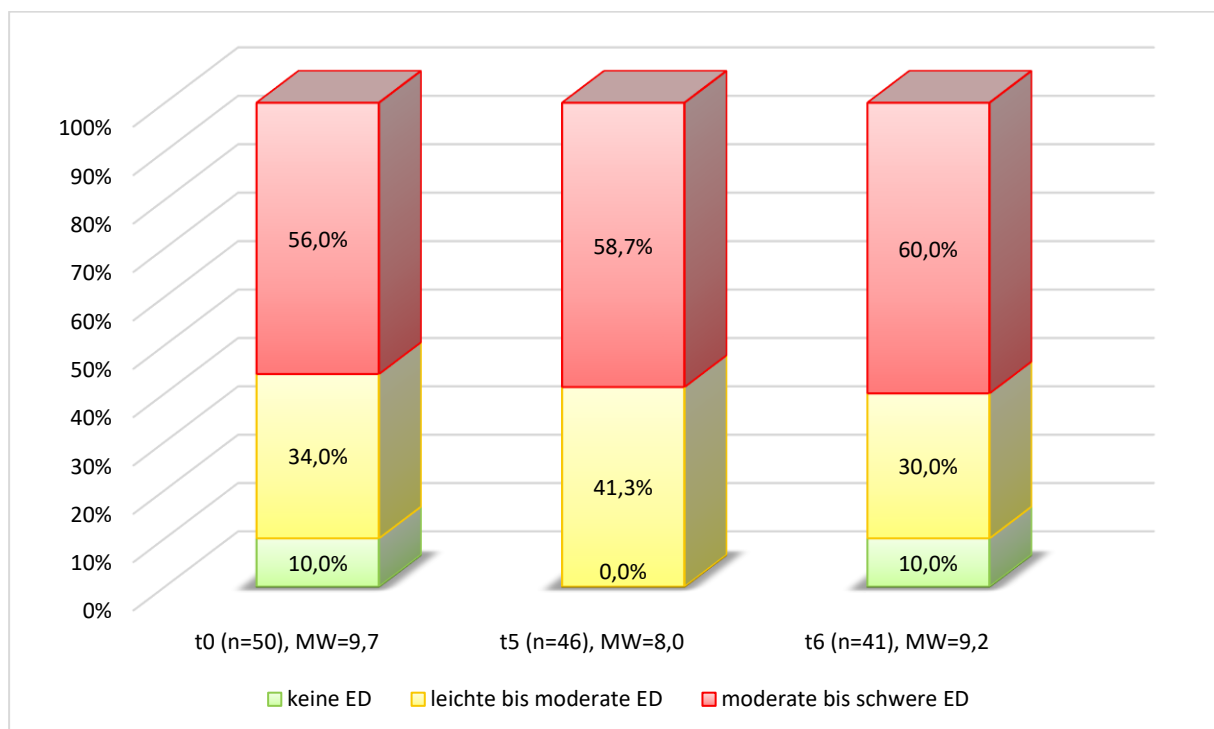


Abb. 9: Darstellung des IIEF-5 in Schweregraden über die Zeitpunkte t0, t5 und t6. (MW = Mittelwert, ED = Erektile Dysfunktion)

4.7 CTCAE (Version 3.0)

Die im CTCAE erfasste Akuttoxizität zeigte sich im Darm- und Urogenitaltrakt am ausgeprägtesten. Insbesondere von einer Pollakisurie waren im Behandlungsverlauf bis zu 86% der Patienten (t4 und t5) in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. Häufig traten außerdem Durchfall und Proktitis bei bis zu knapp der Hälfte der Patienten auf. In den Behandlungswochen drei und vier (t3 und t4) war der Anteil an Patienten mit Beschwerden am größten. In den meisten Skalen mit Anstieg der Symptome kam es zu einer Erholung in der Nachschau (t6) in etwa auf Niveau des Ausgangswertes (t0). Anders verhielt es sich mit den Nebenwirkungen Hyperpigmentierung, Induration und Harnverhalt, welche insgesamt verhältnismäßig wenige Patienten betrafen, dafür aber in der Nachschau (t6) ihr Maximum erreichten.

Die folgenden 22 Abbildungen zeigen rein deskriptiv die prozentuale Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten.

Die Abbildungen sind in die Kategorien Gastrointestinal, Urogenital, Haut, Konstitutionelle Symptome und Schmerzen untergliedert.

4.7.1 Gastrointestinal

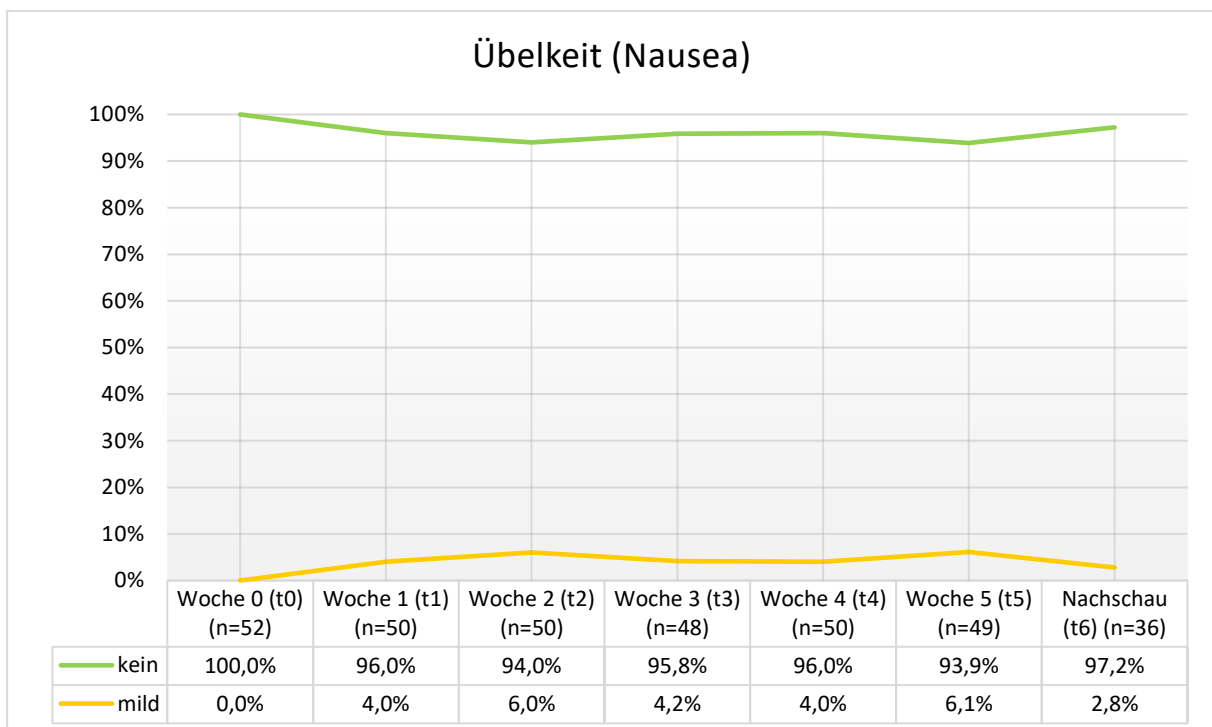


Abb. 10: Darstellung der Übelkeit in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Zu den Beobachtungszeitpunkten waren maximal 6,1% der Patienten davon betroffen.

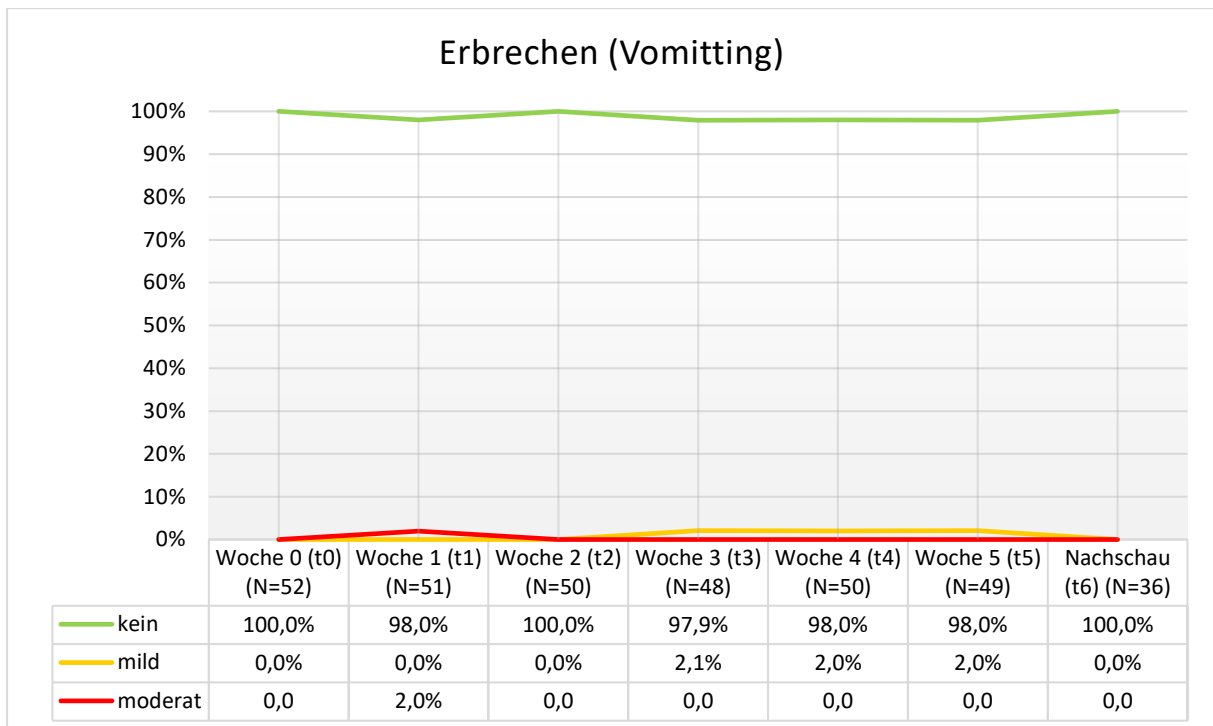


Abb. 11: Darstellung des Erbrechens in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Weniger als 3% der Patienten pro Woche waren davon betroffen.

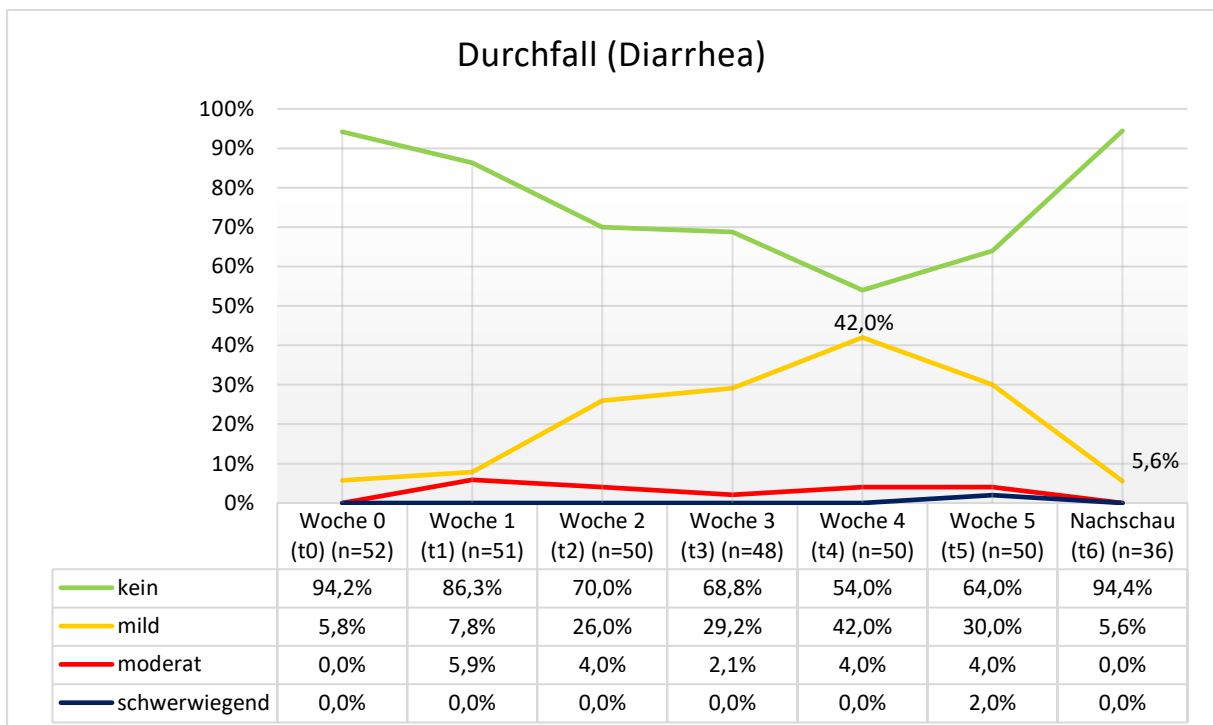


Abb. 12: Darstellung des Durchfalls in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Milder Durchfall stieg von Behandlungsbeginn (t0) bis zu Woche 4 (t4) auf 42% an und fiel dann wieder ab.

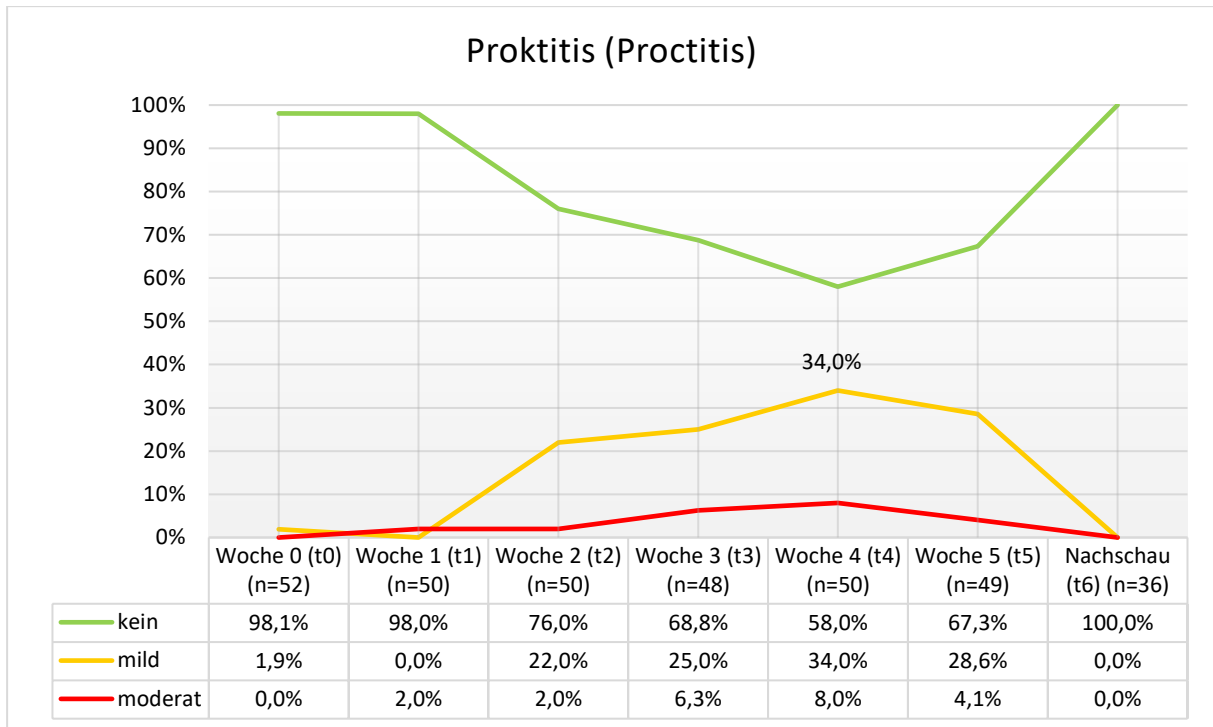


Abb. 13: Darstellung der Proktitis in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Eine milde Proktitis lag in Woche 4 (t4) bei 34% der Patienten vor.

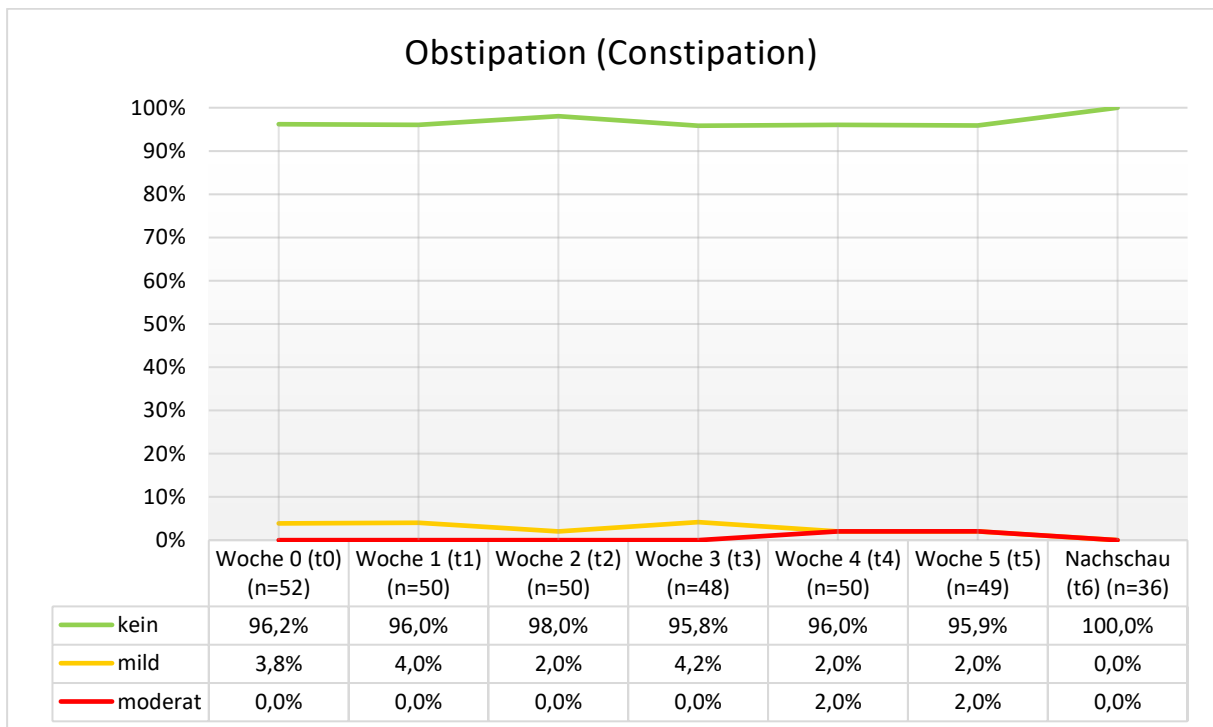


Abb. 14: Darstellung der Obstipation in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Weniger als 5% litten zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten darunter.

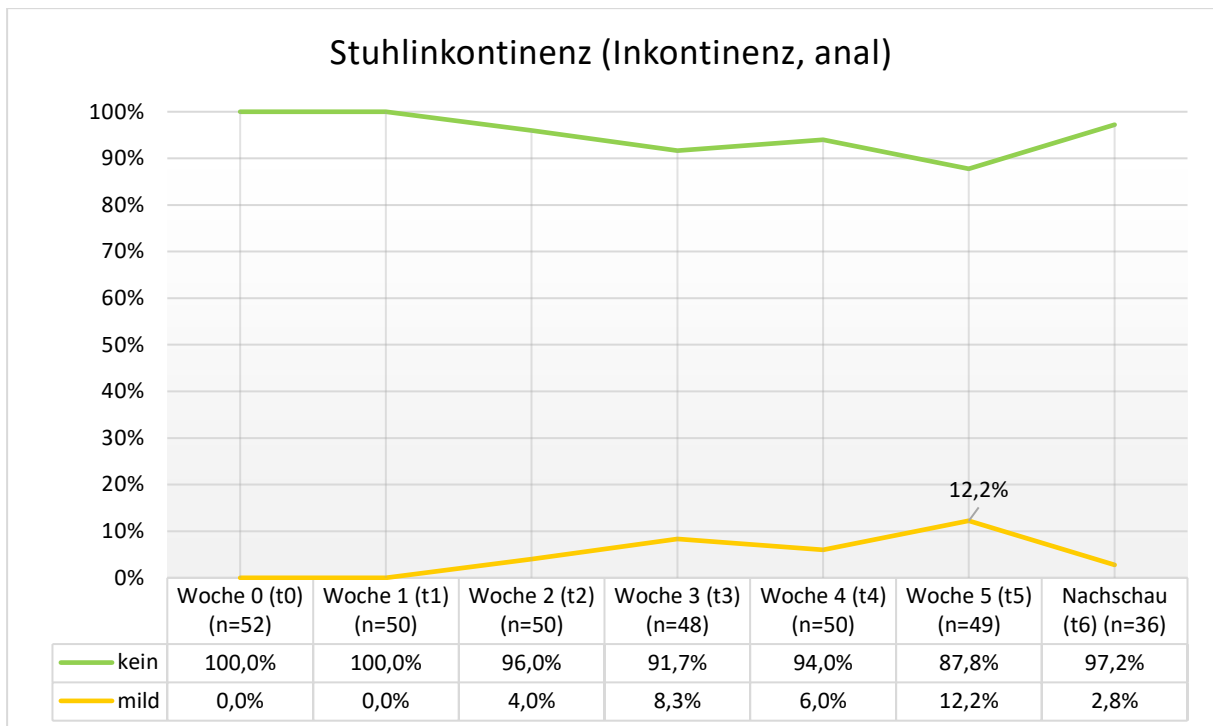


Abb. 15: Darstellung der Stuhlinkontinenz in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. In Woche 5 (t5) war die Anzahl der Patienten mit Stuhlinkontinenz mit 12,2% am größten.

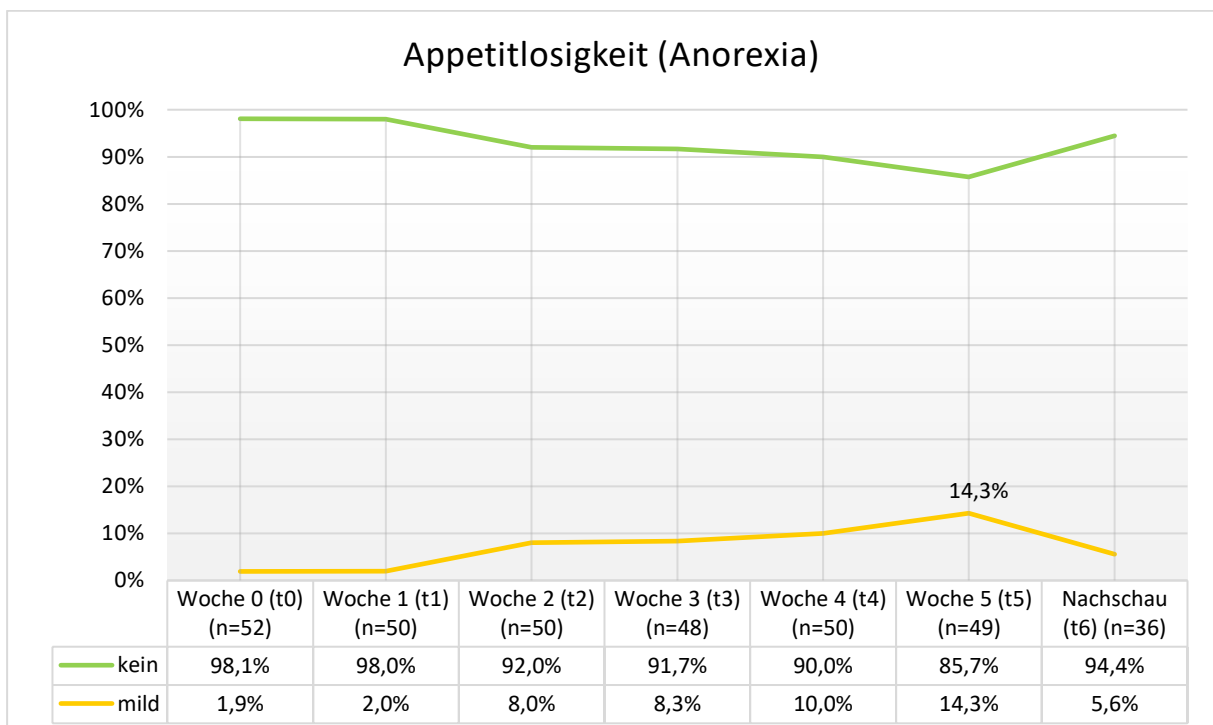


Abb. 16: Darstellung der Appetitlosigkeit in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Es kam im Beobachtungszeitraum zu einem leichten Anstieg der Appetitlosigkeit bis zu Woche 5 (t5) auf 14,3%.

4.7.2 Urogenital

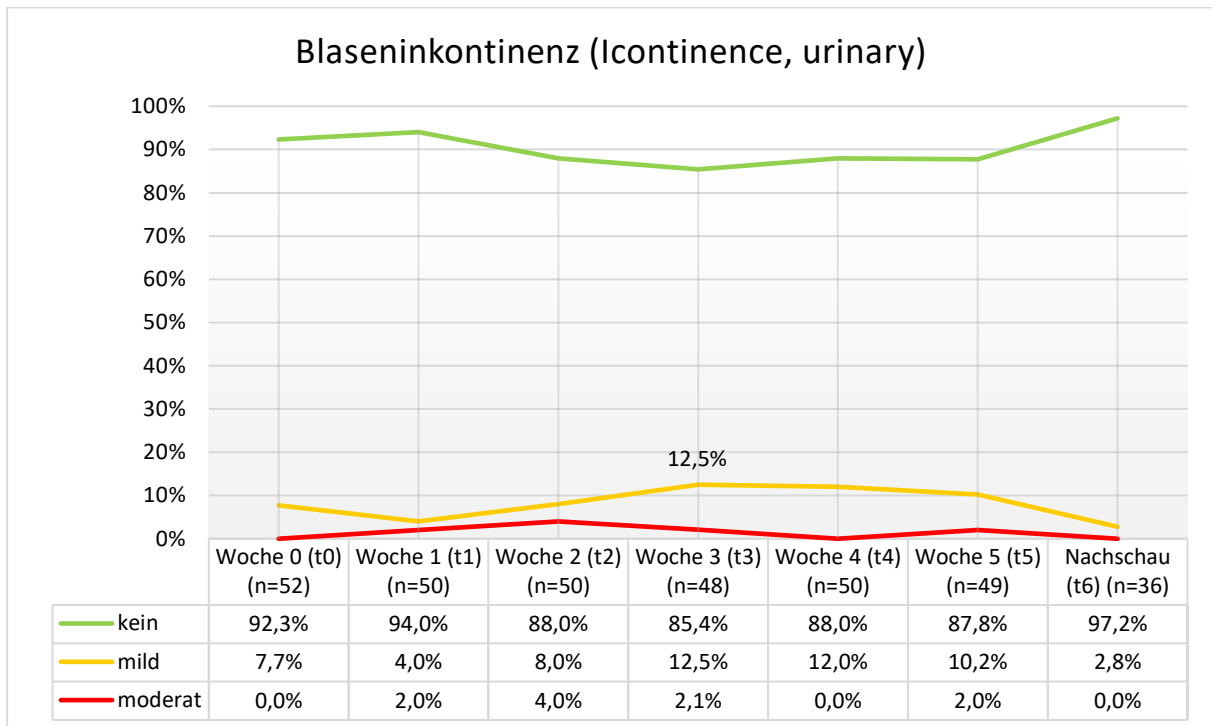


Abb. 17: Darstellung der Blaseninkontinenz in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Der Anteil von Patienten mit milder oder moderater Blaseninkontinenz war in Woche 3 (t3) mit 14,6% am höchsten.

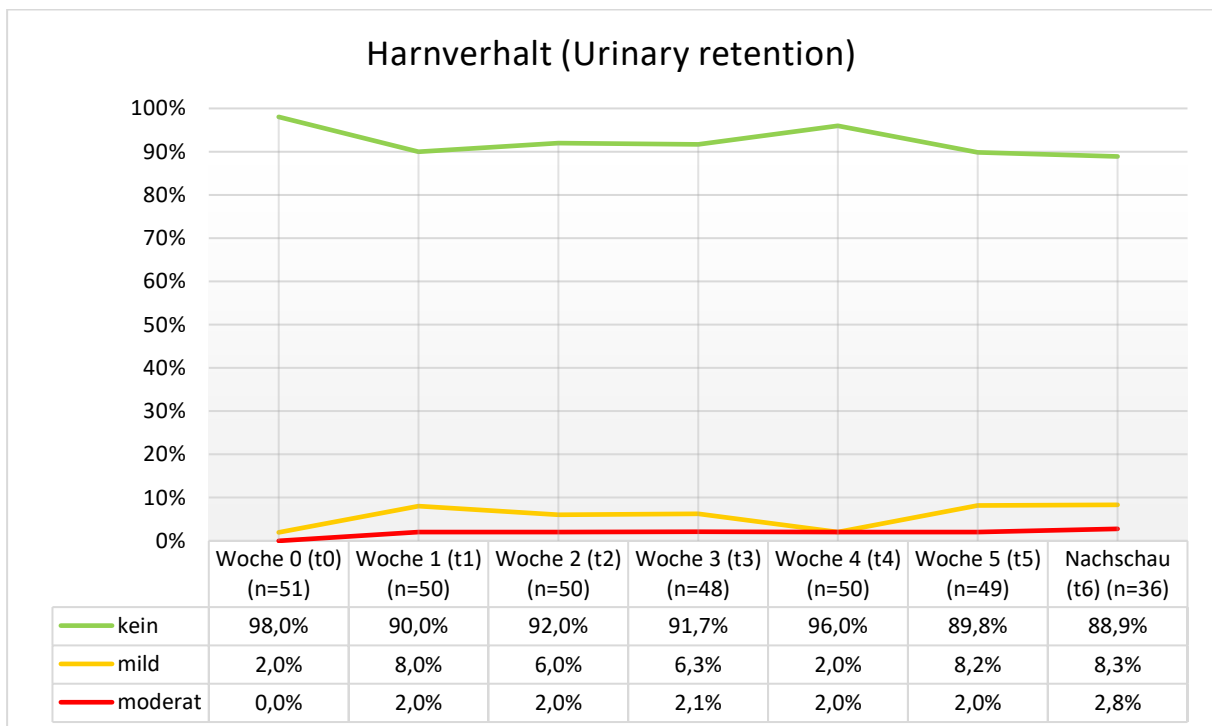


Abb. 18: Darstellung des Harnverhaltes in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Ein Harnverhalt zeigte sich in einem milden bis moderaten Maß von 4% bis 11,1% von Woche 1 (t1) bis zur Nachschau (t6). Bei der Nachschau war der Wert am höchsten.

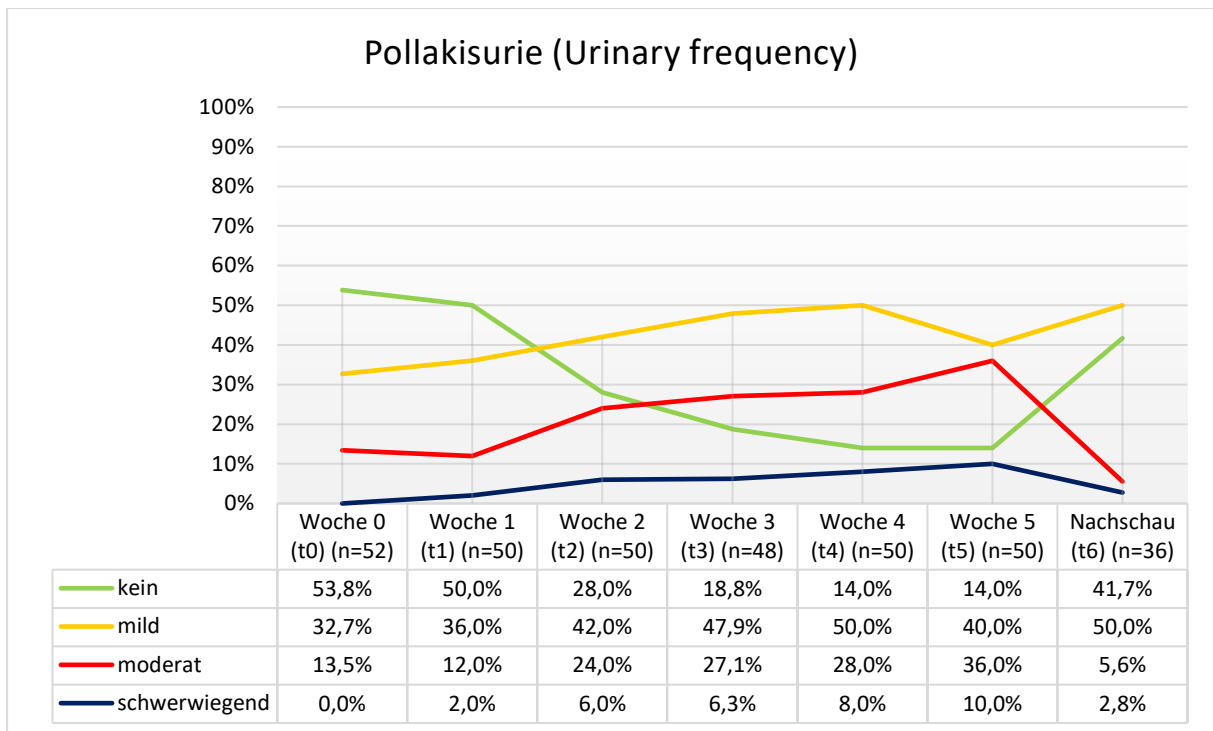


Abb. 19: Darstellung der Pollakisurie in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Von einer Pollakisurie waren in unterschiedlichem Maße zu Therapiebeginn (t0) schon 46,2% der Patienten betroffen. Dieser Anteil stieg bis zu Woche 4 (t4) an und erreichte hier einen Wert von 86%. Eine schwerwiegende Pollakisurie lag in Woche 5 (t5) bei 10% der Patienten vor.

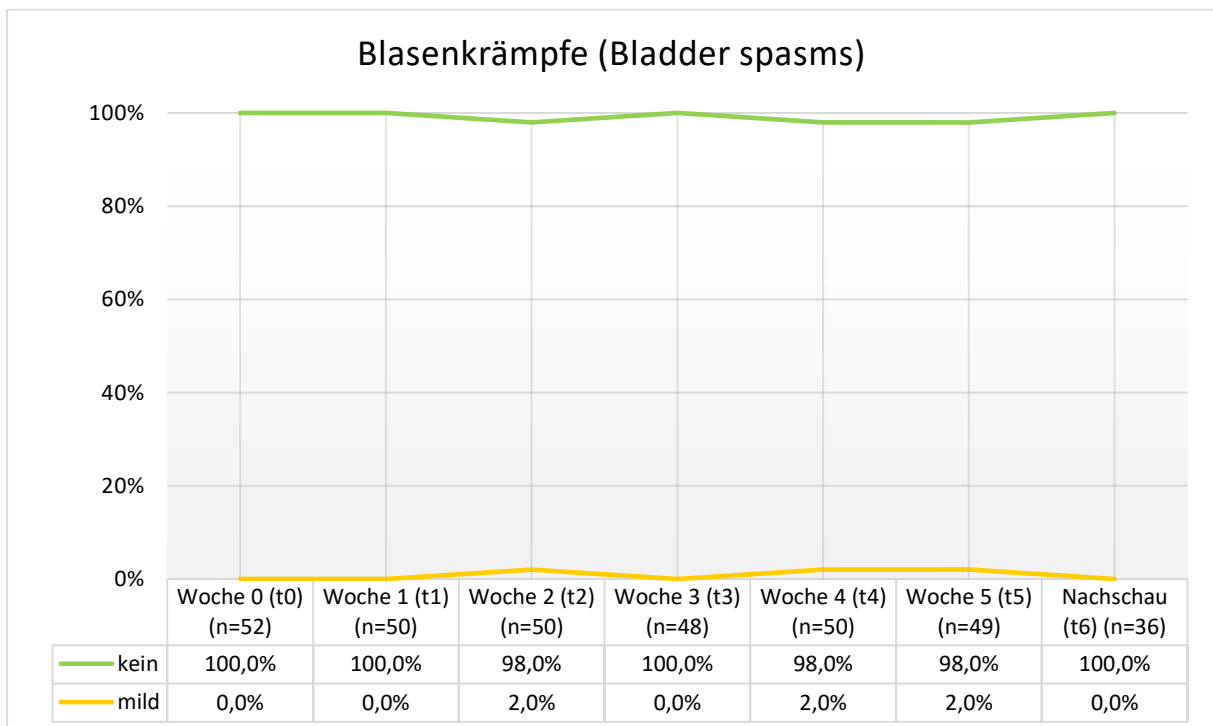


Abb. 20: Darstellung der Blasenkrämpfe in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Blasenkrämpfe traten über den Beobachtungszeitraum kaum auf.

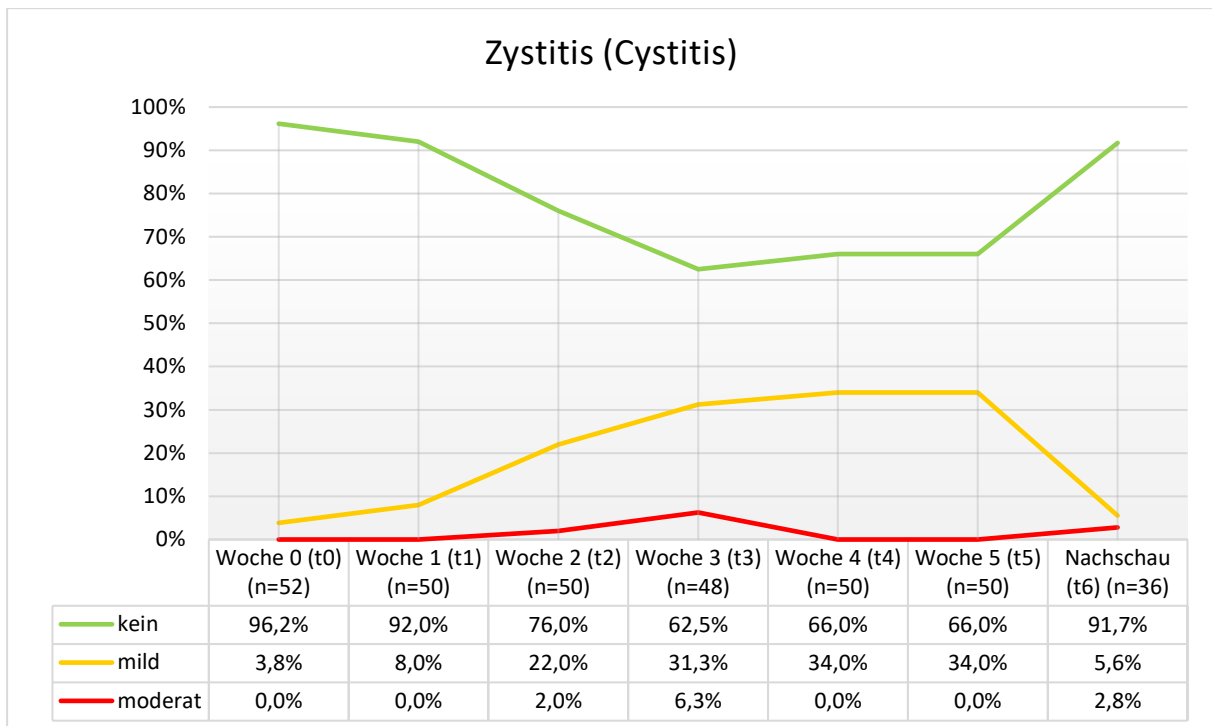


Abb. 21: Darstellung der Zystitis in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Der höchste Anteil von Patienten mit Zystitis (mild und moderat) lag in Woche 3 (t3) mit 37,6% vor.

4.7.3 Haut

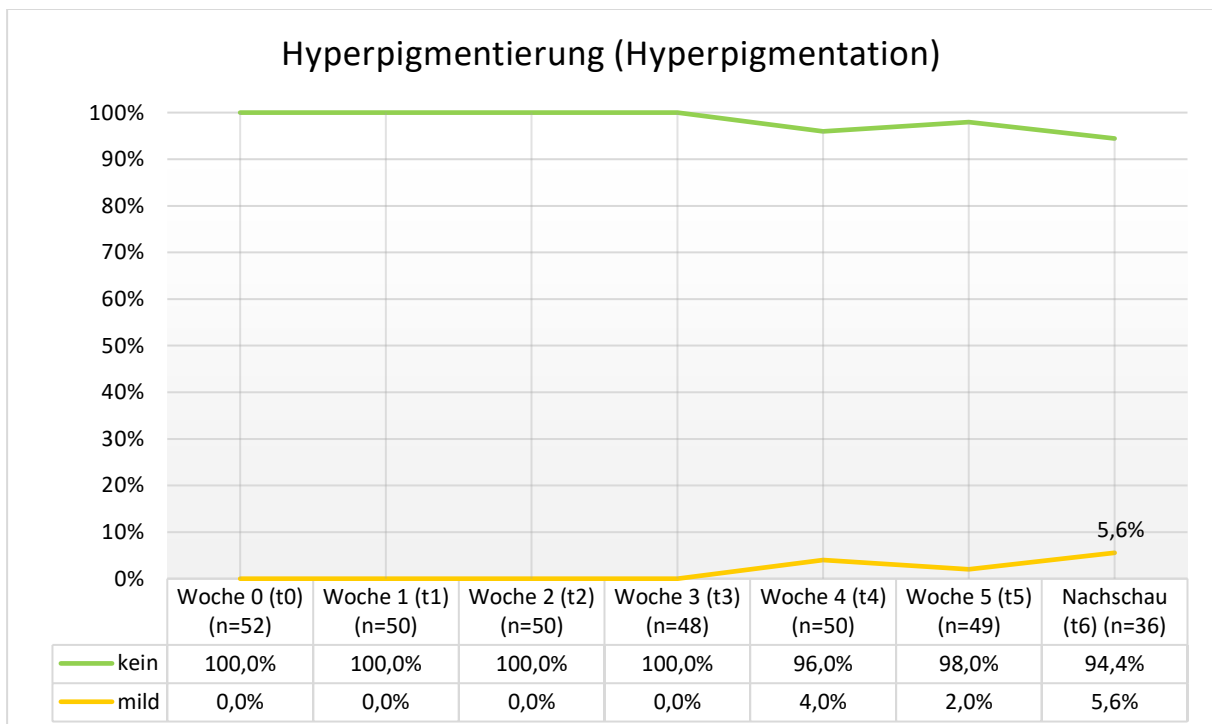


Abb. 22: Darstellung der Hyperpigmentierung in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Der höchste Anteil an Patienten mit einer Hyperpigmentierung lag mit 5,6% bei der Nachschau (t6) vor.

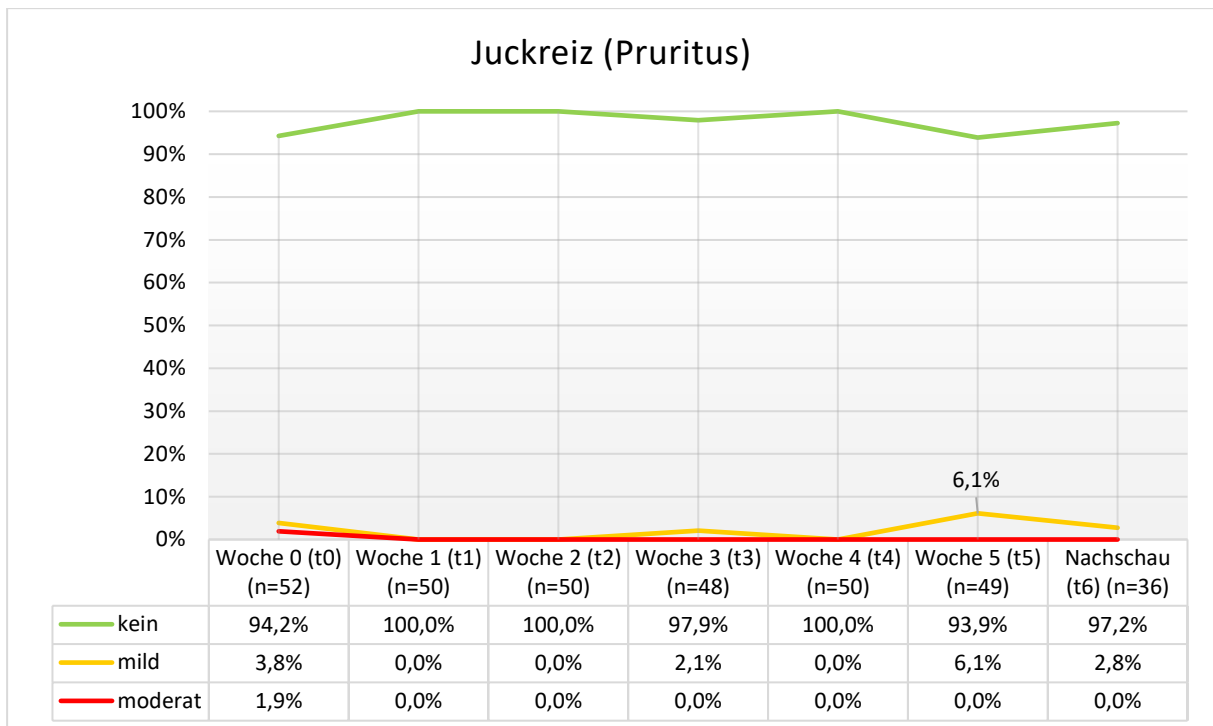


Abb. 23: Darstellung des Juckreizes in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. In Woche 5 (t5) beklagten 6,1% der Patienten einen Juckreiz.

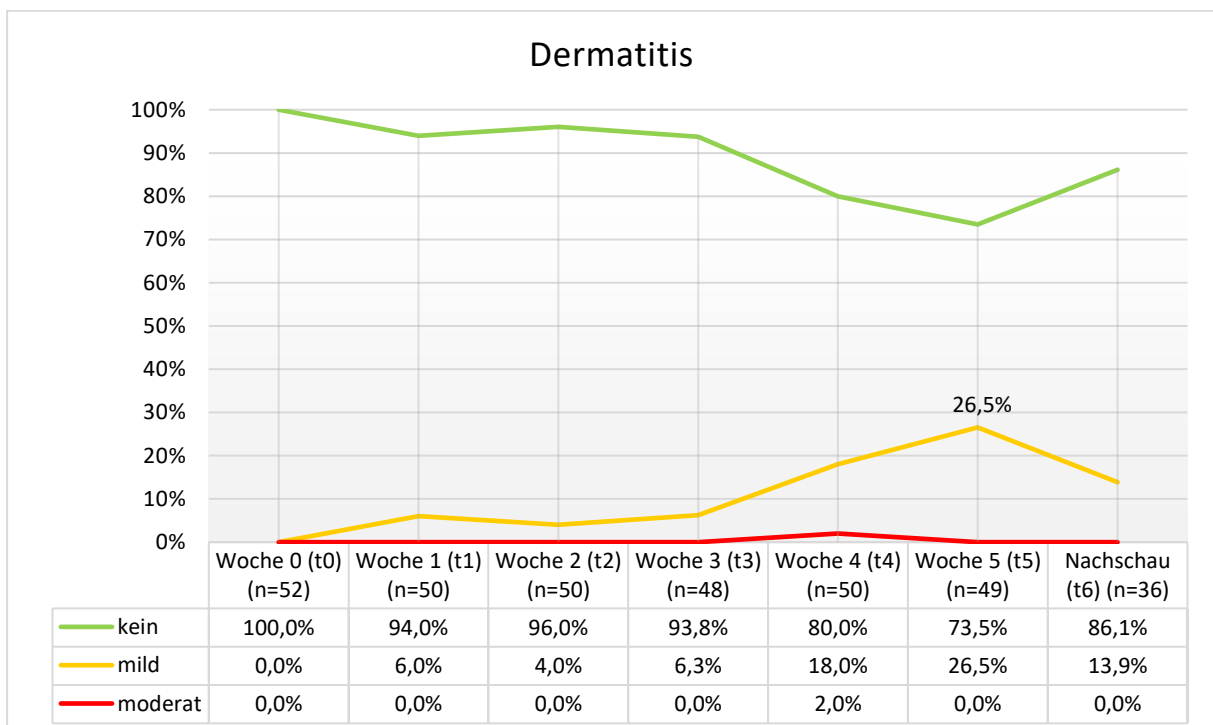


Abb. 24: Darstellung der Dermatitis in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. In Woche 5 (t5) war der Anteil der Patienten mit einer Dermatitis mit 26,5% am höchsten.

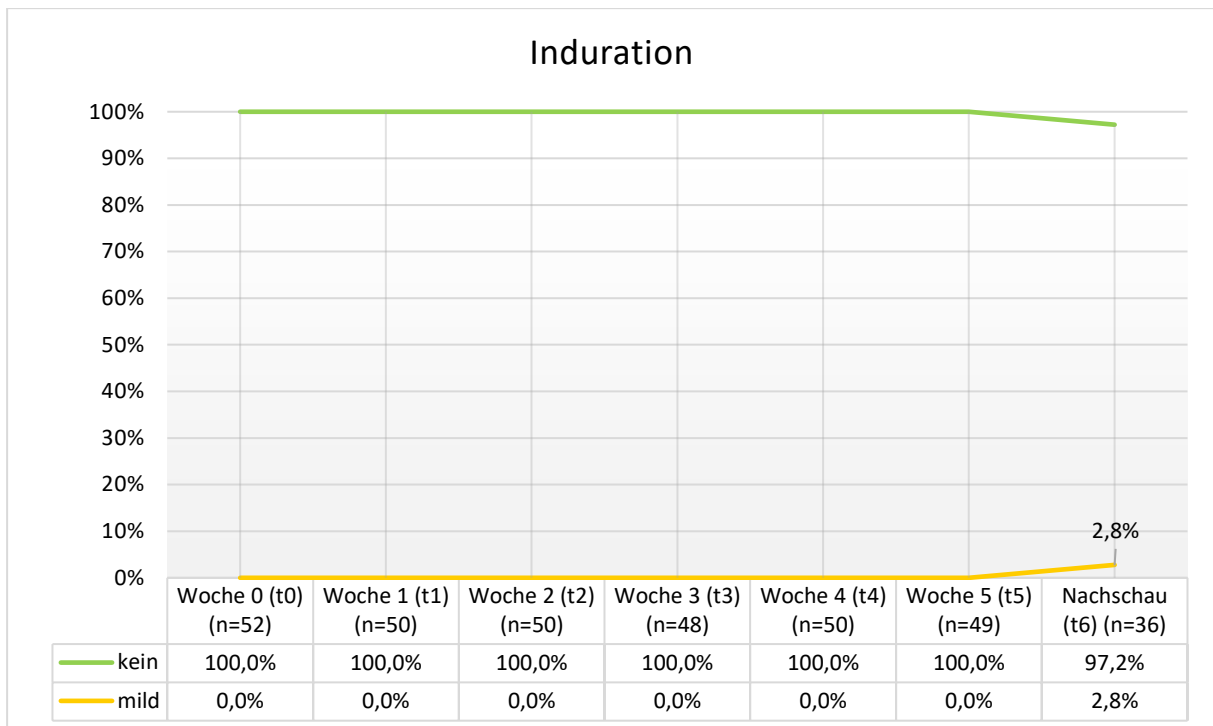


Abb. 25: Darstellung der Induration in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Eine Induration lag nur bei der Nachschau (t6) bei 2,8% der Patienten vor.

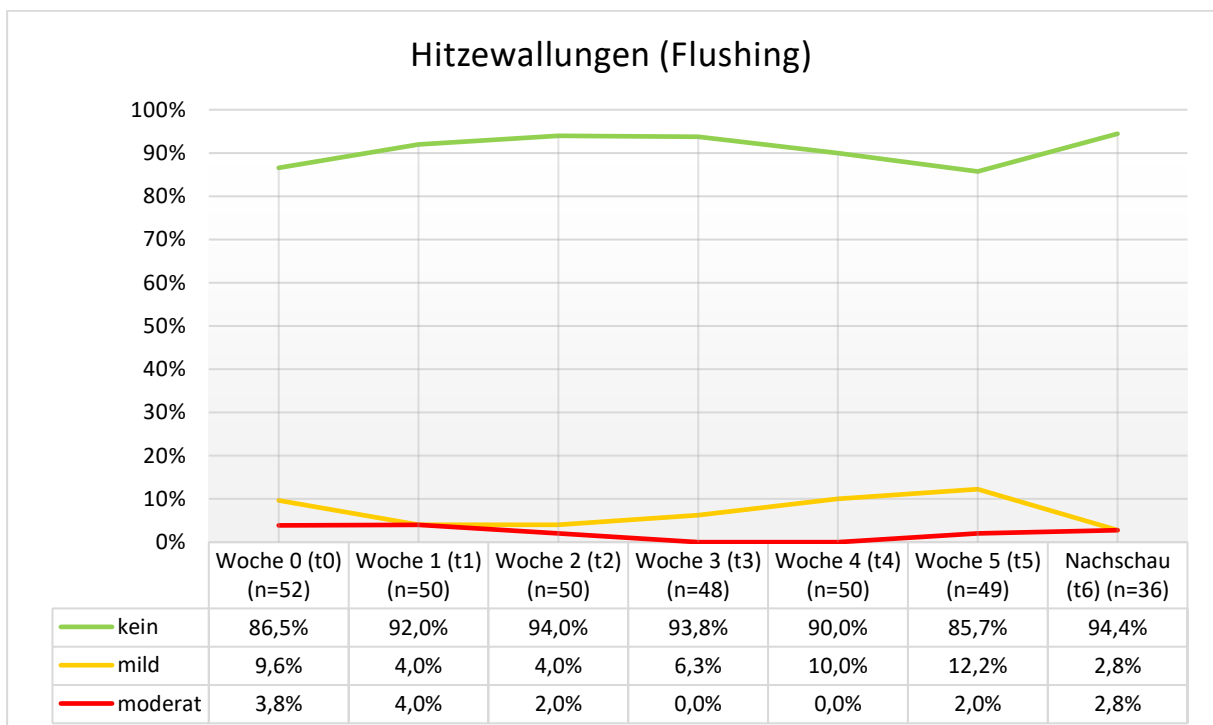


Abb. 26: Darstellung der Hitzewallungen in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. In Woche 5 (t5) war mit 14,2% (mild und moderat) die höchste Anzahl von Patienten betroffen.

4.7.4 Konstitutionelle Symptome

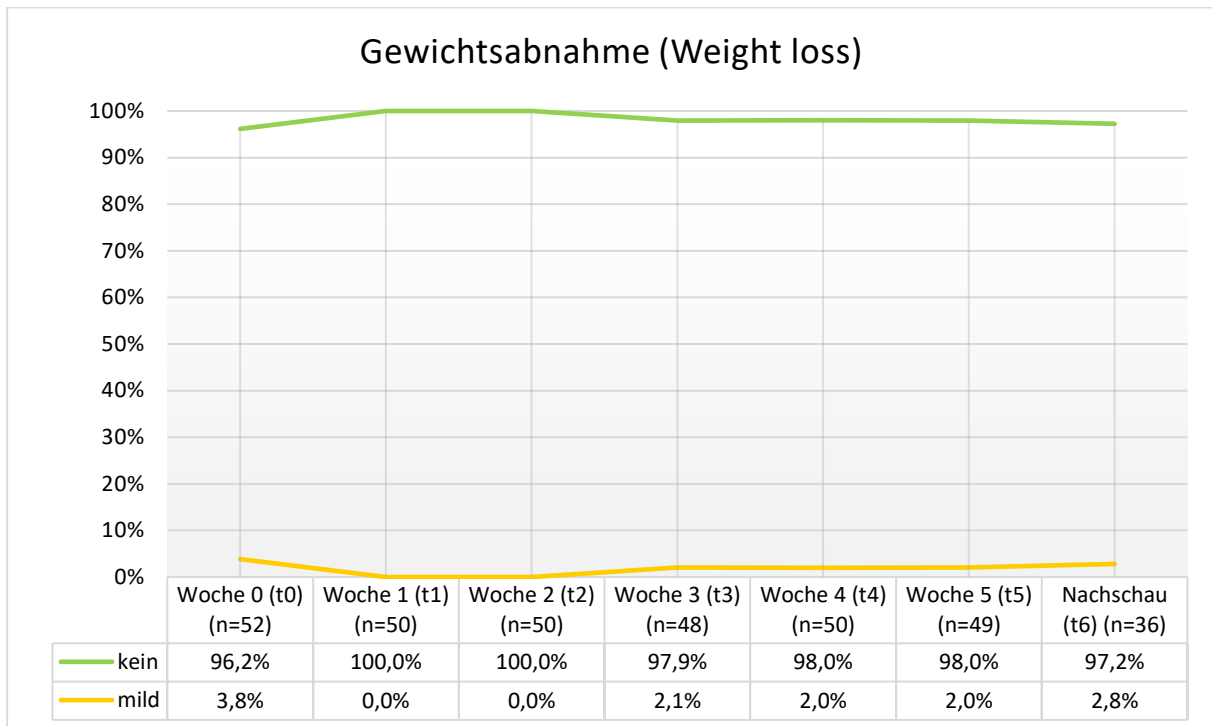


Abb. 27: Darstellung der Gewichtsabnahme in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Eine milde Gewichtsabnahme lag während des Beobachtungszeitraums pro Woche bei weniger als 4% der Patienten vor.

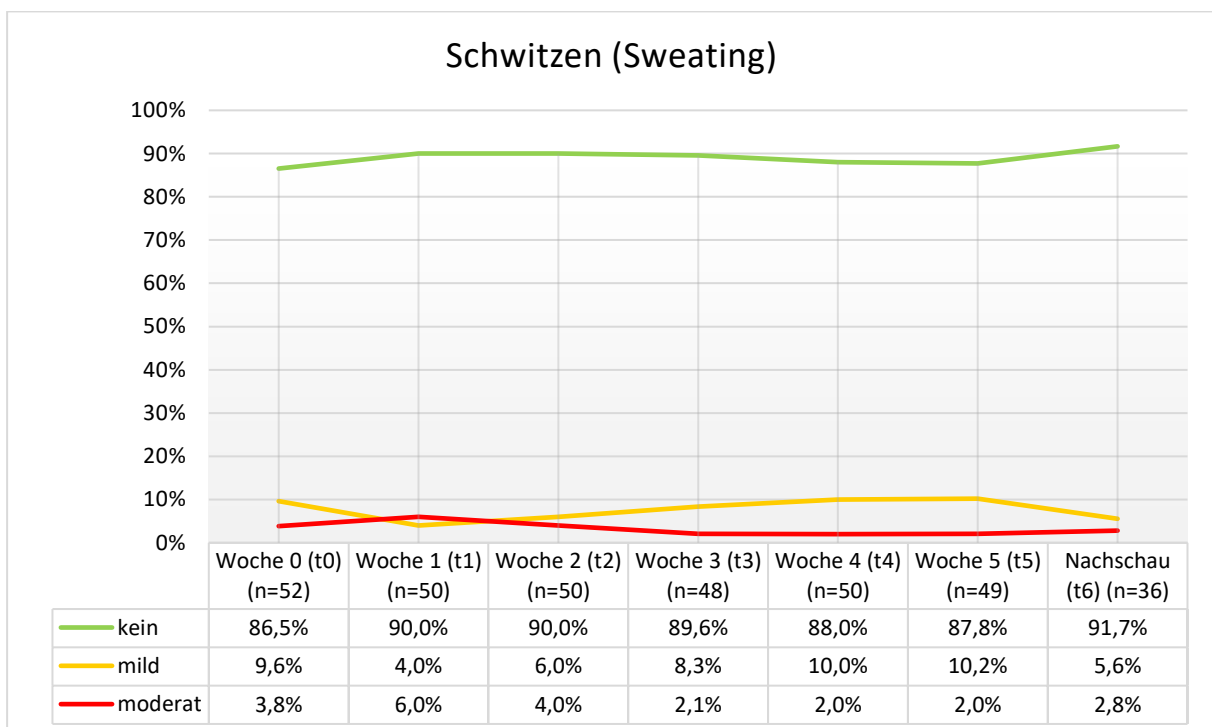


Abb. 28: Darstellung des Schwitzens in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Der Anteil der Patienten die vermehrt schwitzen (mild und moderat) lag im Beobachtungszeitraum pro Woche zwischen 8,0% und 13,5% und war zu Behandlungsbeginn (t0) am größten.

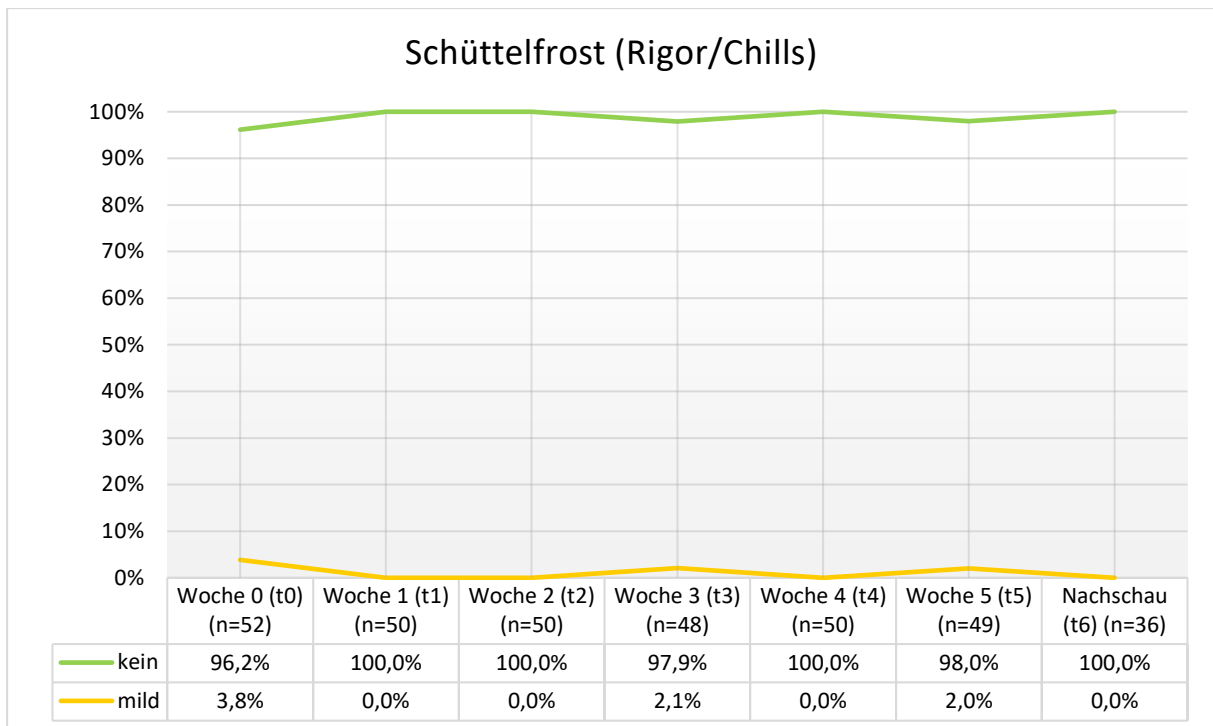


Abb. 29: Darstellung des Schüttelfrostes in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Schüttelfrost wurde in Woche 0 (t0), Woche 3 (t3) und Woche 4 (t4) angegeben und war mit 3,8% vor Therapiebeginn am ausgeprägtesten.

4.7.5 Schmerzen

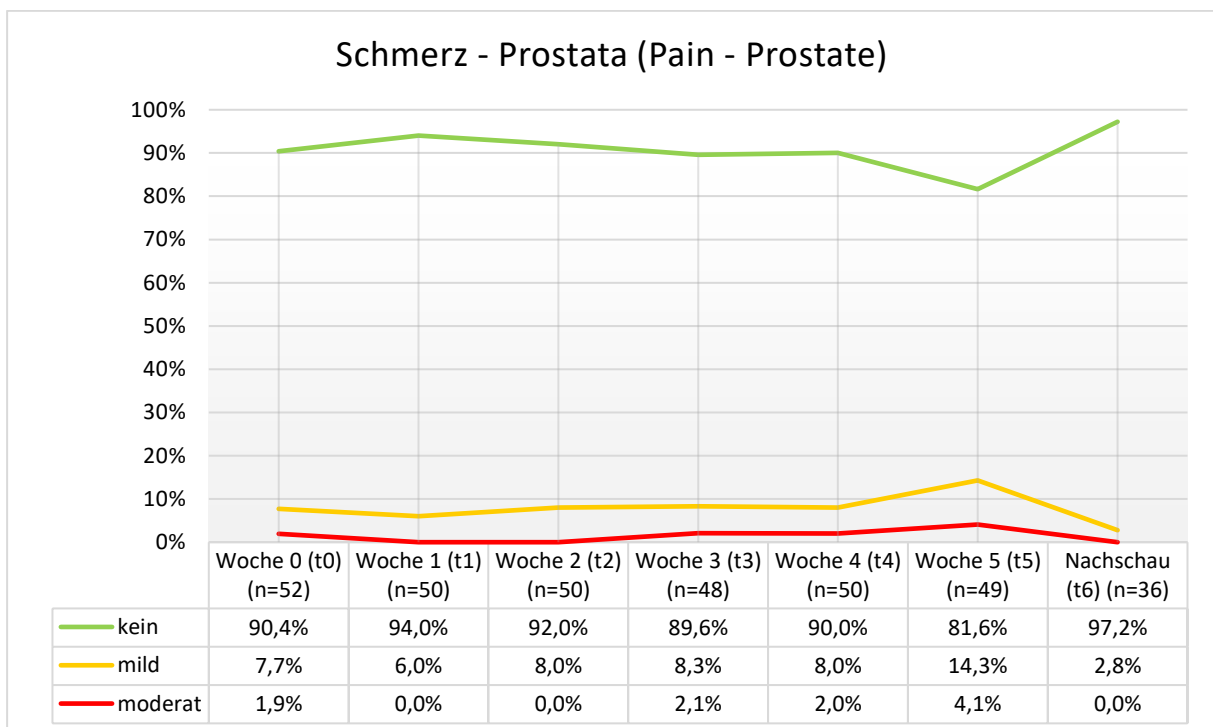


Abb. 30: Darstellung des Schmerzes der Prostata in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Der Peak lag mit 18,4% betroffenen Patienten (mild und moderat) in Woche 5 (t5). In der Nachschau (t6) war der Wert mit 2,8% am niedrigsten (nur mild).

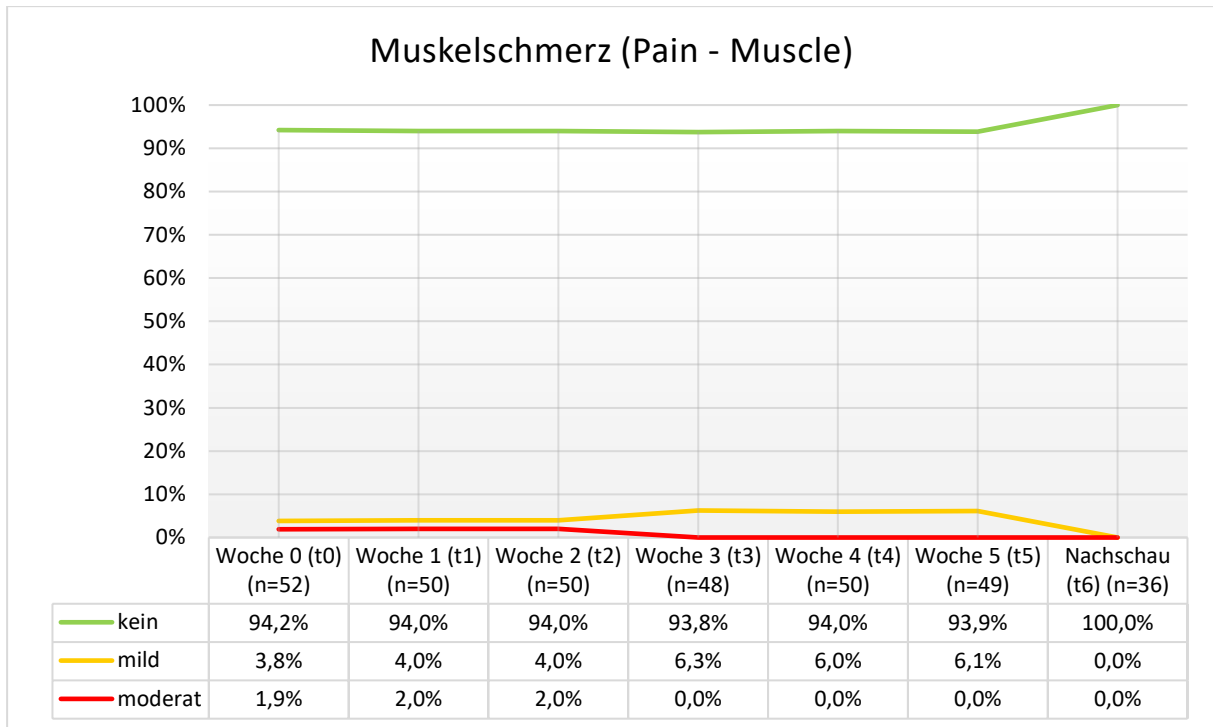


Abb. 31: Darstellung des Muskelschmerzes in Schweregraden über den Zeitraum der Behandlung. Ein milder und moderater Muskelschmerz lag relativ konstant von Woche 0 (t0) bis 5 (t5) bei 5,8% bis 6,3% der Patienten vor. In der Nachschaу (t6) bestand bei keinem der Patienten Muskelschmerz.

4.8 Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index gibt an, wie eingeschränkt ein Patient aufgrund eines bösartigen Tumors ist. Die Einteilung erfolgt in Prozent. Prinzipiell kann er elf unterschiedliche Werte annehmen. Auf unsere Untersuchungsgruppe trafen lediglich vier Kategorien (70%, 80%, 90% und 100%) zu. In Woche vier (t4) gaben alle Patienten an, von Einschränkungen betroffen zu sein (Karnofsky-Index < 100%). Bei einem Karnofsky-Index von 70% ist normale Aktivität oder Arbeit nicht mehr möglich. Dieser Zustand erreichte in Woche fünf (t5) sein Maximum mit 18,4%. Ein Patient (2,8%) war in der Nachschau (t6) noch davon betroffen. Abbildung 32 zeigt die genaue Verteilung.

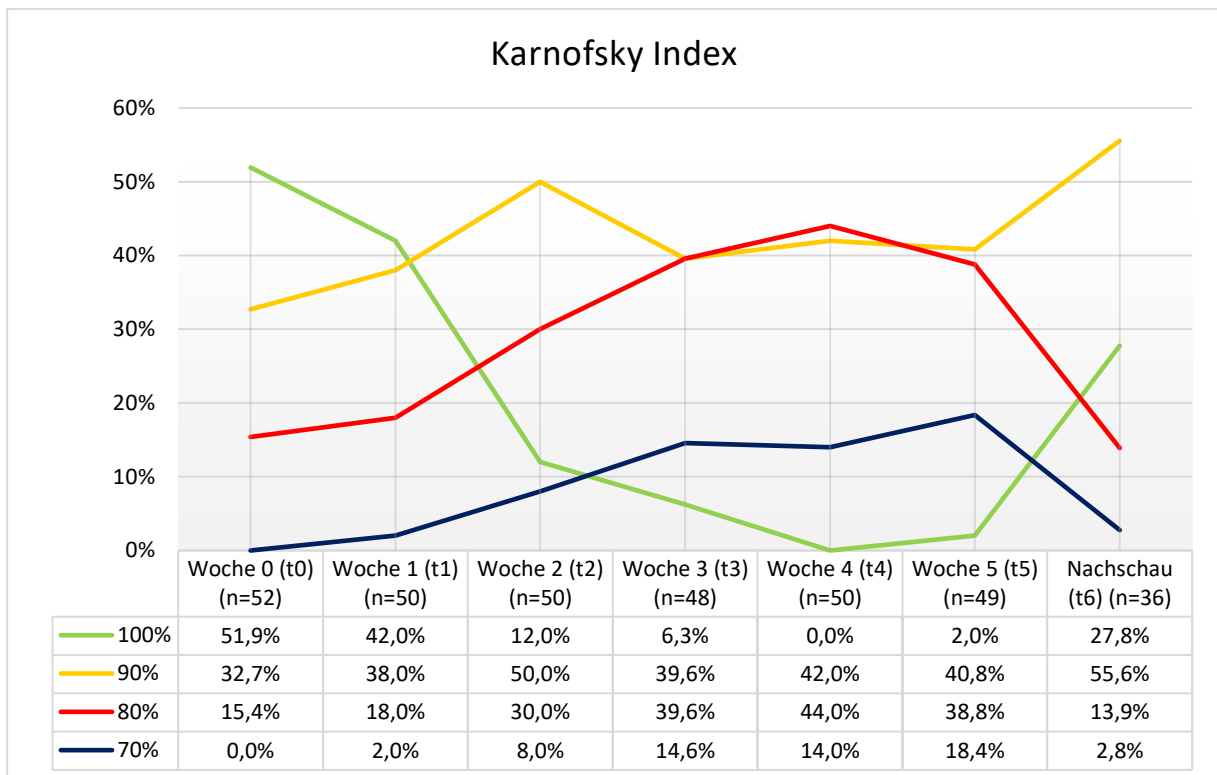


Abb. 32: Darstellung des Karnofsky Index in Prozent über den Zeitraum der Behandlung.

5. Diskussion

Das lokalisierte Prostatakarzinom kann mit unterschiedlichen therapeutischen Strategien behandelt werden, welche sich in ihren akuten und späten Nebenwirkungen unterscheiden. Da bei denen am häufigsten angewandten kurativen Therapiemethoden ähnlich gute Ergebnisse bezüglich der Überlebensraten vorliegen, sind die Nebenwirkungen und die Lebensqualität ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung.

Die vorliegende prospektive Studie erfasste die Akuttoxizität, die sexuelle Gesundheit, Obstruktionssymptomaten und die Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten, die mit der kombinierten HDR-Brachytherapie und perkutanen Strahlentherapie von Ende 2007 bis Anfang 2009 im UKSH Kiel behandelt worden sind. Der Fokus lag hierbei auf den kurzfristigen Auswirkungen während und nach der Therapie innerhalb eines Zeitraumes von etwa drei Monaten. Es erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien und Normativdaten.

5.1 Patientenanzahl und Rücklaufquote

Die Patientenzahl ist im Zeitverlauf leicht gesunken. Diese Beobachtung ist jedoch bei einer prospektiven Studie mit zahlreichen elektiven Terminen (sieben Messzeitpunkte in drei Monaten) während der Radiotherapie und nach abgeschlossener Behandlung in der Literatur bekannt und wird häufig erhoben. Die Rücklaufquote war generell sehr gut mit Werten über 88,9% bei der Messung der Toxizität während der Therapie. Lediglich beim letzten Messzeitpunkt (t6) fiel sie auf 66,7%. Auch bei der Messung der Lebensqualität ist die Antwortrate der untersuchten Patienten außerordentlich gut und bewegt sich zwischen 76% und 85%. Diese fällt allerdings auch am letzten Messzeitpunkt (t6) auf noch akzeptable 61%. Speziell bei der Skala „Sexualfunktion“ des Fragebogens QLQ-PR25 wird der geringste Stichprobenumfang gemessen (n=8-14). Die vier zugehörigen Fragen konnten jedoch nur bei sexueller Aktivität in den letzten vier Wochen beantwortet werden (siehe 3.4.2). Die Analyse der sexuellen Gesundheit mit dem validierten IIEF-5-Instrument betrug eine sehr gute Rücklaufquote zwischen 85% und 92,6% während der Therapie und fiel leicht auf 75,9% beim letzten Messzeitpunkt (t6).

5.2 Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30 und QLQ-PR25

In der Reliabilitätsanalyse des QLQ-C30 zeigten sich über den gesamten Untersuchungszeitraum weitestgehend zufriedenstellende Werte. Nur für die Skalen „Übelkeit/Erbrechen“, „Kognitives Befinden“ und „Soziales Befinden“ lagen zum Teil Cronbach's Koeffizienten kleiner als 0,7 vor. Die geringe interne Konsistenz für die Skala „Übelkeit/Erbrechen“ (t_0 bis $t_6 < 0,001$) liegt darin begründet, dass mehrere Patienten über Übelkeit verschiedenen Ausmaßes geklagt haben, aber keiner von ihnen erbrechen musste. Zwischen den beiden Items lag in unserem Fall somit eine niedrige Korrelation vor. Ähnliche Ergebnisse mit Cronbach's Koeffizienten kleiner als 0,7 zeigte die spanische Studie von Arraras und Mitarbeitern (Arraras et al. 2008).

Im QLQ-PR25 zeigten sich insgesamt niedrigere Cronbach's alpha Koeffizienten als im QLQ-C30. In der Skala „Sexualfunktion“ lag der Wert zu allen Zeitpunkten unter 0,5 bei außerdem geringer Patientenzahl (siehe 4.1). Hier könnte das kleine Kollektiv eine Rolle gespielt haben sowie der Umstand, dass einige Fragen über die Sexualfunktion für ältere Menschen problematisch gewesen sein könnten. Auch die bei vielen Patienten fehlende sexuelle Aktivität kann eine Erklärung sein.

Die Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ wies ebenfalls geringe Cronbach's alpha Koeffizienten zu allen drei Zeitpunkten auf. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass sich in unserem Kollektiv Patienten mit und ohne Hormontherapie befanden. Diese beiden Gruppen unterschieden sich in der Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ signifikant in t_0 ($p=0,003$) und t_6 ($p=0,013$). Weiterhin war zu den Zeitpunkten t_5 und t_6 der Cronbach's Koeffizient bei den Darmsymptomen kleiner 0,7.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in der von van Andel und Mitarbeitern publizierten internationalen Feldstudie mit einer reduzierten internen Reliabilität für die Skalen „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ und „Darmsymptome“ mit Cronbach's Koeffizienten kleiner als 0,7. Deshalb empfahlen sie eine vorsichtige Interpretation dieser Skalen (van Andel et al. 2008).

5.3 Akuttoxizität (IPSS und CTCAE)

Um die Prostata strahlentherapeutisch adäquat behandeln zu können, kommt es auch zur Bestrahlung von anatomisch benachbarten Strukturen wie Teilen der Blase, des Rektums, der Urethra, Blutgefäßen und Nerven. Hieraus ergeben sich die möglichen Toxizitäten. Die Akuttoxizität wurde mit dem IPSS und insbesondere den CTCAE

ermittelt. Da es keine vergleichbaren Studien mit Untersuchung der CTCAE bei der kombinierten HDR-BT und perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms gibt, musste zum Vergleich auf Daten von nicht kombinierten Verfahren zurückgegriffen werden.

Der IPSS war bei Behandlungsende (t5) signifikant erhöht und verbesserte sich jedoch nach ca. drei Monaten (t6) unterhalb des Referenz-Wertes vor Therapiebeginn (t0). Eine Langzeitbeobachtung des IPSS nach Brachytherapie allein oder mit kombinierter EBRT beim Prostatakarzinom von Li und Mitarbeitern zeigte ebenfalls den höchsten mittleren Score einen Monat postoperativ, der sich dann aber nur langsam über 24 Monate wieder dem Ausgangswert näherte (Li et al. 2014). In der vorliegenden Studie erfolgte die Erholung rascher.

Die wöchentliche mittels CTCAE abgefragte Toxizität zeigte sich in einigen Skalen auffällig, während sich andere nicht signifikant veränderten. Generell war die registrierte CTCAE-Toxizität eher gering-gradig (Grad 1-2). Vor Therapiebeginn (Referenzwert bei Messzeitpunkt t0) lagen, abgesehen von einer Pollakisurie bei knapp der Hälfte der Patienten und Durchfall (5,8%), kaum Beeinträchtigungen vor. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3) traten während der Therapie nur vereinzelt in Form von Durchfall (2,2% bei Strahlentherapieende t5) und Pollakisurie (10% ebenfalls bei Strahlentherapieende t5) auf. In beiden Skalen erfolgte jedoch eine sehr gute Erholung auf 0% (Durchfall) und 2,8% (Pollakisurie) beim letzten Messzeitpunkt nach drei Monaten (t6). Die häufigsten Nebenwirkungen während der Therapie waren sehr mild (Grad 1) und betrafen mit Diarrhoe (42% Grad 1 bzw. 4% Grad 2 in der Bestrahlungswoche vier bei t4), Proktitis (34% Grad 1 bzw. 8% Grad 2 in der Bestrahlungswoche vier bei t4), Pollakisurie (50% Grad 1 bzw. 28% Grad 2 in der Bestrahlungswoche vier bei t4) und Zystitis (34% Grad 1 in der Bestrahlungswoche vier bei t4 bzw. 6,3% Grad 2 in der Bestrahlungswoche drei bei t3) den Darm- und Urogenitaltrakt sowie in geringerem Maße die Haut in Form von Dermatitis (26,5% Grad 1 in der Bestrahlungswoche fünf bei t5 bzw. 2% Grad 2 in der Bestrahlungswoche drei bei t3). Bei den Darm-Skalen erfolgte jedoch eine sehr gute Erholung nach 3 Monaten (t6) unter die Referenzwerte (Durchfall Grad 1 5,6% bei t6 versus 5,8% bei t0; Grad 1-Proktitis 0% bei t6 versus 1,8% bei t0) und beim Urogenitaltrakt eine weitgehend gute Erholung auf nahezu die Referenzwerte (Pollakisurie 50% Grad 1 bzw. 5,6% Grad 2 bei t6 versus Grad 1 32,7% bzw. Grad 2 13,5% bei t0; Grad 1-Zystitis 5,6% bzw. 2,8% Grad 2 bei t6 versus 3,8% bzw. 0% bei t0).

Übelkeit/Erbrechen, Obstipation, Blasenkrämpfe, konstitutionelle Symptome und Muskelschmerz waren weniger relevant und veränderten sich kaum über den Beobachtungszeitraum. Insgesamt traten in den Behandlungswochen drei bis fünf (Messzeitpunkte t3-t5) die meisten unerwünschten Nebenwirkungen auf. In der Nachschau (t6) kam es in den meisten relevanten Skalen zu einer Verbesserung der Toxizität in etwa auf das Niveau des Ausgangswertes oder darunter.

Dass harnwegsassoziierte Nebenwirkungen als Folge der EBRT und insbesondere der Brachytherapie häufige Probleme darstellen, wird durch eine Vielzahl von Studien belegt. Eine Metaanalyse von Liberman und Kollegen zeigte milde bis moderate Harnwegsprobleme in 20-50% nach den jeweiligen Monotherapien (Liberman et al. 2014). Die gemessene Inzidenz unserer Datenerhebung entspricht in etwa der Literatur (Maximalwerte Grad 1 50% bei t4, bzw. 36% Grad 2 und 10% Grad 3 bei Strahlentherapieende t5).

Eine obstruktive Symptomatik (Harnverhalt) betraf während der Therapie im Maximum 8,2% (Grad 1) und 2% (Grad 2) der Patienten am Strahlentherapieende (Messzeitpunkt t5) und war damit weniger relevant als eine Irritation (Pollakisurie, Zystitis). Das mit durchschnittlich 34,2 cm³ eher geringe Prostatavolumen unserer Patienten könnte hierbei bedeutsam gewesen sein. Pinkawa und Kollegen konnten zeigen, dass Patienten mit einem großen Prostatavolumen (>44 cm³) nach Strahlentherapie eher unter einem Harnverhalt leiden (Pinkawa et al. 2008). Gleiches gilt für die Brachytherapie (Landis et al. 2005), wobei ein zu großes Prostatavolumen hier eine relative Kontraindikation darstellt.

Gastrointestinale Nebenwirkungen präsentierten sich in unserem Kollektiv hauptsächlich in milder Ausprägung als Grad 1. Eine Toxizität größer als Grad 1 betraf während der Therapie nur maximal 12% der Patienten (4% Durchfall bzw. 8% Proktitis). Eine schwere Toxizität (Grad 3) trat nur bei einem Patienten auf (2,2%). Ähnlich niedrige Werte einer Grad 3-Toxizität mit maximal 0,5% zeigten auch Gelblum und Potters in einer großen Studie mit 825 Patienten, die hauptsächlich mit einer Brachytherapie behandelt wurden sowie einige mit kombinierter EBRT und Brachytherapie (Gelblum und Potters 2000). Unsere Ergebnisse sowie die veröffentlichte Literatur lassen schlussfolgern, dass die interstitielle Brachytherapie als Boost-Methode die Rate der gastrointestinalen Toxizität reduzieren kann.

Interessante Ergebnisse zeigt die Studie von Kim und Kollegen bezüglich der späten gastrointestinalen Toxizitäten nach einer Strahlentherapie (Kim et al. 2011). 28.088

Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom wurden hinsichtlich höhergradiger rektaler Toxizität (Grad 3-5) getrennt nach der stattgehabten Bestrahlungsvariante untersucht. Außerdem erfolgte ein Vergleich mit 13.649 Männern, deren Prostatakarzinom konservativ behandelt worden ist. Zum einen zeigte sich nach fünf Jahren weiterhin ein erhöhtes Risiko rektaler Toxizität gegenüber den Patienten mit konservativer Therapie. Zum anderen fand sich die niedrigste Rate an rektaler Toxizität in der Gruppe der Brachytherapie und die höchste Rate bei Patienten, die mit Protonen behandelt worden waren. Die kombinierte Therapie (HDR-BT + EBRT) lag dazwischen.

Eine Hyperpigmentierung und Induration der Haut traten während der Therapie insgesamt selten auf, erreichten aber ihr Maximum in der Nachschau (t6) mit 9,1%. Diese kutanen Veränderungen sind dosisabhängige späte Nebenwirkungen einer Strahlentherapie und können typischerweise frühestens zehn Wochen nach Behandlung auftreten (Small und Woloschak 2006). Bei längerer Nachbeobachtung wäre somit durchaus ein weiterer Anstieg dieser Nebenwirkungen denkbar.

5.4 Lebensqualität (QLQ-C30, QLQ-PR-25, LQ und Karnofsky-Index)

Die longitudinale Analyse unserer Daten zeigt, dass es mit Abschluss der Behandlung (t5) Einschränkungen der Lebensqualität in fast allen Skalen im Vergleich zum Behandlungsbeginn (t0) gab, welche sechs Wochen nach Therapieende (t6) jedoch bereits wieder deutlich nachgelassen haben. In den meisten Skalen kam es sechs Wochen nach Therapieende (t6) sogar zu einer Verbesserung der Lebensqualität verglichen mit dem Status vor Therapie (Referenzwerte bei t0).

Im QLQ-C30 zeigten sich die signifikantesten Unterschiede in den Skalen „Allgemeine Lebensqualität“, „Emotionales Befinden“ und „Durchfall“ mit p jeweils $\leq 0,001$ (t0 und t6 gegenüber t5).

Tabelle 18 zeigt die mittleren Scores von QLQ-C30 zu Zeitpunkt t0 und t6 verglichen mit der Allgemeinbevölkerung und einem Kollektiv von Prostatakarzinompatienten. Die Daten wurden den EORTC QLQ-C30 Reference Values (Scott et al. 2008) und deutschen repräsentativen Umfragedaten entnommen (Waldmann et al. 2013). Hierbei ist zu beachten, dass das Durchschnittsalter der Vergleichsdaten niedriger ist und in den Reference Values Probanden verschiedener Nationalitäten und weiblichen Geschlechts enthalten sind. Bemerkenswert ist, dass sich unsere mittleren Scores insbesondere 6 Wochen nach Therapieende (t6) wenig von denen der

Allgemeinbevölkerung unterschieden. Ein Einflussfaktor hierfür kann der sogenannte „Response-Shift“ sein, ein durch die Krebserkrankung veränderter Bewertungsmaßstab der Lebensqualität. Hinweise, dass dieser auch in der Bewertung der Lebensqualität bei Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms eine Rolle spielt, geben verschiedene Studien (Gerlich et al. 2016, Korfage et al. 2007).

Auffällig war der geringe Anteil von Patienten mit Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung in unserem Kollektiv, während Durchfall stärker ausgeprägt war. Der stärker symptomatische Durchfall und damit einhergehend weniger Koprostase kann als Nebenwirkung durch die Strahlenbelastung im Bereich des Enddarmes erklärt werden. Atemnot war in unserem Kollektiv schon vor der Therapie höher als in allen Vergleichsgruppen und änderte sich zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht signifikant. Da anamnestisch bei etwa 6% der Patienten eine Lungenerkrankung und 47% der Patienten eine Herzerkrankung vorlag, ist hier von einer strahlentherapieunabhängigen Beeinflussung durch die Vorerkrankungen auszugehen.

Insgesamt betrachtet sind die Werte von QLQ-C30 zu t0 und t6 unseres Patientenkollektivs vergleichbar mit denen der Allgemeinbevölkerung und der Vergleichsgruppe von Prostatakarzinompatienten.

Tabelle 18: Vergleich der Symptomskalen von verschiedenen QLQ-C30-Scores mit unserem Patientenkollektiv.

Skalen	Allgemeinbevölkerung (Scott)	Allgemeinbevölkerung (Waldmann)	Vergleichsgruppe mit PCa (Scott)	Eigene Daten	
				t0	t6
	n=7,802	n=2,050	n=3,361	n=49-50	n=33
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
QL	71,2 (22,4)	67,4 (23,4)	68,4 (22,2)	71,1 (20,7)	72,0 (18,6)
PF	89,8 (16,2)	87,0 (19,0)	80,2 (25,6)	84,0 (21,0)	86,3 (16,3)
RF	84,7 (25,4)	80,7 (27,9)	82,7 (28,2)	79,3 (27,3)	80,8 (22,5)
EF	76,3 (22,8)	72,4 (24,5)	76,6 (23,0)	73,2 (23,9)	78,5 (22,5)
CF	86,1 (20,0)	83,8 (21,8)	83,2 (20,8)	86,7 (18,1)	87,9 (15,7)
SF	87,5 (22,9)	83,3 (26,4)	80,2 (27,2)	79,0 (21,5)	82,3 (20,0)

(QL = Allgemeine Lebensqualität, PF = Körperliches Befinden, RF = Rollenfunktion, EF = Emotionales Befinden, CF = Kognitives Befinden, SF = Soziales Befinden, PCa = Prostatakarzinom, t0 = vor Therapiebeginn, t6 = 6 Wochen nach Therapieende)

Tabelle 19: Vergleich der Funktionsskalen von verschiedenen QLQ-C30-Scores mit unserem Patientenkollektiv.

Skalen	Allgemeinbevölkerung (Scott)	Allgemeinbevölkerung (Waldmann)	Vergleichsgruppe mit PCa (Scott)	Eigene Daten	
				t0	t6
	n=7,802	n=2,050	n=3,361	n=49-50	n=33
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
FA*	24,1 (24,0)	28,8 (24,9)	26,9 (26,6)	23,7 (24,8)	25,3 (23,6)
NV*	3,7 (11,7)	3,5 (11,4)	5,1 (14,2)	1,7 (7,7)	1,0 (4,0)
PA*	20,9 (27,6)	25,2 (29,1)	23,3 (30,3)	21,0 (29,7)	17,7 (27,0)
DY*	11,8 (22,8)	15,3 (26,0)	16,8 (25,7)	22,0 (28,3)	24,2 (31,5)
SL*	21,8 (29,7)	23,7 (31,0)	24,5 (30,5)	25,3 (29,8)	25,3 (27,7)
AP*	6,7 (18,3)	7,6 (19,3)	10,4 (23,6)	8,7 (23,1)	8,1 (18,7)
CO*	6,7 (18,4)	6,0 (18,0)	14,6 (27,2)	4,0 (12,8)	2,0 (8,1)
DI*	7,0 (18,0)	9,5 (21,1)	8,4 (19,4)	12,0 (25,0)	13,1 (23,5)
FI*	9,5 (23,3)	12,0 (25,8)	9,0 (21,5)	14,0 (21,4)	10,1 (17,6)

(FA = Müdigkeit, NV = Übelkeit/Erbrechen, PA = Schmerzen, DY = Atemnot, SL = Schlaflosigkeit, AP = Appetitlosigkeit, CO = Verstopfung, DI = Durchfall, FI = Finanzielle Probleme, PCa = Prostatakarzinom, t0 = vor Therapiebeginn, t6 = 6 Wochen nach Therapieende)

Es gibt kaum Daten zur Lebensqualität der kombinierten HDR-BT/EBRT, die zum Vergleich herangezogen werden können. Zwei Studien, welche die Lebensqualität fünf bzw. sieben Jahre nach kombinierter Behandlung gemessen haben, zeigten nur geringe Auswirkungen auf die allgemeine Lebensqualität (QLQ-C30), während im krankheitsspezifischen QLQ-PR25 besonders Harn- und Darmtrakt betroffen waren (Wahlgren et al. 2007 und Hjäl m-Eriksson et al. 2014).

Bei Betrachtung der Ergebnisse des QLQ-PR25 lässt sich ebenfalls feststellen, dass in den meisten Skalen zu Therapieende (t5) die Funktionalität abnahm und die Symptome zunahmten. In der Nachschau (t6) wurde etwa die Werte vor Therapiebeginn (t0) erreicht. Die therapiebedingte Beeinträchtigung mit der höchsten Signifikanz fand sich wie auch bei der Akuttoxizität (CTCAE) im Harntrakt ($p < 0,001$ für t0 und t6 gegenüber t5). Der Umstand, dass sich die Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ über den Beobachtungszeitraum stabil zeigte, mag dadurch bedingt sein, dass innerhalb dieser Zeit keine Veränderung der hormonellen Therapie durch uns vorgenommen wurde.

Außerdem war die „Sexualfunktion“ zum Zeitpunkt t5 besser als zu den Zeitpunkten t0 und t6, welches durch die hier geringe Anzahl an Antworten erklärt werden kann.

Tabelle 19 zeigt einen Vergleich unserer QLQ-PR25-Scores mit Daten von Hjälm-Eriksson und Selli. In der Studie von Selli und Kollegen wurde ein Großteil der Patienten mit einer radikalen Prostatektomie behandelt (71%) und der QLQ-PR25 zur Baseline und auch drei Monate nach der Therapie bestimmt, was in etwa unserem Zeitpunkt t6 entspricht. Hier zeigte sich nach drei Monaten, anders als bei uns, eine signifikante Verschlechterung in allen Scores bis auf die „Darmsymptome“. Vor Therapiebeginn (t0) war die sexuelle Funktion unserer Probanden deutlich geringer, wobei zu bedenken ist, dass das Kollektiv von Selli im Durchschnitt mit 65,0 Jahren jünger war und außerdem ein geringeres Tumorstadium aufwies (Selli et al. 2014). Die Beobachtung passt aber in der Tendenz zu den Ergebnissen von Resnick und Kollegen, welche eine höhere Rate von sexueller Dysfunktion und Harninkontinenz bei gleichzeitig geringerer Rate an Darmsymptomen bei Patienten mit Zustand nach Prostatektomie gegenüber Patienten mit Zustand nach Radiotherapie zeigen konnten (Resnick et al. 2013).

Hjälm-Eriksson und Kollegen haben in Schweden Daten bezüglich der Lebensqualität sieben Jahre nach erfolgter perkutaner Strahlentherapie mit kombinierter HDR-BT erhoben (Hjälm-Eriksson et al. 2015). Die Patientencharakteristika wie Alter, Tumorstadium sowie die Therapiemethode sind mit unseren Daten vergleichbar. Stellt man die Ergebnisse der QLQ-PR25 Scores gegenüber, fallen lediglich Unterschiede in den Skalen „Sexualfunktion“, Symptome des Harntraktes“ und „Darmsymptome“ auf. Die sexuelle Funktion ist in unserer Gruppe auch hier niedriger, die Symptome des Harntraktes ausgeprägter, während die Darmsymptome geringer ausfallen. Letzteres mag dadurch bedingt sein, dass die radiogenen Nebenwirkungen im Darmbereich ihre maximale Ausprägung erst zwei Jahre nach der Bestrahlung erreichen. Hinweise darauf zeigen die Arbeiten von Odrazka et al. (2010) und Abdalla et al. (2002). Auch eine verbesserte Darmschonung durch die technische Entwicklung der Echtzeitplanung der Brachytherapie im Vergleich zu den älteren Techniken der 90er-Jahre kann als mögliche Erklärung fungieren.

Tabelle 20: Vergleich von verschiedenen QLQ-PR25-Scores mit unserem Patientenkollektiv. Funktionsskalen sind mit * gekennzeichnet.

Skalen	Hjälms- Eriksson (2014)	Selli (2014)		Eigene Daten	
		Baseline	3 Monate nach Therapiebeginn	t0	t6
	n=86	n=293-401	n=202-403	n=14-47	n=11-33
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
PRSAC*	30 (27)	33,2 (4,8)	23,0 (4,7)	29,4 (29,3)	31,3 (28,2)
PRSFU*	60 (21)	79,7 (4,6)	53,1 (4,7)	44,6 (18,4)	43,9 (16,3)
PRURI	19 (17)	14,7 (3,0)	24,1 (3,1)	24,0 (19,3)	24,2 (15,1)
PRBOW	9 (12)	6,2 (1,5)	6,8 (1,5)	5,3 (9,2)	3,5 (8,1)
PRHTR	12 (10)	7,6 (1,8)	13,0 (1,9)	12,6 (16,0)	12,4 (14,6)

(PRSAC = Sexuelle Aktivität, PRSFU = Sexualfunktion, PRURI = Symptome des Harntraktes, PRBOW = Darmsymptome, PRHTR = Hormonbehandlungsbezogene Symptome, t0 = vor Therapiebeginn, t6 = 6 Wochen nach Therapieende)

Eine neoadjuvante Hormontherapie beeinflusste die Lebensqualität in QLQ-C30 und QLQ-PR25 in unserer Untersuchungsgruppe nur wenig. Signifikante Unterschiede zeigten sich in der Skala „Körperliches Befinden“ bei Therapieende (t5) und der Skala „Hormonbehandlungsbezogene Symptome“ zu Therapiebeginn (t0) als auch bei der Nachschau (t6). Eine Bewertung ist hier jedoch bei geringer Fallzahl schwierig. Größer angelegte Studien wie die von Wei und Kollegen zeigen, dass eine neoadjuvante Hormontherapie die Lebensqualität bei Prostatakarzinompatienten postoperativ beträchtlich beeinflussen kann (Wei et al. 2002).

Der Lebensqualitätsindex (LQ), der sich aus der letzten Frage des IPSS ergibt, zeigte ebenfalls, dass sich in unserer Beobachtungsgruppe die Einschränkungen der Lebensqualität nur vorübergehend äußerten. Sechs Wochen nach Therapieende (t6) lag insgesamt bereits eine höhere Patientenzufriedenheit vor als prätherapeutisch. Ähnliche Ergebnisse zeigten Lorion und Kollegen, welche in ihrer Datenerhebung prätherapeutisch, nach drei Monaten, sowie im weiteren Verlauf keine signifikanten Veränderungen des LQ feststellen konnten. Ein Zeitpunkt entsprechend t5 wurde hierbei nicht erfasst und die Patienten wurden mit verschiedenen Therapiemethoden (RP, RT, BT) behandelt (Lorion et al. 2014).

Im Karnofsky-Index gab es behandlungsbedingt deutliche Schwankungen im Zeitverlauf. Während sich vor der Therapie (t0) über 50% der Patienten überhaupt

nicht eingeschränkt fühlten (Karnofsky-Index = 100) fiel dieser Anteil in Woche vier (t4) auf 0%. In der Nachschau (t6) zeigte sich bereits ein deutlicher Trend zur Besserung. Es schien in unserer Untersuchungsgruppe eine Korrelation von Lebensqualität und Karnofsky-Index zu geben.

5.5 Sexuelle Gesundheit (IIEF-5)

Eine Überprüfung der sexuellen Gesundheit während der laufenden Behandlung erscheint wenig zielführend. Hier sind die langfristigen Auswirkungen von vorrangigem Interesse. Verglichen mit anderen Datenerhebungen war allerdings der niedrige mittlere Ausgangswert des IIEF-5 (MW 9,7; Median 7,5) mit einem hohen Anteil an Patienten mit moderater bis schwerer erektiler Dysfunktion in unserem Kollektiv (56%) auffällig. So beträgt der Anteil von Patienten mit moderater bis schwerer erektiler Dysfunktion in einer australischen Kohorte mit lokalisiertem Prostatakrebs präoperativ nur 29%. Außerdem zeigte sich eine Assoziation von erektiler Dysfunktion mit Diabetes mellitus, höherem Alter und Hypertonus (Ong et al. 2015). In einer Analyse von Yap und Kollegen lag der präoperative mediane IIEF-5 von 118 Patienten mit lokalisiertem PCa mit 23 deutlich höher (Yap et al. 2016).

Aufgrund ihrer multifaktoriellen Aspekte ist eine Interpretation der Ergebnisse der sexuellen Gesundheit nicht trivial. Daten zur sexuellen Gesundheit vor der Diagnosestellung der Krebserkrankung lagen nicht vor. Mögliche Einflussfaktoren waren das in unserer Studie relativ hohe mittlere Patientenalter (69,5 Jahre), das Vorliegen eines Diabetes Mellitus bei 18,9%, die hohe Anzahl von Patienten mit einer neoadjuvanten Hormontherapie (37%) und die zeitliche Nähe zu therapeutischen Maßnahmen. In der Analyse zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Hormontherapie unseres Kollektivs ($p=0,812$). Die geringe sexuelle Gesundheit unserer Patienten wurde auch durch die Frage Nummer 51 „Waren Sie während der letzten 4 Wochen sexuell aktiv?“ des QLQ-PR25 unterstrichen, welche von 63% der Patienten mit „überhaupt nicht“ beantwortet wurde.

5.6 Bewertung der Studie

Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit mit sechs Wochen nach Therapieende sind hauptsächlich Aussagen bezüglich des kurzfristigen Einflusses der Therapie auf die Lebensqualität und Akuttoxizität möglich. Die nahezu vollständige Erholung sechs Wochen nach Therapieende (t6) könnte durch die fehlende weitere Nachbeobachtung

zu einem verzerrten Bild führen, da keine Spätkomplikationen erfasst werden. Außerdem liegt eine verhältnismäßig geringe Fallzahl vor, die sich auch dadurch erklärt, dass die Patienten mit einer alleinigen EBRT von der Auswertung ausgeschlossen worden sind.

Stärken der Arbeit sind die hohe Frequenz an Untersuchungen zur Erfassung der Akuttoxizität sowie das prospektive Design der Studie. Weiterhin kamen zur Erfassung von Lebensqualität und Akuttoxizität eine Vielzahl von Instrumenten zum Einsatz.

Schließlich bietet die vorliegende Arbeit auch sehr wichtige Werte zu Baselines vor Therapiebeginn. Insgesamt können die komplex erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Toxizität nach CTCAE und zur sexuellen Gesundheit als Ausgangs- und Referenzwerte für Erhebungen mit langfristiger Nachbeobachtung dienen.

6. Zusammenfassung

Die High-Dose-Rate-Brachytherapie kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie hat einen festen Stellenwert in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Lebensqualität, sexuelle Funktion und Akuttoxizität von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die mit dieser kombinierten Methode behandelt wurden, zu erfassen. Weiterhin sollten die Einflüsse einer neoadjuvanten Hormontherapie auf die Lebensqualität und sexuelle Funktion untersucht werden.

Die Datenerhebung erfolgte von November 2007 bis März 2009. Es wurden insgesamt 54 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Ausschlusskriterien waren Rezidivbehandlungen und das Vorliegen von Metastasen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 69,5 Jahre und der mittlere initiale PSA-Wert war 19,8 ng/ml. Bei 7% lag ein Low-Risk-, bei 39% ein Intermediate-Risk- und bei 50% ein High-Risk-Karzinom vor. Die Therapie erfolgte über fünf Wochen mit einer perkutanen Strahlentherapie von 5x2 Gray pro Woche und zwei High-Dose-Rate-Brachytherapie-Sitzungen in zweiwöchigem Abstand mit je 15 Gray pro Sitzung, sodass eine kumulative nominale Gesamtdosis von 70 Gray erreicht wurde.

Die Erfassung von Lebensqualität, sexueller Gesundheit und Obstruktionssymptomatik erfolgte mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, IIEF-5 und IPSS jeweils vor Therapiebeginn, bei Therapieende sowie sechs Wochen nach Therapieende. Die Akuttoxizität wurde mithilfe ausgewählter Items der CTCAE (Version 3.0) zusätzlich zu den oben genannten Zeitpunkten wöchentlich während der Therapie bestimmt.

Die Reliabilitätsanalyse von QLQ-C30 und QLQ-PR25 zeigte in den meisten Skalen zufriedenstellende Cronbach's alpha Koeffizienten.

Die allgemeine Lebensqualität war vor Therapiebeginn und sechs Wochen nach Therapieende wenig beeinträchtigt und mit der Lebensqualität der Allgemeinbevölkerung und Patienten mit einem Prostatakarzinom in den meisten Punkten vereinbar.

Die Lebensqualität sank für verschiedene Parameter während der Therapie größtenteils ab, es traten ferner leichte (Grad 1), mäßige (Grad 2) und selten schwerwiegende (Grad 3) Toxizitäten auf. Höhergradige Toxizitäten (Grad 4 und 5) wurden nicht registriert. Am häufigsten betroffen waren der Urogenital- und Darmtrakt

sowie die Haut. Lebensqualität und Toxizitäten erreichten sechs Wochen nach Therapieende weitestgehend wieder ihr jeweiliges Ausgangsniveau. Die sexuelle Gesundheit war insgesamt niedrig mit einem hohen Anteil an Patienten mit moderater bis schwerer erektiler Dysfunktion bereits vor der Behandlung (56%).

Ein Einfluss einer neoadjuvanten Hormontherapie auf die Lebensqualität bzw. die sexuelle Gesundheit konnte nicht festgestellt werden.

Wir haben zeigen können, dass die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer High-Dose-Rate-Brachytherapie eine gut verträgliche Therapieoption beim lokalisierten Prostatakarzinom darstellt. Die Einschränkungen in der Lebensqualität sowie die Toxizitäten zeigten sich bereits nach sechs Wochen weitestgehend rückläufig. Langfristige Auswirkungen der Therapie wurden allerdings aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraumes in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

7. Anhang

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abb. 33/1: Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 Vorderseite.



EORTC QLQ - PR25

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind. Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht.

Während der letzten Woche...	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Wenn Sie Harndrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts häufig aufstehen mussten, um Wasser zu lassen?	1	2	3	4
35. War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mussten?	1	2	3	4
36. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
38. Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen. Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?	1	2	3	4
39. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt?	1	2	3	4
40. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Darmprobleme eingeschränkt?	1	2	3	4
41. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Abgang von Stuhl?	1	2	3	4
42. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
43. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
45. Hatten Sie schmerzende oder vergrößerte Brustdrüsen oder Brustwarzen?	1	2	3	4
46. Hatten Sie Schwellungen in Ihren Beinen oder Knöcheln?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abb. 34/1: Fragebogen EORTC QLQ-PR25 Vorderseite.

Während der letzten 4 Wochen...	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Empfanden Sie die Gewichts abnahme als Problem?	1	2	3	4
48. Empfanden Sie die Gewichts zunahme als Problem?	1	2	3	4
49. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger männlich gefühlt?	1	2	3	4
50. Hatten Sie Interesse an Sex?	1	2	3	4
51. Waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4

BEANTWORTEN SIE DIE NÄCHSTEN VIER FRAGEN BITTE NUR, WENN SIE WÄHREND DER LETZTEN 4 WOCHEN SEXUELL AKTIV WAREN

52. Konnten Sie Sex geniessen?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?	1	2	3	4
54. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (z.B. trockene Ejakulation)?	1	2	3	4
55. War Ihnen bei sexueller Intimität oder dem Gedanken an sexuelle Intimität unwohl?	1	2	3	4

Abb. 34/2: Fragebogen EORTC QLQ-PR25 Rückseite.

Fragebogen zur Ermittlung des IPSS

Alle Angaben beziehen sich auf die letzten 4 Wochen		Niemals	Seltener als in einem von fünf Fällen	Seltener als in der Hälfte der Fälle	Ungefähr in der Hälfte der Fälle	In mehr als der Hälfte der Fälle	Fast immer
1.	Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	0	1	2	3	4	5
2.	Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	0	1	2	3	4	5
3.	Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen (Harnstottern)?	0	1	2	3	4	5
4.	Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5
5.	Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5
6.	Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0	1	2	3	4	5
7.	Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? (Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.)	0	1	2	3	4	5
Gesamtsymptomen-Score IPSS =							

Mit einer zusätzlichen Frage ermittelt der Arzt die Beeinträchtigung der Lebensqualität:

Lebensqualitätsindex (L)							
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen künftig nicht mehr ändern würden?	Ausgezeichnet	Zufrieden	Überwiegend zufrieden	Gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	Überwiegend unzufrieden	Unglücklich	Sehr schlecht
	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

Abb. 35: Fragebogen zur Ermittlung des IPSS mit Lebensqualitätsindex.

Fragebogen zur sexuellen Gesundheit beim Mann (IIEF-5)

Sexualität ist ein wichtiger Teil des gesamten körperlichen und seelischen Wohlbefindens. Erektionsstörungen gehören zu den häufigsten Sexualstörungen. Dieser Fragebogen soll Ihnen und Ihrem Arzt helfen herauszufinden, ob Sie an einer Erektionsstörung leiden.

Zu jeder Frage gibt es mehrere Antwortmöglichkeiten. Bitte wählen Sie die Antwort aus, die Ihre eigene Situation am besten beschreibt. Wir möchten Sie bitten, keine Frage auszulassen und jeder Frage nur eine einzige Antwort zuzuordnen. Kreuzen Sie bitte an.

Möchten Sie die Fragen beantworten? Ja Nein

Betrachten Sie die **letzten 6 Monate**:

1. Wie zuversichtlich sind Sie, eine Erektion zu bekommen und aufrechterhalten zu können?

Sehr hoch
Hoch
Mittelmäßig
Niedrig
Sehr niedrig
2. Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr die Erektion bis zum Ende des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
Äußerst schwierig
Sehr Schwierig
Schwierig
Ein bisschen schwierig
Nicht schwierig
3. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug, um in Ihren Partner einzudringen?

Keine sexuelle Aktivität
Fast nie oder nie
Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)
Fast immer oder immer
4. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
Fast nie oder nie
Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)
Fast immer oder immer
5. Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, die Erektion aufrechtzuerhalten, nachdem Sie in Ihren Partner eingedrungen waren?

Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
Fast nie oder nie
Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
Meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)
Fast immer oder immer

Abb. 36: Fragebogen zur Ermittlung des IIEF-5.

Prostatakarzinomstudie, Akuttoxizität

Patientenetikett

Telefonnummer:

ggf. Telefonnummer mobil:

	Vor Therapiebeginn	Woche 1 (1-5)	Woche 2 (6-10)	Woche 3 (11-15)	Woche 4 (16-20)	Woche 5 (21-25)	Woche 6 (26-30)	Woche 7 (31-35)	Nachschau
DATUM									
GASTRO-INTESTINAL									
1. Übelkeit									
2. Erbrechen									
3. Durchfall/ Tenesmen									
4. Proktitis									
5. Obstipation									
6. Inkontinenz, Rektum									
UROGENITAL									
7. Inkontinenz, Blase									
8. Hamverhalt									
9. Pollakisurie									
10. Blasenkrämpfe									
11. Zystitis									
12. Hämaturie									
HAUT									
13. Hyperpigmentierung									
14. Juckreiz									
15. Haut/ Unterhaut RTOG/ EORTC									
16. Induration/ Fibrose									
ALLGEMEIN									
17. Appetit									
18. Gewichtsabnahme									
19. Schmerz									
20. Myalgie									
21. Schwitzen									
22. Schüttelfrost									
23. Hitzewallungen									
24. Karnofsky Index in %									
ANTI-HORMONELLE THERAPIE (Ja/Nein), Präparat näher zu bezeichnen									

Prostatakarzinomstudie, Akuttoxizität nach CTC-AE v. 3.0 ©Arne Grün Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Abb. 37: Bogen zur Dokumentation der Akuttoxizität nach CTCAE Version 3.0 und des Karnofsky Index.

Prostatakarzinomstudie, Akuttoxizität

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 3.0, August 2006

GRAD	0	1	2	3	4	5
1. Übelkeit		Appetitlosigkeit ohne Diätänderungen	Orale Nahrungsaufnahme vermindert ohne Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Mangelernährung; IV Flüssigkeitssubstitution < 24 h indiziert	Inadequate orale Kalorien- oder Flüssigkeitszufuhr; IV Flüssigkeitssubstitution, Sondenernährung oder TPE > 24 h indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen	
2. Erbrechen		1 Episode in 24 h	2 – 5 Episoden in 24 h; IV Flüssigkeitssubstitution indiziert < 24 h	≥ 6 Episoden in 24 h; IV Flüssigkeitssubstitution oder TPE indiziert 24 h	Lebensbedrohliche Konsequenzen	
3. Durchfall		< 4 Stuhlgänge mehr als normal; leicht erhöhte Ausscheidung über Anus praeter	4 – 6 Stuhlgänge mehr als normal; IV Flüssigkeitssubstitution < 24 h, mäßig erhöhte Ausscheidung über Ap; beeinträchtigt ATL noch nicht	≥ 7 Stuhlgänge mehr als normal; Inkontinenz; IV Flüssigkeitssubstitution > 24 h; stationäre Aufnahme; stark erhöhte Ausscheidung über Ap; beeinträchtigt ATL		
4. Proktitis		Misempfindung rektal, keine Intervention indiziert	Symptome beeinträchtigen ATL, medikamentöse Intervention indiziert	Stuhlinkontinenz oder andere Symptome, die ATL beeinträchtigen; operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen (z.B. Perforation)	
5. Obstipation		Gelegentliche oder intermittierende Symptome; gelegentlicher Gebrauch von Stuhlweichern, Abführmitteln, gelegentliche Einschränkungen der Diät, Einläufe	Persistente Symptome mit regelmäßigem Gebrauch von Abführmitteln, Einläufe	Beeinträchtigung der ATL, manuelle Evakuierung indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen (z.B. Ileus, toxisches Megakolon)	
6. Inkontinenz, Rektum		Gelegentlicher Gebrauch von Vorlagen indiziert	Täglich Vorlagen benötigt	Beeinträchtigt ATL, operative Intervention indiziert	Ap indiziert	
7. Inkontinenz, Blase		Gelegentlich (z.B. beim Husten, Niesen), keine Vorlagen indiziert	Spontan, Vorlagen indiziert	Beeinträchtigt ATL; Intervention indiziert (z.B. Kollageninjektion)	Operative Intervention indiziert (z.B. Zystektomie oder permanentes Urostoma)	
8. Harnverhalt		Verzögerung oder Tröpfeln, kein signifikanter Restharn; Verhalt während der unmittelbar postoperativen Periode	Verzögerung mit Indikation zu Medikation; Operative Blasenatonie mit Dauerkatheter < 6 Wochen	Mehrmals tägliche Katheterisierung indiziert; urologische Intervention indiziert (z.B. TURP, suprapubischer DK, Urostoma)	Lebensbedrohliche Konsequenzen; Organversagen (z.B. Blasenruptur)	
9. Pollakisurie/ Nykturie		Verdopplung von Frequenz des Wasserlassens oder Nykturie; Einnässen	> Verdopplung aber < stündlich	≥ stündlich; Drang; DK indiziert		
10. Blasenkrämpfe		Symptomatisch, keine Intervention indiziert	Symptomatisch, Spasmolytikum indiziert	Beruhigungsmittel indiziert	Größere chirurgische Intervention indiziert (z.B. Zystektomie)	
11. Zystitis		Asymptomatisch	Dysurie; Makrohämaturie	Transfusionsbedürftig; IV Schmerzmittel	Stärkste Blutung; Notfalleingriff indiziert	Tod
12. Hämaturie		Minimal oder mikroskopisch; keine Intervention indiziert	Deutliche Blutung, medizinische Intervention oder Harntrakt <i>irrigation</i> indiziert	Transfusion, interventionelle Radiologie, Endoskopie oder operative Intervention indiziert		
13. Hyperpigmentierung		Leicht oder Lokalisiert	Deutlich oder generalisiert			
14. Juckreiz		Leicht oder lokalisiert	Intensiv oder ausgebreitet	Intensiv oder ausgebreitet,		

Prostatakarzinomstudie, Akuttoxizität nach CTC-AE v. 3.0 ©Arne Grün Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

2

Abb. 38/1: Modifiziertes Auswertungsschema für CTCAE Version 3.0.

Prostatakarzinomstudie, Akuttoxizität

				beeinträchtigt ATL	
15. Haut/ Unterhaut nach RTOG/ EORTC		Geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion	Mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolyse (<50%), mäßiges Ödem; lokale Therapie nötig	Ausgeprägtes Erythem , konfluierende feuchte Epitheliolyse (=50%), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig	Tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose; operative Therapie nötig
16. Induration/ Fibrose		Vermehrte Dichte bei Palpation	Mäßige Funktionseinschränkung, keine Beeinträchtigung der ATL; deutliche Zunahme von Dichte und Härte bei Palpation ohne oder mit minimaler Retraktion	Dysfunktion, beeinträchtigt ATL; sehr deutliche Dichte, Retraktion oder Fixierung	
17. Appetit		Appetitlosigkeit ohne Diätveränderungen	Veränderung der oralen Nahrungsaufnahme ohne signifikanten Gewichtsverlust; Nahrungsergänzungsmittel indiziert	Signifikanter Gewichtsverlust oder Mangelernährung (z.B. inadäquate Kalorien- oder Flüssigkeitszufuhr); IV Flüssigkeitssubstitution, Sondenernährung oder TPE indiziert	Lebensbedrohliche Konsequenzen
18. Gewichtsabnahme		5 – <10% von Ausgangswert, keine Intervention	10 - <20% von Ausgangswert, Ernährungsergänzung indiziert	≥20% von Ausgangswert, Sondenernährung oder IV Ernährung	
19. Schmerz, Ort näher zu bezeichnen		Leichter Schmerz, Funktion unbeeinträchtigt	Mäßiger Schmerz; Schmerz oder Schmerzmittel beeinträchtigen Funktion. Keine Beeinträchtigung der ATL	Starker Schmerz; Schmerz oder Schmerzmittel beeinträchtigen deutlich die ATL	
20. Myalgie		Leichter Schmerz, Funktion unbeeinträchtigt	Mäßiger Schmerz; Schmerz oder Schmerzmittel beeinträchtigen Funktion. Keine Beeinträchtigung der ATL	Starker Schmerz; Schmerz oder Schmerzmittel beeinträchtigen deutlich die ATL	
21. Schwitzen		Leicht und gelegentlich	Häufig oder durchnässend		
22. Frieren/ Schüttelfrost		Leicht	Mäßig, Beruhigungsmittel indiziert	Stark/ Schwer oder längerandauernd, spricht nicht auf Beruhigungsmittel an	
23. Hitzewallungen		Leicht	Mäßig		
24. Karnofsky Index in %, s.u.					
	Karnofsky Index			ECOG Zubrot/ WHO AJCC	
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung			0	Volle Aktivität, normales Leben möglich
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome				
80%	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome			1	Eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
70%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen				
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe			2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muss sich weniger als 50% der Tageszeit hinlegen/ ruhen, nicht bettlägerig
50%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenpflegerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig				
40%	Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege			3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt, mehr als 50% der Tageszeit ruhebedürftig (Bett/ Sessel), Pflege/ Hilfe notwendig
30%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig				
20%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Therapie erforderlich Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort			4	Bettlägerig und völlig pflegebedürftig
10%					
0%	Patient ist tot				

Prostatakarzinomstudie, Akuttoxizität nach CTC-AE v. 3.0 ©Arne Grün Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Abb. 38/2: Modifiziertes Auswertungsschema für CTCAE Version 3.0 und den Karnofsky Index.

Tabelle 21: Daten bzgl. QLQ-C30 der Gesamtgruppe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Gesamt	n	MW	SD	Min	Max	Median
QL t0	49	71,09	20,70	16,67	100,00	75,00
QL t5	37	56,31	22,17	16,67	91,67	50,00
QL t6	33	71,97	18,61	25,00	100,00	75,00
PF t0	50	84,00	20,95	13,33	100,00	93,33
PF t5	37	81,80	20,65	33,33	100,00	86,67
PF t6	33	86,26	16,32	40,00	100,00	93,33
RF t0	50	79,33	27,26	0,00	100,00	100,00
RF t5	37	66,22	31,30	0,00	100,00	66,67
RF t6	33	80,81	22,49	33,33	100,00	83,33
EF t0	50	73,17	23,95	16,67	100,00	75,00
EF t5	37	65,54	24,39	0,00	100,00	66,67
EF t6	33	78,54	22,54	8,33	100,00	91,67
CF t0	50	86,67	18,13	33,33	100,00	100,00
CF t5	37	82,88	20,22	33,33	100,00	100,00
CF t6	33	87,88	15,74	50,00	100,00	100,00
SF t0	50	79,00	21,51	33,33	100,00	83,33
SF t5	37	76,58	22,72	33,33	100,00	83,33
SF t6	33	82,32	19,96	33,33	100,00	83,33
FA t0	50	23,67	24,76	0,00	100,00	22,22
FA t5	37	31,53	25,46	0,00	88,89	33,33
FA t6	33	25,25	23,61	0,00	100,00	22,22
NV t0	50	1,67	7,72	0,00	50,00	0,00
NV t5	37	2,25	6,99	0,00	33,33	0,00
NV t6	33	1,01	4,04	0,00	16,67	0,00
PA t0	50	21,00	29,70	0,00	100,00	0,00
PA t5	37	26,13	28,20	0,00	100,00	16,67
PA t6	33	17,68	26,98	0,00	83,33	0,00
DY t0	50	22,00	28,26	0,00	100,00	0,00
DY t5	37	22,52	29,45	0,00	100,00	0,00
DY t6	33	24,24	31,48	0,00	100,00	0,00
SL t0	50	25,33	29,78	0,00	100,00	16,67
SL t5	36	30,56	29,14	0,00	100,00	33,33
SL t6	33	25,25	27,68	0,00	100,00	33,33
AP t0	50	8,67	23,14	0,00	100,00	0,00
AP t5	37	14,14	21,27	0,00	66,67	0,00
AP t6	33	8,08	18,69	0,00	66,67	0,00
CO t0	50	4,00	12,84	0,00	66,67	0,00
CO t5	37	7,20	19,46	0,00	100,00	0,00
CO t6	33	2,02	8,08	0,00	33,33	0,00
DI t0	50	12,00	24,98	0,00	100,00	0,00
DI t5	37	37,84	34,39	0,00	100,00	33,33
DI t6	33	13,13	23,48	0,00	66,67	0,00
FI t0	50	14,00	21,39	0,00	66,67	0,00
FI t5	37	15,32	21,65	0,00	66,67	0,00
FI t6	33	10,10	17,65	0,00	66,67	0,00

Tabelle 22: Daten bzgl. QLQ-C30 der Patienten ohne HT zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Non-HT	n	MW	SD	Min	Max	Median
QL t0	32	72,92	20,95	16,67	100,00	75,00
QL t5	23	57,69	22,96	16,67	91,67	54,17
QL t6	21	74,60	18,72	25,00	100,00	83,33
PF t0	32	85,83	22,26	13,33	100,00	93,33
PF t5	26	85,38	19,05	33,33	100,00	90,00
PF t6	21	90,16	16,82	40,00	100,00	100,00
RF t0	32	82,81	27,27	0,00	100,00	100,00
RF t5	26	69,87	32,67	0,00	100,00	66,67
RF t6	21	82,54	23,85	33,33	100,00	100,00
EF t0	32	74,22	24,72	16,67	100,00	79,17
EF t5	26	64,42	25,99	0,00	100,00	66,67
EF t6	21	81,75	16,38	50,00	100,00	91,67
CF t0	32	83,85	20,07	33,33	100,00	100,00
CF t5	26	80,77	21,44	33,33	100,00	83,33
CF t6	21	86,51	17,17	50,00	100,00	100,00
SF t0	32	80,73	20,79	33,33	100,00	83,33
SF t5	26	78,85	21,89	33,33	100,00	83,33
SF t6	21	88,10	15,04	66,67	100,00	100,00
FA t0	32	22,57	26,70	0,00	100,00	11,11
FA t5	26	30,77	25,97	0,00	88,89	22,22
FA t6	21	22,22	24,60	0,00	100,00	11,11
NV t0	32	2,60	9,57	0,00	50,00	0,00
NV t5	26	1,92	7,19	0,00	33,33	0,00
NV t6	21	0,79	3,64	0,00	16,67	0,00
PA t0	32	22,40	31,00	0,00	100,00	0,00
PA t5	26	25,00	30,28	0,00	100,00	16,67
PA t6	21	17,46	27,63	0,00	83,33	0,00
DY t0	32	17,71	28,06	0,00	100,00	0,00
DY t5	26	19,23	26,95	0,00	100,00	0,00
DY t6	21	17,46	29,10	0,00	100,00	0,00
SL t0	32	25,00	29,33	0,00	100,00	16,67
SL t5	26	30,77	31,16	0,00	100,00	33,33
SL t6	21	23,81	28,17	0,00	100,00	33,33
AP t0	32	9,38	27,09	0,00	100,00	0,00
AP t5	26	16,67	23,57	0,00	66,67	0,00
AP t6	21	9,52	21,46	0,00	66,67	0,00
CO t0	32	3,13	9,87	0,00	33,33	0,00
CO t5	26	6,41	21,12	0,00	100,00	0,00
CO t6	21	1,59	7,27	0,00	33,33	0,00
DI t0	32	10,42	26,01	0,00	100,00	0,00
DI t5	26	34,62	30,52	0,00	100,00	33,33
DI t6	21	12,70	22,30	0,00	66,67	0,00
FI t0	32	12,50	20,30	0,00	66,67	0,00
FI t5	26	12,82	19,04	0,00	66,67	0,00
FI t6	21	7,94	14,55	0,00	33,33	0,00

Tabelle 23: Daten bzgl. QLQ-C30 der Patienten mit HT zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

HT	n	MW	SD	Min	Max	Median
QL t0	17	67,65	20,39	33,33	100,00	66,67
QL t5	11	53,03	20,84	25,00	91,67	50,00
QL t6	12	67,36	18,28	41,67	100,00	66,67
PF t0	18	80,74	18,56	46,67	100,00	83,33
PF t5	11	73,33	22,71	40,00	100,00	73,33
PF t6	12	79,44	13,47	60,00	100,00	80,00
RF t0	18	73,15	26,90	33,33	100,00	75,00
RF t5	11	57,58	27,25	16,67	100,00	66,67
RF t6	12	77,78	20,52	33,33	100,00	75,00
EF t0	18	71,30	23,08	33,33	100,00	70,83
EF t5	11	68,18	21,02	25,00	100,00	66,67
EF t6	12	72,92	30,59	8,33	100,00	87,50
CF t0	18	91,67	13,10	66,67	100,00	100,00
CF t5	11	87,88	16,82	66,67	100,00	100,00
CF t6	12	90,28	13,22	66,67	100,00	100,00
SF t0	18	75,93	23,02	33,33	100,00	83,33
SF t5	11	71,21	24,82	33,33	100,00	66,67
SF t6	12	72,22	23,92	33,33	100,00	75,00
FA t0	18	25,62	21,49	0,00	66,67	27,78
FA t5	11	33,33	25,34	0,00	77,78	33,33
FA t6	12	30,56	21,78	0,00	55,56	33,33
NV t0	18	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NV t5	11	3,03	6,74	0,00	16,67	0,00
NV t6	12	1,39	4,81	0,00	16,67	0,00
PA t0	18	18,52	27,94	0,00	83,33	0,00
PA t5	11	28,79	23,68	0,00	66,67	33,33
PA t6	12	18,06	27,02	0,00	66,67	0,00
DY t0	18	29,63	27,75	0,00	66,67	33,33
DY t5	11	30,30	34,82	0,00	66,67	0,00
DY t6	12	36,11	33,21	0,00	100,00	33,33
SL t0	18	25,93	31,43	0,00	100,00	16,67
SL t5	10	30,00	24,60	0,00	66,67	33,33
SL t6	12	27,78	27,83	0,00	66,67	33,33
AP t0	18	7,41	14,26	0,00	33,33	0,00
AP t5	11	9,09	15,57	0,00	33,33	0,00
AP t6	12	5,56	12,97	0,00	33,33	0,00
CO t0	18	5,56	17,15	0,00	66,67	0,00
CO t5	11	9,09	15,57	0,00	33,33	0,00
CO t6	12	2,78	9,62	0,00	33,33	0,00
DI t0	18	14,81	23,49	0,00	66,67	0,00
DI t5	11	45,45	42,88	0,00	100,00	33,33
DI t6	12	13,89	26,43	0,00	66,67	0,00
FI t0	18	16,67	23,57	0,00	66,67	0,00
FI t5	11	21,21	26,97	0,00	66,67	0,00
FI t6	12	13,89	22,29	0,00	66,67	0,00

Tabelle 24: Daten bzgl. QLQ-PR25 der Gesamtgruppe zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Gesamt	n	MW	SD	Min	Max	Median
PRSAC t0	47	29,43	29,33	0,00	100,00	50,00
PRSAC t5	36	18,98	24,93	0,00	83,33	33,33
PRSAC t6	33	31,31	28,19	0,00	100,00	50,00
PRSFU t0	14	44,64	18,38	25,00	66,67	45,83
PRSFU t5	8	50,00	17,25	25,00	75,00	50,00
PRSFU t6	11	43,94	16,28	16,67	75,00	50,00
PRURI t0	50	23,99	19,27	0,00	79,17	16,67
PRURI t5	37	39,19	22,12	8,33	83,33	33,33
PRURI t6	33	24,24	15,11	4,17	62,50	25,00
PRBOW t0	50	5,33	9,18	0,00	41,67	0,00
PRBOW t5	37	12,39	15,29	0,00	58,33	8,33
PRBOW t6	33	3,54	8,08	0,00	41,67	0,00
PRHTR t0	50	12,64	15,97	0,00	73,33	8,89
PRHTR t5	37	12,75	16,82	0,00	73,33	5,56
PRHTR t6	33	12,39	14,55	0,00	60,00	5,56
PRAID t0	1	33,33	-	33,33	33,33	-
PRAID t5	1	0,00	-	0,00	0,00	-
PRAID t6	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 25: Daten bzgl. QLQ-PR25 der Patienten ohne HT zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Non-HT	n	MW	SD	Min	Max	Median
PRSAC t0	31	34,41	32,18	0,00	100,00	33,33
PRSAC t5	26	23,08	26,28	0,00	83,33	16,67
PRSAC t6	21	32,54	31,39	0,00	100,00	33,33
PRSFU t0	10	44,17	18,86	25,00	66,67	45,83
PRSFU t5	6	48,61	18,57	25,00	75,00	50,00
PRSFU t6	7	36,90	14,32	16,67	58,33	33,33
PRURI t0	32	24,98	19,84	0,00	75,00	18,75
PRURI t5	26	40,06	22,61	12,50	83,33	37,50
PRURI t6	21	22,82	12,33	4,17	45,83	25,00
PRBOW t0	32	5,73	10,46	0,00	41,67	0,00
PRBOW t5	26	9,94	13,54	0,00	58,33	8,33
PRBOW t6	21	1,59	4,26	0,00	16,67	0,00
PRHTR t0	32	8,37	14,45	0,00	73,33	0,00
PRHTR t5	26	11,05	18,01	0,00	73,33	2,78
PRHTR t6	21	9,74	16,77	0,00	60,00	0,00
PRAID t0	0	-	-	-	-	-
PRAID t5	1	0,00	-	0,00	0,00	-
PRAID t6	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 26: Daten bzgl. QLQ-PR25 der Patienten mit HT zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

HT	n	MW	SD	Min	Max	Median
PRSAC t0	16	19,79	20,38	0,00	50,00	16,67
PRSAC t5	10	8,33	18,00	0,00	50,00	0,00
PRSAC t6	12	29,17	22,61	0,00	66,67	33,33
PRSFU t0	4	45,83	19,84	25,00	66,67	45,83
PRSFU t5	2	54,17	17,68	41,67	66,67	54,17
PRSFU t6	4	56,25	12,50	50,00	75,00	50,00
PRURI t0	18	22,22	18,63	0,00	79,17	16,67
PRURI t5	11	37,12	21,85	8,33	83,33	33,33
PRURI t6	12	26,74	19,42	8,33	62,50	22,92
PRBOW t0	18	4,63	6,53	0,00	16,67	0,00
PRBOW t5	11	37,12	21,85	8,33	83,33	33,33
PRBOW t6	12	6,94	11,70	0,00	41,67	4,17
PRHTR t0	18	20,25	16,08	0,00	60,00	18,33
PRHTR t5	11	16,77	13,52	0,00	44,44	16,67
PRHTR t6	12	17,04	8,24	0,00	27,78	16,67
PRAID t0	1	33,33	-	33,33	33,33	-
PRAID t5	0	-	-	-	-	-
PRAID t6	1	0,00	-	0,00	0,00	-

Tabelle 27: Daten bzgl. IPSS der Patienten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

		n	MW	SD	Min	Max	Median
Gesamt	IPSS t0	53	7,30	6,90	0	35	6,00
	IPSS t5	41	10,07	6,69	1	34	8,00
	IPSS t6	36	6,08	4,72	0	19	4,50
Non-HT	IPSS t0	34	7,44	6,53	0	30	6,00
	IPSS t5	28	10,00	6,12	1	23	8,00
	IPSS t6	24	6,25	5,10	0	19	4,50
HT	IPSS t0	19	7,05	7,69	1	35	5,00
	IPSS t5	13	10,23	8,04	2	34	9,00
	IPSS t6	12	5,75	4,03	1	16	5,00

Tabelle 28: Daten bzgl. IIEF-5 zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

		n	MW	SD	Min	Max	Median
Gesamt	IIEF-5 t0	50	9,68	8,58	1	25	7,50
	IIEF-5 t5	46	8,02	7,00	1	20	4,00
	IIEF-5 t6	41	9,20	8,27	1	26	10,00
Non-HT	IIEF-5 t0	33	9,48	7,87	1	24	10,00
	IIEF-5 t5	31	8,52	7,11	1	20	8,00
	IIEF-5 t6	27	8,81	7,61	1	23	10,00
HT	IIEF-5 t0	17	10,06	10,06	1	25	3,00
	IIEF-5 t5	15	7,00	6,90	1	19	3,00
	IIEF-5 t6	14	9,93	9,68	1	26	7,00

8. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F (1993): The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85, S. 365-376

Abdalla I, Ignacio L, Vaida F, Mei-Hsu Awan, A, Jani A, Mamo C, Weichselbaum RR, Vijayakumar S (2002): Evolution of toxicity after conformal radiotherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 5 (4), S. 296–303

Arraras JI, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, Lainez N, Manterola A, Martínez LE, Romero RP, Martínez AM (2008): The EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol*. 61 (8), S. 949-954

Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT (1992): The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 148, S. 1549-1557

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998): Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280, S. 969-974

De Angelis R, Sant, M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R (2014): Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age. Results of EURO CARE-5—a population-based study, *Lancet Oncol*, Vol. 15 (1), S. 23-34

National Cancer Institute (2006): Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, NCI, NIH, DHHS.
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf (Zugriff am 08.02.2017)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) group for research into Quality of Life a: EORTC QLQ-C30.
<http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30> (Zugriff am 08.02.2017)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) group for research into Quality of Life b: Prostate cancer module: QLQ-PR25.
http://www.eortc.be/qol/files/ScoringInstructions/PR25_summary.pdf (Zugriff am 08.02.2017)

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels.

Gasch C, Duwel C, Kopka K, Kratochwil C, Vinsensia M, Eiber M, Maurer T, Haberkorn B, Hadaschik B, Giesel FL (2017): Stellenwert der PSMA-Liganden-Bildgebung beim Prostatakarzinom. *Urologe*, 56 (1), S. 3-12

Gelblum, DY, Potters L (2000): Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (1), S. 119–124

George D, Mallery P (2002): *SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference*, 11.0 Update. 4. Auflage, Allyn & Bacon, S. 231

Gerlich C, Schuler M, Jelitte M, Neuderth S, Flentje M, Graefen M, Krüger A, Mehnert A, Faller H (2016): Prostate cancer patients' quality of life assessments across the primary treatment trajectory: 'True' change or response shift? *Acta Oncol.* 55 (7), S. 814-820

Hautmann R, Gschwend JE a (2014): *Urologie* 5. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, S. 19

Hautmann R, Gschwend JE b (2014): *Urologie* 5. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, S. 158, 219

Hjalm-Eriksson M, Lennernas B, Ullen A, Johansson H, Hugosson J, Nilsson S, Brandberg Y (2015): Long-term health-related quality of life after curative treatment for prostate cancer: a regional cross-sectional comparison of two standard treatment modalities. *Int J Oncol* 46 (1), S. 381–388

Humphrey PA (2004): Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*, 17, S. 292-306

Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948): The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948 (1), S. 634-656

Kim S, Shen S, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Dolan M, Shao YH, Lu-Yao GL (2011): Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* Nov 60 (5), S. 908-916

Korfage IJ, de Koning HJ, Essink-Bot ML (2007): Response shift due to diagnosis and primary treatment of localized prostate cancer: a then-test and a vignette study. *Qual Life Res.* 16 (10), S. 1627-1634

Landis DM, Schultz D, Cormack R, Tempany C, Beard C, Hurwitz M et al. (2005): Acute urinary retention after magnetic resonance image-guided prostate

brachytherapy with and without neoadjuvant external beam radiotherapy. *Urology* 65 (4), S. 750–754

Lee LN, Stock RG, Stone NN (2002): Role of hormonal therapy in the management of intermediate-to highrisk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52 (2), S. 444-452

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, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html> (Zugriff am: 08.02.2017)

Li X, Fang D, Cooperberg MR, Whitson JM, Lue TF, Zhou L, Shinohara K (2014): Long-term follow-up of International Prostate Symptom Score (IPSS) in men following prostate brachytherapy. *World J Urol* 32 (4), S. 1061–1066

Liberman D, Mehus B, Elliott SP (2014): Urinary adverse effects of pelvic radiotherapy. *Transl Androl Urol* 3 (2), S. 186–195

Lorion R, Guerif S, Bouchaert P, Celhay O, Dore B, Fromont G, Irani J (2014): Suivi longitudinal de l'IPSS dans les cinq ans suivant un traitement d'un cancer de prostate localise: analyse globale et par type de traitement. *Prog Urol* 24 (1), S. 31–38

Lu-Yao GL, Yao SL (1997): Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet*, 349, S. 906-910

McNeal JE (1988): Normal histology of the prostate. *Am J surg Pathol*, 12, S. 619-633

Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason M., Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T (2016): Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology (EAU) <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer> (Zugriff am 08.02.2017)

Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I (2002): Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1)

Odrázka K, Doležel M, Vanasek J, Vaculikova M, Zouhar M, Sefrova J, Paluska P, Vosmik M, Kohlova T, Kolarova I, Macingova Z, Navratil P, Brodak M, Prosvic P (2010): Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13 (2), S. 138–143

Ong WL, McLachlan H, Millar JL (2015): Prevalence of Baseline Erectile Dysfunction (ED) in an Australian Cohort of Men with Localized Prostate Cancer. *J Sex Med.*12 (5), S. 1267-1274

Parker C (2005): The Scandinavian Prostate Cancer Group Study: the case for conservative management. *BJU Int*, 96(7), S. 952-953

Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH (2009): Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol*, 93 (2), S. 168-173

Pinkawa M, Fishedick K, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Nussen S, Eble MJ (2008): Toxicity profile with a large prostate volume after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70 (1), S. 83-89

Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S (1998): Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 42 (1), S. 296

Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, van Horn RL, Penson DF (2013): Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 368 (5), S. 436–445

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2015): *Krebs in Deutschland 2011-2012*. 10. Ausgabe, Berlin

Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM (1999): Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 11 (6), S. 319–326

Rübber H. (2007): *Uroonkologie*, 4. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, S. 31

Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse LI, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT (2008): Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 358 (12), S. 1250-1261

Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, Gundy C, Koller M, Petersen MA, Sprangers MAG (2008): EORTC QLQ-C30 Reference Values.

http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_values_manual_2008.pdf (Zugriff am 08.02.2017)

Selli C, Bjartell A, Burgos J, Somerville M, Palacios JM, Benjamin L, Black L, Castro R (2014): Burden of illness in prostate cancer patients with a low-to-moderate risk of progression: A one-year, pan-european observational study. *Prostate cancer* vol 2014, Article ID 472949

Small W, Woloschak GE (2006): *Radiation Toxicity: A Practical Medical Guide*: Springer US. Online

Stübinger SH, Wilhelm R, Kaufmann S, Döring M, Hautmann S, Jünemann KP, Galalae R (2008): Brachytherapy of the prostate cancer. *Urologe*, 47, S. 284–290

Union Internationale Contre le Cancer: How to use TNM. http://www.uicc.org/sites/main/files/private/How_to_use_TNM_0.pdf (Zugriff am 08.02.2017)

van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, Kynaston H, Gontero P, Thalmann G, Akdas A, D'Haese S, Aaronson NK (2008): An international field study of the EORTC QLQ-PR25: A questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 44, S. 2418-2424

Wahlgren T, Nilsson S, Lennernas B, Brandberg Y (2007): Promising long-term health-related quality of life after high-dose-rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (3), S. 662–670

Waldmann A, Schubert D, Katalinic A (2013): Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. *PloS one* 8 (9)

Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, Nyquist L, Sanda MG (2002): Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 20 (2), S. 557–566

Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR (2014): Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 24 (3), S.288-292

Yap T, Ahmed HU, Hindley RG, Guillaumier S, McCartan N, Dickinson L, Emberton M, Minhas S (2016): The effects of focal therapy for prostate cancer on sexual function: A combined analysis of three prospective trials. *Eur Urol* 69 (5), S. 844–851

9. Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie) am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel), Herrn Prof. Dr. med. J. Dunst sowie seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig, für die mir gebotene Möglichkeit, diese Arbeit zu verfassen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Razvan Galalae, für die Überlassung des Dissertationsthemas und seiner steten und engagierten Unterstützung bei dieser Arbeit. Ich danke auch Herrn Prof. Dr. Friedemann Geiger für seine Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Abschließend ein großes Dankeschön an meine Familie und Freunde, für die Unterstützung im Studium und besonders meiner Freundin Dr. med. Britta Köpke für Ihre Geduld und Ihre Ratschläge.