

# Leitlinienreport S3-Leitlinie Prostatakarzinom

Version 7.0 – Mai 2024

AWMF-Registernummer: 043-022OL

Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport.....</b>	<b>4</b>
1.1.	Autoren des Leitlinienreports .....	4
1.2.	Herausgeber .....	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie.....	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie.....	4
1.5.	Kontakt .....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports .....	4
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie.....	5
1.8.	Abkürzungsverzeichnis.....	6
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie .....</b>	<b>7</b>
2.1.	Adressaten .....	7
2.2.	Zielsetzung.....	7
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	7
<b>3.</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....</b>	<b>8</b>
3.1.	Koordination und Redaktion.....	8
3.2.	Steuergruppe der Leitlinie .....	8
3.3.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren.....	8
3.4.	Patientenbeteiligung .....	11
3.5.	Arbeitsgruppen.....	12
3.6.	Methodische Begleitung .....	13
<b>4.</b>	<b>Fragestellungen und Gliederung .....</b>	<b>13</b>
<b>5.</b>	<b>Methodisches Vorgehen .....</b>	<b>15</b>
5.1.	Leitliniensynopse .....	15
5.2.	Systematische Recherchen .....	15

5.3.	Schema der Evidenzklassifikation .....	23
5.4.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	24
5.4.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	24
5.4.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades .....	24
5.4.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz .....	24
<b>6.</b>	<b>Ableitung der Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>26</b>
<b>7.</b>	<b>Reviewverfahren und Verabschiedung .....</b>	<b>26</b>
<b>8.</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>27</b>
<b>9.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>27</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>28</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>29</b>
11.1.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen .....	29
11.2.	Ergebnisse der Konsultationsphase .....	66
<b>12.</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>136</b>

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Autorinnen des Leitlinienreports sind Dr. Julia Lackner und Dr. Stefanie Schmidt. Beide sind Mitarbeiterinnen von UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin.

## 1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie



## 1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)

[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Leitlinienreport 7.0, 2024, AWMF

Registernummer: 043-022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>,

(Zugriff am TT.MM.JJJJ)

## 1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Dieser Leitlinienreport beschreibt die Methodik, die zur Erstellung der Leitlinie angewendet wurde. Weitere Dokumente zur Leitlinie sind die Folgenden:

- Leitlinienreport zur Leitlinie (dieses Dokument)
- Langversion der Leitlinie
- Kurzversion der Leitlinie
- Evidenztabellen zur Leitlinie
- Patientenleitlinie "Früherkennung von Prostatakrebs"
- Patientenleitlinie: "Prostatakrebs 1 - Lokal begrenztes Prostatakarzinom"
- Patientenleitlinie "Prostatakrebs 2 - Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom"
- Englische Übersetzung (geplant)

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>)
- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>)
- Guidelines International Network ([www.gin.net](http://www.gin.net))

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



## 1.8. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
LoE	Level of Evidence
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
RCT	randomisierte kontrollierte Studie

## 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

### 2.1. Adressaten

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Betroffenen und alle Berufsgruppen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

### 2.2. Zielsetzung

Die Leitlinie Prostatakarzinom ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um die Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Betroffene und Behandelnde sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung bei der Früherkennung sicherzustellen. Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, dem Mann (mit Verdacht auf Prostatakarzinom oder nachgewiesenem Prostatakarzinom) angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen.

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten. Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden. Durch die Implementierung leitliniengerechter Behandlung sollen unerwünschte Folgen der Prostatakarzinombehandlung minimiert werden. Kurz- und Langzeitfolgen, insbesondere die Rate an Patienten mit erektiler Dysfunktion, Inkontinenz und Darmschädigung (u. a. Proktitis) sollen für jedes primäre Behandlungsverfahren minimiert werden.

### 2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (maximal 5 Jahre). Die Aktualisierungsarbeiten zu Version 8 sind bereits im Gange. Version 8 wird voraussichtlich im Jahr 2025 publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.  
Leitliniensekretariat UroEvidence  
Martin-Buber-Str. 10  
14163 Berlin  
Email: [prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:prostatakarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 3.1. Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	
Koordinatoren	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Mitglieder Koordinationsteam	Dr. Julia Lackner, MPH (UroEvidence der DGU) Dr. Katharina Leucht Dr. Stefanie Schmidt, MPH (UroEvidence der DGU)
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg
AG-Leiter Aktive Überwachung	Prof. Dr. Christian Bolenz
AG-Leiter mHSPC/mCRPC	Prof. Dr. Bernhard Wörmann
AG-Leiter Pathologie	Prof. Dr. Glen Kristiansen
AG-Leiter Supportiv- und Palliativmedizin	Prof. Dr. Peter Goebell

### 3.2. Steuergruppe der Leitlinie

Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Vorsitzender), PD Dr. Dirk Böhmer, Prof. Dr. Christian Bolenz, Prof. Dr. Franiel, Prof. Dr. Michael Fröhner, Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell, Prof. Dr. Oliver Hakenberg, Prof. Dr. Ken Herrmann, Prof. Dr. Thomas Wiegel (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. Bernhard Wörmann.

### 3.3. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

**Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen** (in alphabetischer Reihenfolge):

- Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG (**AGORS**)
- Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (**PRiO**)
- Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der DKG (**PSO**)
- Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (**ARO**)
- Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (**AUO**)
- Berufsverband der Deutschen Radiologen (**BDR**)
- Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (**BVDST**)
- Berufsverband der Deutschen Urologen (**BVDU**)
- Bundesverband Deutscher Pathologen (**BDP**)
- Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (**BPS**)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (**DEGAM**)
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (**DGG**)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (**DGHO**)

- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (**DGKL**)
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (**DGN**)
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (**DGP**)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (**DGP**)
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (**DEGRO**)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (**DGU**)
- Deutsche Röntgengesellschaft (**DRG**)

Tabelle 2: Mandatsträger der Organisationen

Name	Organisation
Aebersold, Prof. Dr. Daniel	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie ( <b>DEGRO</b> )
Albers, Prof. Dr. Peter	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Asbach, Prof. Dr. Patrick	Berufsverband der Deutschen Radiologen ( <b>BDR</b> )
<i>Stellvertreter: Thierfelder, Prof. Dr. Kolja</i>	
Baumann, Prof. Dr. Freerk	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG ( <b>AGORS</b> )
<i>Stellvertreter: Hoffmann, Dr. Wilfried</i>	
Beyer, PD Dr. Burkhard	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Blana, Prof. Dr. Andreas	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Böhmer, PD Dr. Dirk	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG ( <b>ARO</b> )
Bolenz, Prof. Dr. Christian	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Borkowetz, PD Dr. Angelika	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Burchardt, Prof. Dr. Martin	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Burger, Prof. Dr. Maximilian	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Carl, Ernst-Günther	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe ( <b>BPS</b> )
Ehrmann, Udo	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe ( <b>BPS</b> )
Eiber, Prof. Dr. Matthias	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin ( <b>DGN</b> )
<i>Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali</i>	
Franiel, Prof. Dr. Tobias	Deutsche Röntgengesellschaft ( <b>DRG</b> )
Fröhner, Prof. Dr. Michael	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Ganswindt, Prof. Dr. Ute	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie ( <b>DEGRO</b> )
Goebell, Prof. Dr. Peter Jürgen	Berufsverband der Deutschen Urologen ( <b>BvDU</b> )
Grimm, Prof. Dr. Marc-Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Hadaschik, Prof. Dr. Boris	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Hakenberg, Prof. Dr. Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )
Hammerer, Prof. Dr. Peter	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie ( <b>AUO</b> )
Hartmann, Prof. Dr. Arndt	Deutsche Gesellschaft für Pathologie ( <b>DGP</b> )/ Bundesverband Deutscher Pathologen ( <b>BDP</b> )
Heidenreich, Prof. Dr. Axel	Deutsche Gesellschaft für Urologie ( <b>DGU</b> )

Name	Organisation
Heinzelbecker, Prof. Dr. Julia	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Henkel, Dr. Thomas-Oliver	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Herrmann, Prof. Dr. Ken  <i>Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali</i>	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Höcht, Prof. Dr. Stefan	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)
Höfner, PD Dr. Thomas	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Holdenrieder, Prof. Dr. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Kaiser, Prof. Dr. Ulrich	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Karger, Dr. André	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie der DKG (PSO)
Kaufmann, Prof. Dr. Sascha	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Kirschner, Dr. Peter  <i>Stellvertreterin: Schmalz, Dr. Claudia</i>	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Kötter, Prof. Dr. Thomas	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Krabbe, Prof. Dr. Laura-Maria	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Krause, Prof. Dr. Bernd Joachim  <i>Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali</i>	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Kristiansen, Prof. Dr. Glen	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Loch, Prof. Dr. Tillmann	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Lümmen, Prof. Dr. Gerd	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Machtens, Dr. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Merseburger, Prof. Dr. Axel	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)
Micke, Prof. Dr. Oliver	Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)
Müller, Prof. Dr. Arndt-Christian	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
Niehoff, Prof. Dr. Peter	Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
Ohlmann, Prof. Dr. Carsten	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Polat, PD Dr. Bülent	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)
Rahbar, Prof. Dr. Kambiz	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Name	Organisation
<i>Stellvertreter für die DGN: Afshar-Oromieh, Prof. Dr. Ali</i>	
Ritter, Prof. Dr. Manuel	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Sauter, Prof. Dr. Guido	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/ Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)
Schimmöller, Prof. Dr. Lars	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Schlemmer, Prof. Dr. Heinz-Peter	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Schmidt-Hegemann, PD Dr. Nina Sophie	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Schostak, Prof. Dr. Martin	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Seelig, Werner	Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
Siemer, Prof. Dr. Stefan	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Stenzl, Prof. Dr. Dr. Arnulf	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Steuber, Prof. Dr. Thomas	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Tilki, Prof. Dr. Derya	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
von Amsberg, Prof. Dr. Gunhild	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Wagner, Dr. Sigrid	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Wawroschek, Prof. Dr. Friedhelm	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Wiedemann, Prof. Dr. Andreas	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Wiegel, Prof. Dr. Thomas	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Wörmann, Prof. Dr. Bernhard	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Zamboglou, PD Dr. Constantinos	Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST)
Zips, Prof. Dr. Daniel	Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten (BVDST)

Außerdem wurden folgende Arbeitsgemeinschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben, welche sich zu einer erneuten Mitarbeit jedoch nicht geäußert haben:

- Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der DKG
- Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege der DKG

### 3.4. Patientenbeteiligung

Während des gesamten Erstellungsprozesses waren Patientenvertreter (Herr Carl, Herr Ehrmann, Herr Seelig) des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. an der Erarbeitung und Abstimmung der Empfehlungen direkt beteiligt.

### 3.5. Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder
AG Pathologie	<b>Leitung: Prof. Dr. Glen Kristiansen</b> PD Dr. Dirk Böhmer PD Dr. Angelika Borkowetz PD Dr. Michael Fröhner Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Arndt Hartmann PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann Prof. Dr. Guido Sauter PD Dr. Constantinos Zamboglou
AG Aktive Überwachung	<b>Leitung: Prof. Dr. Christian Bolenz</b> Prof. Dr. Daniel Aebersold Prof. Dr. Patrick Asbach Prof. Dr. Andreas Blana Udo Ehrmann Prof. Dr. Axel Heidenreich Prof. Dr. Stefan Holdenrieder Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Gerd Lümmen PD Dr. Lars Schimmöller Prof. Dr. Martin Schostak Prof. Dr. Daniel Zips Prof. Dr. Boris Hadaschik PD Dr. Thomas Höfner Werner Seelig Prof. Dr. Derya Tilki
AG mHSPC/mCRPC	<b>Leitung: Prof. Dr. Bernhard Wörmann</b> <u>mHSPC</u> Ernst-Günther Carl Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Peter Hammerer Prof. Dr. Arndt Hartmann Prof. Dr. Ken Herrmann Prof. Dr. Stefan Höcht PD Dr. Carsten-Henning Ohlmann Prof. Dr. Dr. Arnulf Stenzl Prof. Dr. Thomas Steuber Prof. Dr. Gunhild von Amsberg Prof. Dr. Andreas Wiedemann Prof. Dr. Laura-Maria Krabbe Prof. Dr. Arndt-Christian Müller  <u>mCRPC</u> Udo Ehrmann Prof. Dr. Matthias Eiber

Arbeitsgruppe	Mitglieder
	PD Dr. Ute Ganswindt PD Dr. Michael Fröhner Prof. Dr. Axel Heidenreich Prof. Dr. Julia Heinzelbecker Prof. Dr. Ulrich Kaiser Prof. Dr. Thomas Kötter Prof. Dr. Bernd Krause Prof. Dr. Peter Niehoff Prof. Dr. Kambiz Rahbar Prof. Dr. Gunhild von Amsberg Prof. Dr. Andreas Wiedemann Dr. Peter Kirschner Prof. Dr. Axel Merseburger PD Dr. Bülent Polat
AG Supportiv-/Palliativtherapie	<b>Leitung: Prof. Dr. Peter Jürgen Goebell</b> Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Ulrich Kaiser Dr. med. André Karger Prof. Dr. Oliver Micke PD Dr. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann Prof. Dr. Thomas Wiegel Prof. Dr. Bernhard Wörmann Dr. Peter Kirschner PD Dr. Burkhard Beyer Prof. Dr. Freerk Baumann

### 3.6. Methodische Begleitung

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (Dr. Monika Nothacker)
- Leitlinienprogramm Onkologie, OL (Dr. Markus Follmann, Thomas Langer, Gregor Wenzel)
- UroEvidence (Dr. Julia Lackner, Dr. Stefanie Schmidt)
- Universitätsklinikum Jena (Dr. Katharina Leucht)

Nähere Informationen zu Vorversionen finden sich in der Dokumentationshistorie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>).

## 4. Fragestellungen und Gliederung

In dieser Version 7 der Leitlinienaktualisierung wurden zu Beginn die vier folgenden Kapitel zur Überarbeitung bestimmt: Pathologie, Aktive Überwachung, Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) und des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) sowie Supportiv- und Palliativtherapie.

AG	Fragestellung und Arbeitsaufträge der Version 7	SR	LA	EK
<b>Pathologie</b>	Harmonisierung des Kapitels und Angleichung an internationale Leitlinien (letzte Aktualisierung: 2018)		X	
<b>Supportiv-/Palliativtherapie</b>	Teilung des Kapitels, Harmonisierung mit den S3-Leitlinien Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen und Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (letzte Aktualisierung: 2018)			
<b>Aktive Überwachung</b>	Indikationsstellung Aktive Überwachung beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom anpassen (letzte Aktualisierung: 2018)		X	
<b>mHSPC/mCRPC</b>	Welche neu zugelassenen Medikamente/Medikamentenkombinationen sind der Androgendeprivationstherapie oder Docetaxel+Androgendeprivationstherapie in der Therapie des mHSPC überlegen?	X		
	Welchen Stellenwert hat Relugolix im Vergleich zu anderen Androgendeprivationstherapien?	X		
	Welche neu zugelassenen Medikamente/Medikamentenkombinationen sind den Standardtherapien in der Therapie des mCRPC überlegen?	X		
	Welchen Stellenwert hat die molekulare Diagnostik auf HRR-Mutationen auf das Ergebnis der Therapie mit diesen neu zugelassenen Medikamenten/Medikamentenkombinationen für Patienten mit mCRPC?	X		
	Welche Bildgebung/Kriterien ist für die Indikationsstellung für Pluvicto notwendig?	X		
	Wann sollte die Indikation für eine Therapie mit Lutetium-177-PSMA beim mCRPC gestellt werden?	X		
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

## 5. Methodisches Vorgehen

### 5.1. Leitliniensynopse

Für die AG Pathologie und die AG Aktive Überwachung wurde jeweils eine Leitliniensynopse erstellt, um die Möglichkeit der Adaptation von internationalen Empfehlungen zu bieten. Dafür wurden die für in den Vorversionen identifizierten internationalen Leitlinien herangezogen und jeweils geprüft, ob eine neuere Version vorliegt. Ergänzend wurde die Leitlinie der NCCN [1] berücksichtigt. Die Leitlinien wurden erneut mit dem AGREE II-Instrument (Domänen 1, 3 und 6) bewertet [2].

### 5.2. Systematische Recherchen

Für die AG mHSPC und mCRPC wurden drei systematische Recherchen durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen in englischer oder deutscher Sprache, die seit 2020 publiziert wurden (Suchdatum für alle Suchen: 15.11.2023). Die Suchen wurden in Medline via Ovid und in der Cochrane Library durchgeführt. Die Auswahl der Treffer erfolgte im Vier-Augen-Prinzip, jeweils durch einen Kliniker und einen Methodiker. Nach dem Einschluss der Studien bewertete ein Methodiker das Risiko für Bias. Dabei wurde für RCTs das Cochrane Risk of Bias Tool [3] und für systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen das AMSTAR II Tool [4] verwendet.

#### Suche I: mHSPC

Schlüsselfragen:

- Welche neu zugelassenen Medikamente/Medikamentenkombinationen sind der Androgendeprivationstherapie oder Docetaxel+Androgendeprivationstherapie in der Therapie des mHSPC überlegen?
- Welchen Stellenwert hat Relugolix im Vergleich zu anderen Androgendeprivationstherapien?

Suchstrategien:

#### Medline

#	Suche
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* and (cancer* or carcinoma* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	("Metastatic Hormone-Sensitive" or "metastatic castration-sensitive").ti,ab,kw.
5	3 and 4
6	mHSPC.ti,ab,kw.
7	5 or 6
8	exp Abiraterone Acetate/

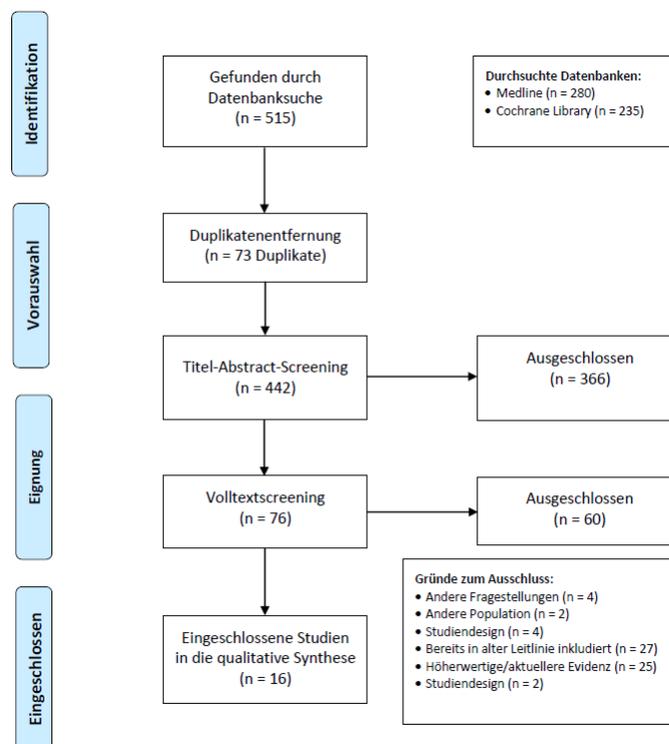
#	Suche
9	exp Docetaxel/
10	(apalutamid* or ARN-509 or Erleada or darolutamid* or Nubeqa or ORM-16497 or ORM16497 or ODM-201 or ODM201 or ORM-16555 or ORM16555 or enzalutamid* or MDV3100 or MDV-3100 or Xtandi or abirateron* or Zytiga or CB 7630 or CB7630 or CB-7598 or CB7598 or Docetaxel* or Relugolix or Orgovyx or darolutamid* or MDV 3100 or RP56976 or Taxoter* or NSC 628503 or NSC628503).mp.
11	8 or 9 or 10
12	7 and 11
13	exp animals/ not humans/
14	12 not 13
15	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.
16	cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw.
17	15 or 16
18	14 and 17
19	limit 18 to (yr="2020 -Current" and (english or german))

### Cochrane Library

#	Suche
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	("Metastatic Hormone-Sensitive" or "metastatic castration-sensitive"):ti,ab,kw
#5	#3 AND #4
#6	mHSPC:ti,ab,kw
#7	#5 OR #6
#8	[mh "Abiraterone Acetate"]
#9	[mh "Docetaxel"]
#10	(apalutamid* or ARN-509 or Erleada or darolutamid* or Nubeqa or ORM-16497 or ORM16497 or ODM-201 or ODM201 or ORM-16555 or ORM16555 or enzalutamid* or MDV3100 or MDV-3100 or Xtandi or abirateron* or Zytiga or CB 7630 or CB7630 or CB-7598 or CB7598 or Docetaxel* or Relugolix or Orgovyx or darolutamid* or MDV 3100 or RP56976 or Taxoter* or NSC 628503 or NSC628503):ti,ab,kw

#	Suche
#11	#8 or #9 or #10
12	#7 and #11

## PRISMA:



## Suche II: mCRPC

## Schlüsselfragen:

- Welche neu zugelassenen Medikamente/Medikamentenkombinationen sind den Standardtherapien in der Therapie des mCRPC überlegen?
- Welchen Stellenwert hat die molekulare Diagnostik auf HRR-Mutationen auf das Ergebnis der Therapie mit diesen neu zugelassenen Medikamenten/Medikamentenkombinationen für Patienten mit mCRPC?

## Suchstrategien:

Medline

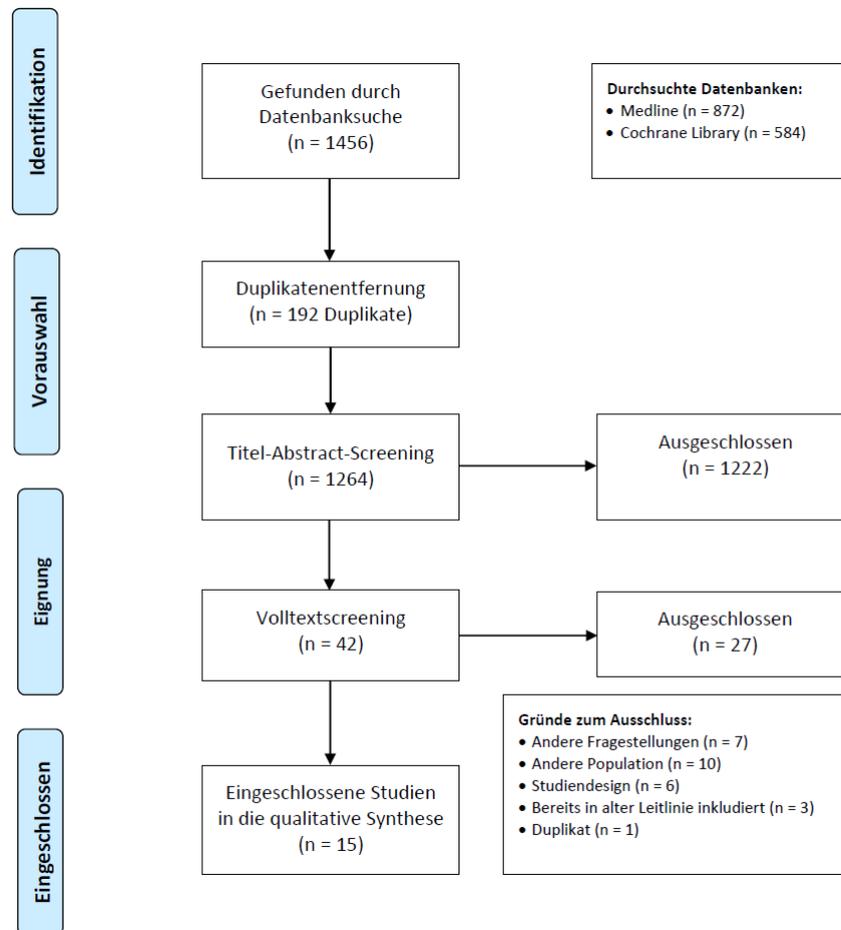
#	Suche
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* and (cancer* or carcinom* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	metastatic castration-resistant.ti,ab,kw.
5	3 and 4
6	mCRPC.ti,ab,kw.
7	5 or 6
8	exp Abiraterone Acetate/
9	exp Docetaxel/
10	(apalutamid* or ARN-509 or Erleada or darolutamid* or Nubeqa or ORM-16497 or ORM16497 or ODM-201 or ODM201 or ORM-16555 or ORM16555 or enzalutamid* or MDV3100 or MDV-3100 or Xtandi or abirateron* or CB-7598 or CB7598 or Docetaxel* or MDV 3100 or Abirateron* or Zytiga* or CB 7630 or CB7630 or RP 56976 or RP56976 or Taxoter* or NSC 628503 or NSC628503 or Xtandi or Talazoparib or Olaparib or Lynparza or Niraparib or Rucaparib or Radium 223 or Ra223 or Ra 223 or Xofigo or Relugolix or Orgovox or Cabazitaxel or jevtana).mp.
11	8 or 9 or 10
12	7 and 11
13	exp animals/ not humans/
14	12 not 13
15	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.
16	cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw.
17	15 or 16
18	14 and 17
19	limit 18 to (yr="2020 -Current" and (english or german))

Cochrane Library

#	Suche
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw

#	Suche
#3	#1 OR #2
#4	metastatic castration-resistant:ti,ab,kw
#5	#3 AND #4
#6	mCRPC:ti,ab,kw
#7	#5 OR #6
#8	[mh "Abiraterone Acetate"]
#9	[mh "Docetaxel"]
#10	(apalutamid* or ARN-509 or Erleada or darolutamid* or Nubeqa or ORM-16497 or ORM16497 or ODM-201 or ODM201 or ORM-16555 or ORM16555 or enzalutamid* or MDV3100 or MDV-3100 or Xtandi or abirateron* or CB-7598 or CB7598 or Docetaxel* or MDV 3100 or Abirateron* or Zytiga* or CB 7630 or CB7630 or RP 56976 or RP56976 or Taxoter* or NSC 628503 or NSC628503 or Xtandi or Talazoparib or Olaparib or Lynparza or Niraparib or Rucaparib or Radium 223 or Ra223 or Ra 223 or Xofigo or Relugolix or Orgovyx or Cabazitaxel or jevtana):ti,ab,kw
#11	#8 or #9 or #10
12	#7 and #11

PRISMA:



**Suche III: Lutetium**

Schlüsselfragen:

- Wann sollte die Indikation für eine Therapie mit Lutetium-177-PSMA beim mCRPC gestellt werden?
- Welche Bildgebung/Kriterien ist für die Indikationsstellung für Pluvicto notwendig?

Suchstrategien:

Medline

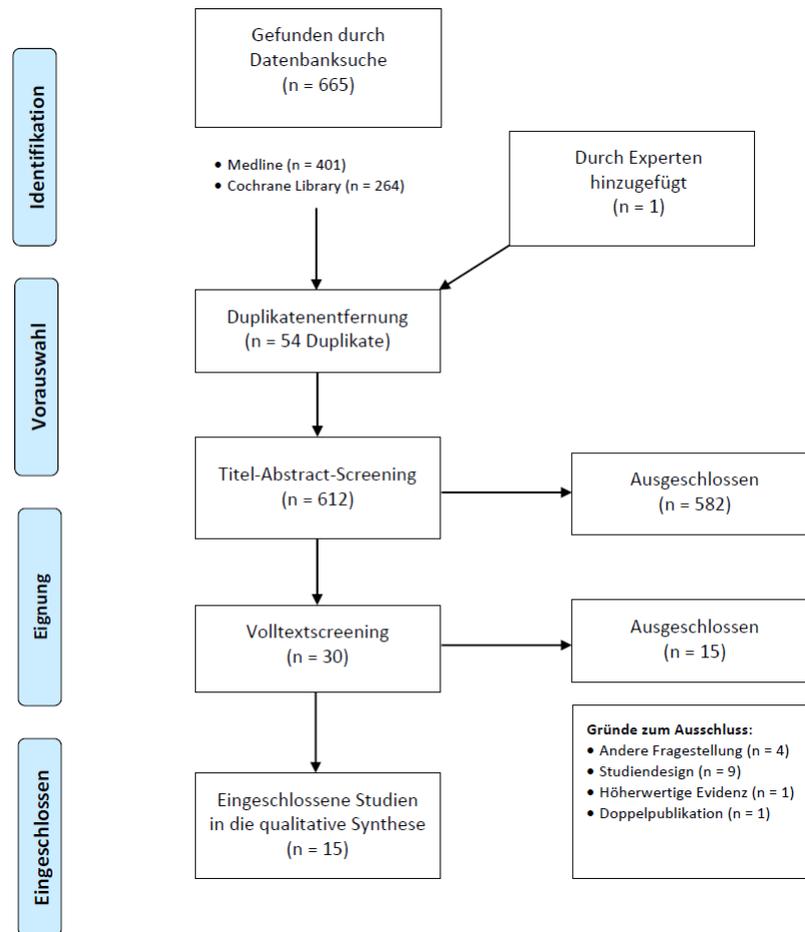
#	Suche
1	exp Prostatic Neoplasms/
2	(prostat* and (cancer* or carcinoma* or malign* or tumor* or tumour* or neoplasm* or adenocarcinom*)).ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	exp Lutetium/

#	Suche
5	((radionuclide* and therap*) or ((Lu* or 177Lu* or Lu177* or Lu-177* or Lutetium) and (PSMA or prostate-specific or prostate specific))).ti,ab,kw.
6	(Pluvicto or vipivotide tetraxetan).mp.
7	4 or 5 or 6
8	3 and 7
9	exp female/ not male/
10	8 not 9
11	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.
12	cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw.
13	11 or 12
14	10 and 13
15	limit 14 to (yr="2020 -Current" and (english or german))
16	exp animals/ not humans/
17	15 not 16

#### Cochrane Library

#	Suche
#1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
#2	((prostat*) AND (cancer* OR carcinom* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm* OR adenocarcinom*)):ti,ab,kw
#3	#1 OR #2
#4	((radionuclide* AND therap*) OR ((Lu* OR 177Lu* OR Lu177* OR Lu-177* OR Lutetium) AND (PSMA OR prostate-specific OR prostate specific)):ti,ab,kw
#5	(Pluvicto or vipivotide tetraxetan):ti,ab,kw
#6	#4 or #5
#7	#3 AND #6

PRISMA:



## 5.3. Schema der Evidenzklassifikation

Für die Evidenzklassifikation wurden wie in der Vorgängerversion der Leitlinie die SIGN Kriterien benutzt.

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN [5]

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

## 5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 4](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann

### 5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Empfehlungen und Statements der Leitlinie wurden von den einzelnen AGs ausgearbeitet und anschließend der gesamten Leitliniengruppe zur Prüfung und Kommentierung vorgelegt. Anschließend wurden diese konsentiert.

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs führt in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“)).

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

### 5.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Für die Verabschiedung von Empfehlungen galten die Konsensregeln gemäß AWMF-Regelwerk [6].

Im Vorfeld zur Konsensuskonferenz wurden die in den AGs erarbeiteten Empfehlungen und Statements online vom 13.12.2023 bis zum 19.12.2023 vorabgestimmt. Diese Vorabstimmung hatte zum Ziel, die Effizienz der zweitägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Grundsätzlich wurden mit starkem Konsens (>95 %) angenommene Empfehlungen/Statements ohne relevante inhaltliche Kommentare als verabschiedet gewertet. Erreichten die Empfehlungen und Statements einen  $\leq 95$  %-igen Konsens oder enthielten wichtige Kommentare, so wurden sie am 20.12. und 21.12.2023 während der Konsensuskonferenz in Berlin erneut diskutiert.

Zu Beginn der Konsensuskonferenz wurden drei Kleingruppen gebildet, um aufgrund der Größe der Leitliniengruppe (67 stimmberechtigte Mandatsträger) eine effiziente Diskussion zu ermöglichen. In den Kleingruppen wurden jeweils die Vorabstimmungsergebnisse diskutiert, die eingegangenen Kommentare aus der Vorabstimmung wurden gesichtet und die Empfehlungen ggf. umformuliert. Anschließend wurden die überarbeiteten Empfehlungen aus den Kleingruppen ins Plenum gebracht und besprochen und ggf. nochmals umformuliert, bis ein ausreichender Konsens in der Abstimmung vorlag.

Während den AG-Sitzungen der AG Supportiv-/Palliativtherapie wurde von den Mitgliedern die Notwendigkeit eines umfangreichen Aktualisierungsbedarfs des Kapitels identifiziert. Die Gruppe beschloss daher die anvisierten Änderungen erst in Version 8 umzusetzen, um dem Anspruch des Kapitels gerecht zu werden.

Die Abstimmungen auf der Konsensuskonferenz wurden durch Frau Dr. Nothacker von der AWMF und Herrn Dr. Follmann vom Leitlinienprogramm Onkologie moderiert, um die Neutralität der Abstimmung zu gewährleisten. Alle Verfahren der Konsensusfindung folgen dem AWMF-Regelwerk [6] gemäß dem Verfahren einer strukturierten Konsensuskonferenz:

- Vorstellung des Kapitels und der Empfehlungen durch die AG-Leiter
- gegebenenfalls inhaltliche Klärung und Aufnahme von Änderungsvorschlägen
- Abstimmung aller Vorschläge
- falls kein Konsens > 75 % erzielt wurde, erneute Diskussion und Abstimmung.

Abstimmungsberechtigt waren die jeweiligen Mandatsträger (in ihrer Abwesenheit der jeweilige Stellvertreter bzw. ein Mandatsträger mit Stimmrechtsübertragung) der Fachgesellschaften und Arbeitskreise, die Leitlinienkoordinatoren und die Patientenvertreter. Inklusive Stimmübertragungen nahmen 85 % der Leitliniengruppe an der Konsensuskonferenz teil. Von der Abstimmung ausgeschlossen waren die anwesenden Methodiker von UroEvidence, dem Leitlinienprogramm Onkologie und der AWMF. Für die Abstimmung wurde das Konferenztool Vevox (<https://www.vevox.com/>) genutzt. Die Ergebnisse wurden von Herrn Wenzel präsentiert und dokumentiert.

57 Empfehlungen und Statements konnten insgesamt durch die online-Vorabstimmung und die Konsensuskonferenz verabschiedet werden. Da ein hoher Diskussionsbedarf während der Konferenz bestand, wurde entschieden, dass die noch nicht konsentierten 16 Empfehlungen im Umlaufverfahren diskutiert und anschließend erneut online abgestimmt werden sollen. Diese nachträgliche Abstimmung erfolgte vom 29.01.2024 bis zum 06.02.2024. Zusätzlich wurden in dieser Abstimmung auch zwei Flussdiagramme (je eines aus der AG Aktive Überwachung und eines aus der AG

mHSPC/mCRPC) abgestimmt. Nach diesem Verfahren konnten alle Empfehlungen und Statements sowie die zwei Flussdiagramme konsentiert werden.

Sonder- oder Minderheitsvoten als Lösung für Meinungsverschiedenheiten zu bilden, war nicht erforderlich.

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 - 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

## 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Die Arbeiten zu den Qualitätsindikatoren werden erst in Version 8 wieder aufgenommen und bleiben in dieser Version unangetastet.

## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Diese Leitlinie sowie der Leitlinienreport wurden nach Fertigstellung von der AWMF im 4-Augenprinzip sowie dem Leitlinienprogramm Onkologie begutachtet. Im Anschluss wurde die Leitlinie als Konsultationsfassung auf der Internetseite des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF publiziert. Die Konsultationsfassung konnte vier Wochen lang vom 20.03.2024 bis zum 16.04.2024 von der Fachöffentlichkeit kommentiert werden. Die eingegangenen Kommentare wurden gesammelt und durch das Steuerungsteam (Leitlinien-Koordinator, Arbeitsgruppenleitungen, UroEvidence) geprüft. Vorschläge zum Umgang wurden formuliert und sind im [Kapitel 11.2 Ergebnisse der Konsultationsphase](#) einsehbar. Kommentare, die nicht-aktualisierte Abschnitte adressierten, wurden für die umfangreichere und zeitnah stattfindende Aktualisierung der Version 8 vorgemerkt.

Die Ergebnisse des Konsultationsverfahrens wurden allen beteiligten Fachexperten und den beteiligten Fachgesellschaften zur zustimmenden Kenntnisnahme vorgelegt. Die finale Version der Leitlinie wurde im Mai 2024 durch die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

## 8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Beim Kick-off Treffen am 21.09.2023 wurde beschlossen, dass eine Arbeitsgruppe gegründet wird, welche die Interessenkonflikte sichten und ein Management zum Umgang mit diesen innerhalb der Leitliniengruppe festlegen soll (Mitglieder: Prof. Höcht, Prof. Krabbe, Dr. Nothacker, Dr. Schmidt (UroEvidence), Herr Wenzel (OL), Prof. Wörmann). Die Interessenkonflikte der Leitliniengruppenmitglieder wurden online über das Interessenkonfliktmanagement Portal der AWMF erhoben. Diese wurden von der Arbeitsgruppe gesichtet und in mehreren Videokonferenzen besprochen. Die Interessenkonflikte der Arbeitsgruppenmitglieder wurden gegenseitig bewertet.

Folgende Kriterien zum Management der Interessenkonflikte wurden festgehalten:

- **GERING:** einzelne Vorträge finanziert von der Industrie (<5.000 pro Jahr pro Firma), Konsequenz: Limitierung von Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung, ggf. Peer)
- **MODERAT:** Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/ als Gutachter, Managementverantwortung industriefinanzierte Studie(n), Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung bzw. für eine bestimmte Methode, regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen, Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
- **HOCH:** Eigentumsinteresse, Arbeitsverhältnis bei der Industrie, hoher Aktienbesitz einzelner Firmen. Konsequenz: Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung.

Die Ergebnisse und der Umgang mit den entsprechenden Interessenkonflikten sind in [Kapitel 11.1](#) dargestellt.

## 9. Verbreitung und Implementierung

Die Publikation erfolgt primär über die Websites des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF. Darüber hinaus soll die Leitlinie über Kongresse und Fachzeitschriften bekannt gemacht werden (Krebkongresse und Kongresse der Fachgesellschaften). Weitere Kongresspräsentationen werden geplant. Zur Leitlinie werden nach der finalen Publikation Laienversionen (Patientenleitlinien) erstellt und ebenfalls frei verfügbar sein. Es wird zeitgleich zur Langversion, eine Kurzversion der Leitlinie publiziert. Eine englische Publikation zur Disseminierung auf internationaler Ebene ist geplant. Die Leitlinieninhalte sind außerdem über die App des Leitlinienprogramms Onkologie abrufbar.

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Koordination und Redaktion .....	8
Tabelle 2: Mandatsträger der Organisationen .....	9
Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN [5] .....	23
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung .....	24
Tabelle 5: Konsensstärke .....	26

# 11. Anhang

## 11.1. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Aebersold, Daniel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostata-Karzinom, Klinische Tätigkeit: Prostata-Karzinom	COI: keine
Prof. Dr. med. Afshar-Oromieh, Ali	Pharmaunternehmen	Nein	Pharmaunternehmen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGN, EANM, SGNM, SNM, Wissenschaftliche Tätigkeit: Multiple Publikationen zur PSMA-PET/CT, Klinische Tätigkeit: PSMA-PE/CT und -Therapie	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Univ.-Prof. Dr. med. Albers, Peter	Nein	MSD Ad Board 2020 (einmalig), Bayer Ad Board 2021 (einmalig)	Art Tempi Moderationen 2020 und 2021	Nein	Nein	Nein	Mitglied: European Association of Urology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom Früherkennung und Screening Division Head, DKFZ, Klinische Tätigkeit: Publikationen Bildgebung Prostatakarzinom, Beteiligung an Fort-	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							/Ausbildung: AUO/AKO Kurse, Persönliche Beziehung: AOK Referenzbegutachtung, Zweitmeinungsarzt AOK Rheinland/Hamburg	
Prof. Dr. med. Asbach, Patrick	Nein	Nein	Deutsche Röntgengesellschaft	Nein	Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG	Nein	Mitglied: Berufsverband der Radiologen BDR, Mandatsträger, Mitglied: AG Uroradiologie der Deutschen Röntgengesellschaft, Mandatsträger, Wissenschaftliche Tätigkeit: Editor, European Journal of Radiology (Elsevier), Wissenschaftliche Tätigkeit: Anwendung der Prostata MRT im Rahmen der Diagnostik des Prostatakarzinoms (wissenschaftliche Tätigkeit), Klinische Tätigkeit: Durchführung, Befundung und Abrechnung des Prostata MRTs (bei GKV und PKV Patienten)	COI: keine:
Prof. Dr. Baumann, Freerk	Lilly, Techniker Krankenkasse	Takeda, Novartis, Care for Cayo,	Novartis, Lilly, AstraZeneca, Medac, Pfizer, MyAirbag,	Springer Medizin Verlag	GBA Projekt "INTEGRATION". Kombinierte	MyAirbag GmbH. Diese Firma bietet Qualifikations-	Mitglied: Präsidiumsmitglied im Deutschen Verband für	Thema: Bewegung und Sport bei Krebs

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	, Amgen, PINK, Brustkrebs Deutschland, MyAirbag, Takeda, Wilhelm Sander Stiftung, Mercator Research Center Ruhr GmbH (2019)		BMS, Takeda, Takeda, Servier, GSK, Pierre Fabre, Servier, Uniklinik Freiburg, MCI Deutschland, UK Hamburg Eppendorf, Waldburg Zeil Kliniken, IST Hochschule, Janssen-Cilag, Jenapharm, Event lab, Boehringer Ingelheim, Onkowissen.de, Europäische FH Rhein/Erft, Selinke Schmitz Kommunikationsagentur, Krebsgesellschaft Rheinland Pfalz, streamedup! GmbH, STAR Healthcare, MSD, Serbiss-Weitbrecht, Hexal, MedConcept, Amgen, Aurikamed, Uni Rom, Aristo Pharma, König und May GmbH, Eisai, 2019: Medkom, Celgene, Convent GmbH, Nutricia GmbH, Leukämiehilfe Rhein		Ernährungs- und körperliche Aktivitätsintervention während einer onkologischen Therapie“, Deutsche Krebshilfe. IMPLEMENT-Projekt., Deutsche Krebshilfe. Evaluation Modellprojekt zur Qualifikation von Übungsleitern.	möglichkeiten für Therapeuten an.	Gesundheitssport und Sporttherapie (DVGS) , Mitglied: Vorstandsmitglied in der "Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie" (AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V , Mitglied: Mitglied des Fachausschuss "Prävention und Früherkennung" der Deutschen Krebshilfe, Mitglied: Beirat BRCA-Netzwerk (Patienten) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Bewegungstherapie bei onkologischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Kein Kliniker, sondern Sportwissenschaftler. Bewegungstherapie in der Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen Onkologische Trainings- und Bewegungstherapie (OTT), Persönliche Beziehung: Christa Szymanski hat Anteile der Firma MyAirbag GmbH, die Fortbildungen für	COI: hoch, Enthaltung aus der Abstimmung und der Diskussion zum Thema

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Main, Paracelsus Kliniken Deutschland, Ärztekammer Hamburg, Nationale Gesundheits- AKADEMIE NGA GmbH, Rexrodt v Fircks Stiftung, Riemser, Brustzentrum Rhein-Ruhr, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, GHD Gesundheits GmbH, Baxter, DSHS Köln, Hamburger Krebsgesellschaft, Helios Krefeld KH, Medupdate GmbH, CompuGroup Medical SE, Roche, UK Würzburg, Solution Akademie, , Jährliches Symposium Bewegungstherapie in der Onkologie. Sponsoren: Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, AMGEN, Takeda, Nutricia, Boehringer Ingelheim,				Bewegungstherapeuten anbietet.	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Astrazeneca, Abbvie, Celgene, Baxter, Servier, Trainingsgeräte von der Firma Technogym, Proxomed und Galileo, OTT-Fortbildungen für Sport- und Physiotherapeuten					
PD Dr. Beyer, Burkhard	Nein	Nein	AstraZeneca, Roche Diagnostics	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitskreis Rehabilitation der DGU, Vorsitzender, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom Value-based-Healthcare, Klinische Tätigkeit: Uroonkologische Rehabilitation	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Blana, Andreas	Abteilung für Urologie am Klinikum Fürth richtet Ausbildungskurse der Firma EDAP TMS zur Fokalen Therapie aus. Es bestehen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	keine persönlichen finanziellen Beziehungen zum Unternehmen in den letzten 3 Jahren							
Prof. Dr. med. Bolenz, Christian	Verschiedene Gerichte	AstraZeneca, Thericon GmbH	Bayer, medac, Janssen, AstraZenea, Pfizer	Nein	Erbe Elektromedizin	Nein	Mitglied: DGU, Schatzmeister, Wissenschaftliche Tätigkeit: BRIDGE Consortium e.V. , Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
PD Dr. med. Borkowetz, Angelika	Nein	Nein	Stebabitech, Janssen, Apogepha, Ipsen, Astellas, Pfizer, Merck	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU (Tätigkeit in Arbeitskreis Fokale Therapie und Mikrotherapie und Ökonomie, Qualitätsmanagement und Versorgungsforschung; Urovidence), Mitglied: DEGUM, Mitglied: Deutsche Kontinenzgesellschaft, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (Arbeitskreis Urologische Onkologie), Wissenschaftliche Tätigkeit: MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie, Wissenschaftliche	COI: moderat Stimmhaltung Medikamentöse Therapie Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Fokale Therapie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Biomarker, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: MRT/Ultraschall-Fusionsbiopsie und Imaging, Klinische Tätigkeit: Fokale Therapie, Klinische Tätigkeit: Biomarker	
Prof. Dr. med. Burchardt, Martin	Herausgeber "World Journal of Urology" Springer Medicine Editorial Board "Der Urologe" Springer Medizin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Sprecher Zertifizierungskommission Uroonkologische Zentren der DKG ca. 4 Jahre	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Burger, Maximilian	medac	Oncofid, MSD, Janssen , Ipsen , merck, photocure	medac, MSD, BMS, Bayer Healthcare, Janssen , Ipsen, Pfizer, Takeda , Astellas, Ferring	Thieme	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Leiter Ressort Forschungsförderung, Mitglied des Vorstandes, Mitglied: Bayerische Urologenvereinigung, Mitglied , Mitglied: European Association of	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben- /Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Urology, Vice Chairman Guideline Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer , Mitglied: DFG-Fachkollegiat Urologie/Reproduktionsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnblasenkarzinom und Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: operative und medikamentöse Therapie des Harnblasen-, Nierenzell- und Prostatakarzinom , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Ostbayerischer Dialog, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Oberpfälzer Urologen e.V.	
PD Dr. med. Böhmer, Dirk	Nein	Nein	Varian Medical Systems	Nein	EORTC, Hauptsponsor: Ferring AG	Nein	Mitglied: DEGRO, Mitglied: DKG, Mitglied: ARO, Mitglied: BvDSt, Wissenschaftliche Tätigkeit: Zahlreiche Publikationen zum Thema Prostatakarzinom. Dazu gehören Übersichtsartikel und Originalarbeiten, Klinische Tätigkeit: Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Carl, Ernst-Günther	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine
Ehrmann, Udo	-	-	-	-	-	-	Mitglied: ehrenamtliches Vorstandsmitglied des Bundesverbands Prostatakrebs-Selbsthilfe e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Klinische Tätigkeit: -, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	COI: keine
Prof. Dr. med. Eiber, Matthias	Blue Earth Diagnostics Ltd (BED), Parexel, Point Biopharma, Bayer	Janssen, Telix, Bayer	Eckert Ziegler, Novartis/AAA, AUO/AKO	Nein	BED, Novartis	Patent rhPSMA	Mitglied: EANM, SNMMI	Thema PSMA-Bildgebung und Therapie COI: hoch Enthaltung aus der Abstimmung und der Diskussion zum Thema
Dr. Follmann, Markus	Expertenpool Innofonds	Nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF, Studentenunterricht MSE Studiengang Mainz "Health Care Research"	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Mitglied: GRADE, Mitglied: Guidelines International Network, Mitglied: Netzwerk Versorgungsforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien, Wissenschaftliche	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben- /Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: LL-basierte Qualitätsindikatoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: QS Zyklus in der Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren	
Prof. Dr. med. Franiel, Tobias	nein	Bayer , onkowissen	Bayer AG Saegeling Medizintechnik GmbH	nein	Fuse AI GmbH, Hamburg	nein	Mitglied: Vorstandsmitglied der AG Urogenitaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: MRT und Embolisation der Prostata, Klinische Tätigkeit: Schnittbilddiagnostik , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	Thema MRT der Prostata COI: moderat Stimmhaltung Bildgebung Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Fröhner, Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation von Fortbildungsveranstaltungen mit Industriebeteiligung: Chemnitzer Urogenabende, Urologisches Wintersymposium,	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Urologisches Sommersymposium, Kinderurologiesymposium	
Prof. Dr. Ganswindt, Ute	Nein	Novocure, Pharma Mar S.A., Astellas Pharma	Janssen-Cilag Pharma GmbH, Astellas Pharma, Novocure, Brainlab GmbH, SerBiss / Takeda, Carl Zeiss Meditec AG	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO ESTRO DKG ÖGRO OGHO DONKO ÖGS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radioonkologie, Prostata, HNO, IMRT	COI: gering  Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Goebell, Peter J.	Nein	Accord, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi	Accord, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Novartis, Pfizer	Bayer	Arquer Diagnostics Ltd.; AstraZeneca; Bayer; Bristol-Myers Squibb; Cepheid; Concile; Ipsen; Janssen-Cilag; MSD; Novartis; Pfizer; Seagen Inc.; Zeti Technologies	Nein	DGU, BvDU	COI: moderat  Stimmhaltung Medikamentöse Therapie  Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. habil. Grimm, Marc-Oliver	Nein	Astra Zeneca, Astellas, Bayer Health Care, Bristol-Myers Squibb, EUSA Pharma, Ipsen	Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Merck Serono, MSD, Pfizer, Phamra, EUSA, Ipsen, Janssen Cilag, Takeda	Nein	Intuitive surgical, Bristol Myers Squibb, Bayer Health Care	Nein	Mitglied: DGU (Vorstandsmitglied), Mitglied: ESOU (Vorstandsmitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzell- und	COI: moderat  Stimmhaltung medikamentöse Tumortherapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Pharma, Janssen Cilag, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer Pharma, Roche Pharma, Gilead, Eisai					Urothelkarzinom, Immuntherapie, Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie	Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Hadaschik, Boris	Janssen, ABX, Bayer, Astellas, AstraZeneca, Lightpoint Medical, BMS, Ipsen, Accord, Novartis	alle o.g. Firmen	Curagita	siehe Pubmed	Breite uroonkologische Studientätigkeit, DFG, DKH, BMBF, Novartis, BMS	Uromed	Mitglied: DGU, AKFM, EAU, AUA, SIU, DKG, WUOF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Prostataarzinomdiagnostik, Robotik, Klinische Tätigkeit: operative und konservative Uroonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: rege regionale, überregionale, nationale und internationale Vortragstätigkeit	COI: moderat Stimmhaltung medikamentöse Tumorthherapie Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Hakenberg, Oliver	keine	keine	Janssen	Nein	Endocyte, weitere PSMA-Therapiestudien	keine	Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Schwerpunkt Peniskarzinom, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, Nierentransplantation, Steintherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen der urologischen Klinik Rostock,	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Fortbildungen des AKO der DGU, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Hammerer, Peter	Nein	Janssen, Takeda, Astra Zeneca, Astellas, Ipsen, Myovant/Pfizer, MSD, Bayer, Seagen	Bayer, MSD, Astellas, Astra Zeneca, Ipsen, Janssen	Nein	Janssen, MSD, Myovant, Bayer	Nein	Mitglied: Schirmherr Selbsthilfegruppe Braunschweig, Mitglied: Gründung Mitglied Selbsthilfegruppe Blasenkrebs, Mitglied: Ärztekammer Braunschweig, Mitglied: Onkologie Kommission Niedersachsen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom	COI: moderat Stimmhaltung medikamentöse Tumorthherapie Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Hartmann, Arndt	BMS, MSD, Roche, Astra Zeneca, Cepheid, Qiagen, Janssen	Roche, MSD, BMS	Roche, Novartis, BMS, MSD	Nein	Roche	Nein	Mitglied: Internationale Akademie für Pathologie (Vorstand), Weiterbildung von Pathologen Uro-pathologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-pathologie, Klinische Tätigkeit: Klinische Tätigkeit in der Pathologie	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Heidenreich, Axel	Astellas	Bayer, Amgen, Janssen Cilag, BMS, MSD	Astellas, bayer, BMS	Takeda	Astellas, Bayer, Dendreon, BMS, MSD, Astra Zeneaca, jansen	Nein	Mitglied: AUA, ASCO, EAU, DGO, DGU, ESMO, SIU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-Onkologie, Publikationen > 50,	COI: moderat Stimmhaltung medikamentöse Tumorthherapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Klinische Tätigkeit: konservative und chirurgische Uro-Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen > 30	Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Heinzelbecker, Julia	Nein	EISAI, Ipsen, Janssen, BMS, Merck, MSD	EISAI, Ipsen, Boston Scientific, Pfizer, Janssen Johnson, BMS, Merck, Bayer, Desitin, MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: S3 Leitlinie Hodentumor, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hodentumore, Prostatakarzinom, Urothelkarzinom, Robotik, Klinische Tätigkeit: s.o.	COI: gering  Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. med. Henkel, Thomas Oliver	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berliner Urologische Gesellschaft e.V.: Co-Beauftragter für Fort- und Weiterbildung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Brachytherapie Anwender	COI: keine
Prof. Dr. med. Herrmann, Ken	Novartis, Bayer, Immedica, Fusion Pharma	Novartis, Fusion Pharma, Janssen, Bayer, Aktis Oncology	Onkowissen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: EANM, Mitglied: DGN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Theranostik, PSMA-Bildgebung, PSMA-Therapie, neue Prostata-Tracer, Klinische Tätigkeit: ca. 20% des Arbeitsalltags sind Prostatakarzinompatienten	COI: moderat  Stimmhaltung medikamentöse Therapie  Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Hoffmann, Wilfried	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie  Deutsche Krebsgesellschaft Arbeitskreis AGORS, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie Onkologie, Klinische Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation	COI: keine
Prof. Dr. med. Holdenrieder, Stefan	Roche, BMS, Volition, Sysmex, Merck, Thermo, Guardant Health, Instand, Medica, ERC, DFG, HKU, u.a., Associate Editor Tumor Biol, JLM, JCM, BMC Cancer,	BÄK, ISOBM, CESAR, WHO IC3R, DGKL, DAKKS, IGLD Roche, GH, Volition, Merck, BMS	Roche, BMS, Sysmex, Medica, Trillium, IGLD	Nein	Volition, Roche, Sysmex, Instand, WHO-IARC	EP 1064549, US 7229772, US 7759071, WO 2014/ 131845, SFZ BIOCODE, CEBIO	Mitglied: ISOBM (Secretary), CESAR (Vice President D), DGKL (Leitlinien, Mol Medizin), BÄK (RiliBÄK), WHO-IC3R, ESC, EGTM, GSEV, IGLD, INSTAND, INQUAM, TZM, DGHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Labordiagnostik, Onkologie, Tumor-marker, Kardiologie, COVID, neue Technologien, Liquid Biopsy, CNAPS, Klinische Tätigkeit: Labordiagnostik allgemein, Kardiologie, Onkologie, Immunologie,	COI: moderat  Stimmhaltung onkologische Biomarker-Studien  Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	DiagnosticsFrontiers, INSTAND						COVID, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ISOBM, CESAR, ICAS, MEDICA, IGLD, DGKL, LabMedForum, OnkoSymposium	
Prof. Dr. med. Höcht, Stefan	Keine	keine	keine	Nein	keine	keine	Mitglied: 1.) Dt. Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO 2.) Arbeitsgemeinschaft Radiol.Onkologie ARO der DKG 3.) Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten BVDST, Wissenschaftliche Tätigkeit: 1.) Vorstandsmitglied, Schatzmeister 2.) Vorstandsmitglied 3.) Vorstandsmitglied  wiss. Tätigkeit derzeit V.a. Radioonkologe Prostata-Ca, NSCLC	COI: keine
PD Dr. Höfner, Thomas	Nein	Nein	Janssen	Nein	MSD, BMS, Bayer, Janssen, Astra Zeneca, Aragon Pharmaceuticals, Incyte Corporation, Exelixis Inc.,	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied: American Urological Association, Mitglied: European Association of Urology, Wissenschaftliche	COI: moderat  Stimmhaltung medikamentöse Therapie  Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Basilea, Novartis, Amgen, Urogen		Tätigkeit: Prostate Stem Cells Prostate Cancer Scientific Work, Klinische Tätigkeit: Treatment of localized and advanced prostate cancer patients	
Prof. Dr. Kaiser, Ulrich	Gutachter Ärztekammer Niedersachsen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AHOK DGHO ESMO DKG - AIO	COI: keine
Dr. med. Karger, André	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebshilfe, Innovationsfonds	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Klinische Tätigkeit: Psychoonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	COI: keine
Prof. Dr. Kaufmann, Sascha	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine
Dr. Kirschner, Peter	Nein	Nein	1x/J Vortrag "Uroonkologie" im Rahmen der Fortbildng	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, DGS, DGP, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie, Palliativversorgung uns	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Curriculum "Psychoonkologie"				Schmerztherapie von hauptsächlich uroonkologischen Patienten , Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Krabbe, Laura-Maria	Onkowissen.t v	Astellas, Janssen Cilag, Bayer, Novartis, Apogepha, Amgen, AstraZeneca, BMS, Ipsen, Pfizer, Medac, Merck Serono, MSD, Roche, Recordati, Sanofi, Nein	alle oben genannten	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Arbeitskreis Onkologie der DGU	COI: moderat Stimmenthaltung medikamentöse Therapie Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Krause, Bernd-Joachim	AAA, AAA, ABX-CRO, Terumo, AAA, AAA, Terumo, Terumo, ABX-CRO, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Terumo, Novartis, Novartis, Novartis, PSI	Terumo Europe N.Y., SIRTEX, Janssen, UK, AAA, PSI CRO, Bayer Vital GmbH, Janssen, Terumo, AAA, Terumoe, Terumoe, Terumo, PSI CRO, Novartis, Novartis, Bayer Vital	AAA, AAA, AAA, AAA, ESMIT, AAA, AAA, AAA, ESMO, AAA, Novartis, Novartis, Novartis, Terumoe, DGU-Akademie, Novartis, Novartis, Novartis, Novartis	Nein, Nein	Endocyte PSI CRO, Novartis, Novartis	keine	Mitglied: Präsident der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin , Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie Uro-Onkologie, Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der diagnostischen und therapeutischen Nuklearmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	COI: moderat Stimmenthaltung Ligandentherapie, Systemtherapie beim metastasierten PCa Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	CRO, ABX-CRO, Novartis							
Prof. Dr. med. Kristiansen, Glen	Nein	Nein	<p>Solution akademie GmbH Bergstraße 2 29646 Bispingen</p> <p>, AstraZeneca Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel</p> <p>, Janssen-Cilag GmbH Johnson Johnson Platz 1 41470 Neuss</p> <p>, IQTIG Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen Katharina-Heinroth-Ufer 1 10787 Berlin, MSD Sharp Dohme GmbH Lindenplatz 1 I 85540 Haar, PathoTres Gemeinschaftspraxis für Pathologie Teltowkanalstr. 2 12247 Berlin</p> <p>, Med publico GmbH</p>	Nein	Nein	Nein	<p>Mitglied:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.Universitätsklinikum Bonn (AöR), Institutsdirektor (UKB)</li> <li>2.Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)</li> <li>3.Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)</li> <li>4.Internationale Akademie für Pathologie (IAP)</li> <li>5.Internationale Gesellschaft für Urologischen Pathologie (ISUP)</li> <li>6.Europäisches Netzwerk für Uropathologie (ENUP)</li> <li>7.Deutsche Prostatakarzinom Konsortium (DPKK)</li> </ol> <p>, Klinische Tätigkeit: Klinische und Molekulare Pathologie</p>	COI: gering  Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Hagenauer Straße 53 65203 Wiesbaden , Gustav-Stresemann-Institut e.V. Langer Grabenweg 68 53175 Bonn					
Prof. Dr. med. Kötter, Thomas	Nein	Nein	Kompetenzzentren Weiterbildung Allgemeinmedizin Bayern, Sachsen, Hamburg und Schleswig-Holstein, Ärztekammer Schleswig-Holstein, Institut für Allgemeinmedizin der Universität Erlangen	Nein	Bereich Allgemeinmedizin, Technische Universität Dresden; Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaften	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) , Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung, evidenzbasierte Medizin, Leitlinienarbeit, Prävention und Gesundheitsförderung, Lehrforschung, Klinische Tätigkeit: Hausärztliche Medizin, Manuelle Medizin, Psychosomatische Medizin, Prävention und Gesundheitsförderung , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Wissenschaftliche Leitung IhF-Fortbildungstag Schleswig-Holstein; Mitglied im Vorstand der	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Nordwestdeutschen Gesellschaft für ärztliche Fortbildung	
Dr. Lackner, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: wissenschaftliche Mitarbeiterin im Team UroEvidence der DGU	COI: keine
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	COI: keine
Dr. Leucht, Katharina	Bristol Myers Squibb, Intuitive Surgicals	n.a.	n.a.	Thieme Verlag	n.a.	n.a.	Mitglied: n.a., Wissenschaftliche Tätigkeit: Urologie (Harnblasen-/Urothelkarzinom, Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom), Klinische Tätigkeit: n.a., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: n.a., Persönliche Beziehung: n.a.	COI: keine
Prof. Dr. med. Loch, Tillmann	ANNA Technologies GmbH	European Association of Urology (EAU) Guideline office board	EAU, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), American Association of Urology (AAU)	Lehrbuchautorenschaften	Ultraschalldiagnostik	ANNA Technologies/Deutschland GmbH	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Mitglied: EAU / AAU, Mitglied: AAU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ultraschallbasierte Prostatadiagnostik,	Bildgebung (Eigentümerinteressen)  COI: hoch  Enthaltung aus der Abstimmung und der Diskussion zum Thema

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben- /Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Klinische Tätigkeit: Leitung einer urologischen Klinik der Maximalversorgung, Klinische Tätigkeit: Ultraschallbasierte Prostadiagnostik und -therapie , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Arbeitskreis Bildgebung der DGU, EX-Vorsitzender , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) Ex-Vorsitzender der Sektion Urologie (DEGUM III Ausbilder), Persönliche Beziehung: n.a	
Prof. Dr. med. Lümmen, Gerd	Nein	Firma Janssen, Nein, Nein	Firma Janssen , AKO der DGU	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, BDU, Klinische Tätigkeit: Leiter des Onkologischen Zentrums/Prostatakarzinomzentrum	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. med. Machtens, Stefan	Nein	AstraZeneca, AstraZeneca	MSD	Nein	Main Investigator „Preside“ Studie, Bergisch Gladbach since 2014 Eudract Nr.: 2013-004711-50 , Main Investigator	Nein	Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mitglied Europäische Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medikamentöse Therapie des Prostatakarzinoms;	COI: moderat Stimmhaltung medikamentöse Therapie Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					„Profound“ Studie; Bergisch Gladbach since 2017 Eudract Nr.: 2016-000300-28 in Kooperation mit Novartis / AstraZeneca , Pl „Propel“ Study; Bergisch Gladbach since 2019 Eudract Nr.: 2018-002011-10 in Kooperation mit AstraZeneca		Brachytherapie des Prostatakarzinoms; Fokale Therapie des Prostatakarzinoms, Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie; alle Therapieformen des lokalisierten und metastasierten Prostatakarzinoms, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Teacher bei der European Society of Radiology and Oncology (ESTRO); Schwerpunkt Brachytherapie des Prostatakarzinoms	
Prof. Dr. Merseburger, Axel	Astellas Pharma	Janssen	Bayer	Ipsen	Takeda	Ferring	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU	COI: hoch Enthaltung aus der Abstimmung und der Diskussion zum Thema
Prof. Dr. med. Micke, Oliver	Nein	Clinigen	Merck Serono	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AG PRIO, Deutsche Krebsgesellschaft, DEGRO, BVDST (Vorstand), Wissenschaftliche Tätigkeit: Gutartige Erkrankungen, Spiritualität, Komplementärmedizin, Klinische Tätigkeit:	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Strahlentherapie und Radioonkologie	
Prof. Dr. Müller, Arndt-Christian	Ärztliche Stelle , Krebsregister Baden Württemberg	Nein	Astra Zeneca	Buch Onkologie (Zuckschwerdt, Rübben: Uroonkologie	AKF IIT Programm der Universität Tübingen, DFG-MR-LINAC-Paketantrag, Developing Use-Cases For MR-LINAC*	Nein	Mitglied: DEGRO, Mitglied: BVDST, Mitglied: ESTRO, Mitglied: ASTRO, Mitglied: DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom, Hodentumore, MR-geführte Strahlentherapie, SBRT von Oligometastasen, Klinische Tätigkeit: Facharzt für Strahlentherapie/Palliativmedizin	COI: keine
Prof. Dr. med Niehoff, Peter	Nein	Nein	VISION RT	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDST Leitlinie Ovar, Cervix Ca Arbeitsgruppenleiter Brachy-Hero der ESTRO GEC_ESTRO Steering Committee , Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostata und Mamma Brachytherapie , Klinische Tätigkeit: Brachytherapie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leiter und Referent Grund und Spezialkurse Brachytherapie	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Nothacker, Monika	keine bezahlten Tätigkeiten	Versorgungsforschungsprojekt INDiQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten - Vergütung wie angegeben - Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0 , G-BA Innovationfund	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	COI: keine
Prof. Dr. Ohlmann, Carsten	Janssen-Cilag	Janssen-Cilag, Bayer AG, Sanofi-Aventis, MSD, BMS	Janssen-Cilag, Bayer AG, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Astellas, Recordati, Accord	AstraZeneca, Astellas, Recordati	Nein	Nein	DGU, DKG	COI: moderat  Stimmhaltung bei medikamentöse Therapie  Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Polat, Bülent	Nein	Nein	Nein	Nein	Wilhelm-Sander-Stiftung	Nein	Mitglied: DEGRO- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Mitglied: ESTRO- Europäische Gesellschaft für Radioonkologie, Mitglied: Hartmannbund, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung von Patienten mit anderen Tumoren- außer Prostatakarzinom	COI: keine
PD Dr. Polat, Bülent	Nein	Nein	Nein	Nein	Wilhelm-Sander-Stiftung	Nein	Mitglied: DEGRO- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Mitglied: ESTRO- Europäische Gesellschaft für Radioonkologie, Mitglied: Hartmannbund, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung von Patienten	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							mit Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Strahlentherapeutische Behandlung von Patienten mit anderen Tumoren- außer Prostatakarzinom	
Prof. Dr. med. Rahbar, Kambiz	Pharmtrace	Bayer Healthcare, Bayer Healthcare	AAA/Novartis, ABX GmbH	AAA/Novartis, Bayer Healthcare	AAA/Novartis, Bayer	Nein	Mitglied: Ausschuss Therapie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Mitglied: Ausschuss Therapie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom Therapie und Diagnostik, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom Therapie und Diagnostik Radionuklidtherapien	COI: moderat Stimmhaltung Bildgebung, medikamentöse Therapie Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Ritter, Manuel	DFG	Nein	Medac, Janssen	Nein	Procept	Nein	Mitglied: AK Bildgebende Systeme der DGU, Mitglied: ESUI der EAU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroonkologie, Diagnostik Prostatakarzinom, minimalinvasive operative Therapieverfahren, robotische Chirurgie, Klinische Tätigkeit:	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Uroonkologie, Diagnostik Prostatakarzinom, minimalinvasive operative Therapieverfahren, robotische Chirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Bonner Urologiegespräche, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Update Urologische Tumorthherapie der Firma Medac	
Prof. Dr. Sauter, Guido	Nein	Nein	Fa. IPSEN	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Schimmöller, Lars	Nein	Nein	be consult GmbH, Beckelmann	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender der AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroradiologie, Prostata-MRT, Prostata-Biopsie, PSMA-PET, Klinische Tätigkeit: Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Uroradiologie, Prostata-MRT, PSMA-PET, MRT-Biopsie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	COI: moderat Stimmhaltung Diagnostik MRT Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftlicher Leiter von Prostata-MRT-Kursen	
Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Schlemmer, Heinz-Peter	European Research Council (ERC), Universitätsklinikum Freiburg , European Research Council (ERC)	Bayer Vital GmbH	Bayer Vital GmbH, Siemens Healthineers, Think Wired, KelCon, KelCon, Aristra AG, The Meeting Lab Pte Ltd., Bracco Suisse SA, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, Bracco Suisse SA, Bayer Vital GmbH, Bayer Vital GmbH	Deutsches Ärzteblatt	Nein	Nein	Mitglied: DRG; ESR; ESOL; ICIS; Deutsch-Japanische Radiologiegesellschaft(JGRA) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Bildgebung mit Schwerpunkt Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Onkologische Bildgebung mit Schwerpunkt Prostatakarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkologische Bildgebung mit Schwerpunkt Prostatakarzinom	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. Schmalz, Claudia	Nein	Nein	Sana Kliniken, Germany, AVEXTRA GmbH, Berlin, Germany, Palliative network Travebogen, Luebeck, Germany	Nein	AVEXTRA GmbH, Berlin, Germany, German Cancer Aid	Nein	Mitglied: DEGRO- German Society for Radiation Oncology/ AG Palliative Medicine, Mitglied: DGP-German Society for Palliative Medicine, Focus on Oncology, Mitglied: Hospice Initiative Kiel-Chairperson, Outpatient Ethics Consultation,	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: EORTC- QoL Group; Sexual health, health related quality of life, Wissenschaftliche Tätigkeit: palliative sedation; autopsies; moral distress; clinical ethics, Klinische Tätigkeit: Palliative care for inpatients in radiooncology; end-of-life-care; , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Innovative teaching project: interdisciplinary communication seminar, Persönliche Beziehung: -	
Dr. Schmidt, Stefanie	keine	keine	keine	keine	Durchführung von Drittmittelgesponsorten S3-Leitlinienprojekten (Evidenzaufarbeitung und Organisation)	keine	Mitglied: Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin (DGU ist Förderer)	COI: keine
Schmidt-Hegemann, Nina Sophie	Nein	Nein	2 Vorträge in Zusammenarbeit mit Takeda, Janssen, Elekta	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Reine Mitgliedschaft in den strahlentherapeutischen Gesellschaften in Deutschland DEGRO, in	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Europa ESTRO und in der amerikan. Gesellschaft für Strahlentherapie ASTRO , Wissenschaftliche Tätigkeit: alle in den letzten 3 Jahren von mir verfassten wissenschaftlichen Arbeiten beschäftigen sich mit der Wertigkeit der PSMA PET/CT Bildgebung in der strahlentherapeutischen Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom, diese sind aber nicht mit finanziellen Interessen verbunden , Klinische Tätigkeit: Schwerpunktmäßig bin ich für die strahlentherapeutische Behandlung von Prostatakarzinom und Sarkomen zuständig , Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. med. Schostak, Martin	EDAP-TMS	Astra Zeneca, BMS, Janssen, Bayer	Astra Zeneca, Takeda, Janssen, Sanofi	Nein	Astra Zeneca, Bayer, BMS, Janssen	Nein	Mitglied: Vorsitzender des Arbeitskreises für Fokale und Mikrotherapie der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche	COI: moderat Stimmhaltung fokale und Medikamentöse Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben- /Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Tätigkeit: Radikale Tumorchirurgie, Alternative Verfahren, spez. Fokale Therapie, Bildgebung (MRT), interdisziplinäre Zusammenarbeit, Fusionsbiopsie, medikamentöse Tumorthherapie, Molekulare Marker, Klinische Tätigkeit: Radikale Tumorchirurgie, Alternative verfahren, spez. Fokale Therapie, Bildgebung (MRT), interdisziplinäre Zusammenarbeit, Fusionsbiopsie, medikamentöse Tumorthherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftlicher Leiter eines nationalen Uroonkologischen Kongresses (Kontroversen i.d Uroonkologie bis 01/2021, Wissenschaftlicher Leiter eines internationalen Uroonkologischen Kongresses ab 2022 (ISUO). Zahlreiche Veranstaltungen der DGU, des</p>	<p>Limitierung von Leitungsfunktion</p>

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Arbeitskreises Uroonkologie Sachsen Anhalt und des Universitätsklinikums Magdeburg als wissenschaftlicher Leiter	
Seelig, Werner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender BPS	COI: keine
Prof. Dr. med. Siemer, Stefan	Intuitive Surgical	EUSA Pharm, BMS, Merck, Pfizer, MSD, IPSEN	Apogepha	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, Mitglied: IAGN, Mitglied: EAU, Mitglied: SWDGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Urol Onkologie, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderurologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Transplantation, Klinische Tätigkeit: Urol Onkologie, Klinische Tätigkeit: Kinderurologie, Klinische Tätigkeit: Transplantation	COI: moderat Stimmhaltung Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stenzl, Arnulf	European Assoc. of Urology	European Cancer Organisation	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: moderat Stimmhaltung medikamentöse Tumorthherapie Limitierung von Leitungsfunktion

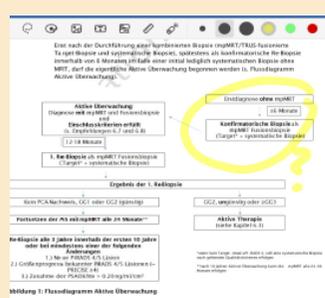
	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Steuber, Thomas	Nein	Janssen, Astra Zeneca, Bayer, MSD	Janssen, Bayer, Astra Zeneca, MSD, Astellas	Nein	Janssen, Astra Zeneca	Nein	Mitglied: Mitglied im Vorstand des Arbeitskreis Onkologie der DGU, Mitglied: Mitgliedschaft Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied: Mitgliedschaft Europäische Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen wissenschaftlicher Original- und Reviewartikeln in peer-reviewed Journals	COI: moderat: Stimmhaltung medikamentöse Therapie Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. Thierfelder, Kolja								<i>Keine Angaben Hat an der Leitlinienentwicklung nicht mitgewirkt</i>
Prof. Dr. Tilki, Derya	Nein	AstraZeneca	Ipsen, Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: moderat Stimmhaltung medikamentöse Tumorthherapie Limitierung von Leitungsfunktion
Dr. med. Wagner, Sigrid	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	<i>Keine Angaben Hat an der Leitlinienentwicklung nicht mitgewirkt</i>

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								mitgewirkt
Univ.-Prof. Dr. med. Wawroschek, Friedhelm	Nein	Nein	Nein	Nein	kein industrieller Kooperationspartner	Nein	DGU	COI: keine
Wenzel, Gregor	Nein	Nein	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine
Prof. Dr. Wiedemann, Andreas	Dr. Pflieger, MIP Pharma, Acticore, Pfizer	bene Arzneimittel, Apogepha	Dr. Pflieger, Apogepha, Jansen, MIP Pharma, dercampus	Nein	Paul-Kuth-Stiftung Deutsche Bank	Nein	Mitglied: DGU (Leiter AG geriatrische Urologie), DGG, NRW-GU, DKG (1. Vorsitzender seit 2021), Wissenschaftliche Tätigkeit: geriatrische Urologie	COI: gering Limitierung von Leitungsfunktion
Prof. Dr. med. Wiegel, Thomas	Nein	Fa. Janssen, Fa. Takeda	Fa. Ricordati, Fa. Janssen	entfällt	entfällt	keine	Mitglied: EAU-Guidelines Panel prostate cancer, S3-Leitlinien Prostatakarzinom - Mitglied des Steeringkomites, Mitglied der DEGRO, der DKG, der ESTRO und der ASTRO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologische Therapie des Prostatakarzinoms, Radioonkologie des PCa, Klinische Tätigkeit:	COI: moderat Stimmhaltung kombinierte Hormon- und Strahlentherapie des Prostatakarzinoms Limitierung von Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Strahlentherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Dr. med. Wörmann, Bernhard	-	-	-	Onkopedia Leitlinie Prostatakarzinom	-	-	Mitglied: DGHO, ESMO, ASCO, DGIM, BDI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Medizinische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Medizinische Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Medizinische Onkologie, Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Persönliche Beziehung: -	COI: keine
PD Dr. Zamboglou, Constantinos	N/A	N/A	N/A	N/A	German research foundation (DFG)	N/A	Mitglied: German Society for Radiation Oncology, Mitglied: European Society for Radiation Oncology, Wissenschaftliche Tätigkeit: High-dose radiotherapy for prostate cancer, Wissenschaftliche Tätigkeit: PSMA-PET/CT for radiotherapy treatment planning, Klinische Tätigkeit: N/A, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: N/A, Persönliche Beziehung: N/A	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Zips, Daniel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BDVST	COI: keine
Prof. Dr. von Amsberg, Gunhild	Nein	Janssen, Astellas, Bayer, Lilly, AstraZeneca, MSD, Amgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: moderat Stimmenthaltung medikamentöse Therapie Limitierung von Leitungsfunktion
Janine Weiberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine

## 11.2. Ergebnisse der Konsultationsphase

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
<b>Aktive Überwachung (Active Surveillance)</b>				
		<p><b>Abbildung 1:</b> Mir erscheint unlogisch, dass nach Diagnosesicherung ohne MRT durch systematische 12-fachbiopsie und nachfolgendes mpMRT ohne PIRADS 3+ eine confirmatorische systematische Rebiopsie innerhalb 6 Monate gemacht werden soll. Ist dies ein gesichertes Vorgehen?</p>		<p>Dieser valide Punkt wurde nun zusätzlich adressiert und im Flussdiagramm als Fußnote ergänzt.</p> <p>Sollte in der mpMRT nach initialer Diagnose ohne MRT kein Target-Areal <math>\geq</math>PI-RADS 3 vorliegen, so kann die Aktive Überwachung begonnen werden und die 1. Re-Biopsie als confirmatorische Biopsie angesehen werden.</p>
<p>6.2. Active Surveillance</p> <p>Unterkapitel „Hintergrund zur den Empfehlungen 6.7. und 6.8 (Seite 100)</p>	<p>[...] Die Strategie der Aktiven Überwachung erscheint in dieser Patientengruppe anwendbar, jedoch muss innerhalb der intermediären Risikogruppe ein günstiges Risikoprofil (kein cribriformes oder intraduktales Wachstum, <b>Anteil des Gleason-Musters 4 unter 10 %</b>) vorliegen [...]</p>	<p>Es sollte klar herausgestellt werden, ob sich die Aussage bzgl. der 10 % Grenze alleinig auf den Gleason Score 4 Pattern bezieht oder der Infiltrationsgrad des gesamten Biopsiezylinders &lt; 10 % betragen soll</p>	<p>Ich habe leider innerhalb der zitierten Literatur [528] und [537] keine genauen Angaben finden können, woher die 10 % Grenze kommt.</p> <p>Das Problem, welches ich an dieser Formulierung sehe, ist, dass nicht klar ersichtlich wird, ob der Biopsiezylinder insgesamt nicht mit mehr als 10 % befallen sein sollte oder es nur alleinig auf den prozentualen Anteil des Gleason Score 4 Pattern (bezogen auf den gesamten Biopsiezylinder) ankommt.</p>	<p>Die Evidenzlage zum Schwellenwert von 10% des Gleason Score 4-Patterns ist sehr limitiert und bezieht sich auf das gesamte klinisch diagnostizierte Tumervolumen. Im Sinne der verwendeten Methodik einer Adaptation an die EAU-Leitlinie wurde dieser Schwellenwert gewählt und für die vorliegende Version 7 übernommen. Die Einschlusskriterien im intermediate risk-Stadium</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Unsere Pathologen – und ich denke so werden es die meisten Pathologien innerhalb Deutschlands machen – geben die Biopsie am Ende folgendermaßen an:</p> <p>Gleason Score 3+4, Infiltrationsgrad 25 %, Prostatastanzbiopsie von 1,8 cm Länge</p> <p>Das entspricht auch dem, was in der S3 Leitlinien Konsultationsfassung als Standard vorgesehen ist. In diesem Fall bezieht sich ja der 25 % Infiltrationsgrad auf die gesamten Tumoranteile, also Pattern 3 und Pattern 4 zusammen. Es kann allerdings ja sein, dass der Pattern 4 Anteil wirklich nur minimal ausgeprägt ist und dann bezogen auf den Gesamtanteil weniger als 10 % Infiltration ausmacht. Dann wäre das ja noch ein potentieller AS Kandidat?! Das ist aus dieser Angabe nicht ganz ersichtlich! Allerdings würde es für unsere Pathologen enorme Mehrarbeit bedeuten, wenn Sie den primären und sekundären Gleason Score Anteil tatsächlich separat in Prozentangaben aufführen müssten. Wenn Ihre o.g. Empfehlung innerhalb der Konsultationsfassung tatsächlich den genauen Pattern 4 Anteil bestimmt haben möchte, dann müssten die Pathologien letztendlich folgende Angaben machen:</p> <p>Gleason Score 3+4, Infiltrationsgrad 25 % (Gleason Score 3 = 17 % und Gleason Score 4 = 8 %), Prostatastanzbiopsie von 1,8 cm Länge</p> <p>Ich halte es für sinnvoll, wenn die o.g. Passage noch einmal überarbeitet wird bzw.</p>	<p>sind Gegenstand einer De novo-Evidenzrecherche, die die Basis für Version 8 der S3-Leitlinie Prostatakarzinom darstellen wird.</p> <p>Die Selektion von Patienten im intermediate risk-Stadium muss generell sehr vorsichtig erfolgen. Da die klare Evidenz fehlt muss die Empfehlung in der Version 7 als Übergangsversion so formuliert werden. Wir verweisen auf die ausstehende Aufarbeitung der Evidenz, die dann zu einer klareren Empfehlung führen wird.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>ganz klar aus dem Satz hervor geht, welcher Infiltrationsgrad genau gemeint ist. Ansonsten kommt auf die Pathologien zunächst sehr viel Verwirrung und später dann viel zusätzliche Arbeit hinzu und vor allem müsste ggf. auch bei potentiellen Kandidaten für eine AS nachträglich kosten- und zeitintensive Referenzpathologien angefordert werden, wenn o.g. Angaben eben nicht gemacht werden.</p> <p>Es gibt ja nicht eine unerhebliche Anzahl an Patienten, die aufgrund Ihrer neu vorgeschlagenen Klassifikation grundsätzlich für eine AS in Frage kommen würden. Aus diesem Grund schlage ich vor, dass die o.g. Passage überarbeitet wird, um für alle Beteiligten Klarheit zu verschaffen. Ich hoffe ich konnte mich einigermaßen verständlich ausdrücken und es wurde klar, auf was ich hinaus will bzw. wo meiner Meinung nach die Problematik an der Formulierung liegt.</p>	
Kapitel 6.2 Active Surveillance		Eine Soll-Empfehlung zur aktiven Therapie auszusprechen für Tumoren mit Gleason Pattern 4 > 10% widerspricht der publizierten Literatur (Sauter 2016). Die rezidivfreien Überlebensraten zwischen 0-30% GP 4 unterscheiden sich nicht. Also gibt es keine Evidenz für eine „Soll“-Empfehlung. „Kann“ wäre vor allem mit dem Hinweis auf laufende Studien zur AS (PROMM-AS) die richtige Kategorie.		<p>Bezüglich dieses Schwellenwertes besteht sicherlich Diskussionsbedarf. Es ist geplant, dazu eine de novo-Evidenzrecherche durchzuführen und in der Version 8 ggf. eine entsprechend angepasste Empfehlung auszusprechen.</p> <p>Die Kontroverse bezüglich der pathologischen Therapietrigger wird in den Ergebnissen der DETECTIVE-Studie beschrieben („No</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
				<i>agreement could be reached on the pathological criteria required to trigger a change in management during the DETECTIVE consensus meeting [Ref. 330 der EAU-Leitlinie 2024].</i>
Kapitel 6.2 Active Surveillance		Es ist nicht zielführend, eine AS überhaupt ohne MRT Diagnostik zu „erlauben“. Ich finde den Passus zu der Möglichkeit, eine AS auch ohne MRT zu initiieren kontraproduktiv. Wir wissen, dass 40% der Tumore nicht korrekt in AS sind, wenn auf eine initiale MRT verzichtet wird. Man sollte diese Möglichkeit nicht zulassen. Auch die Patienten unter aktuell laufender AS wären sicherer behandelt, wenn die MRT nachgeholt würde. Und der Druck auf die Krankenkassen steigt, wenn die AS nur mit MRT möglich ist.		In das Flussdiagramm wurde die „konfirmasiische Biopsie“ eingefügt, bevor die AS wirklich begonnen werden darf. Diese muss innerhalb von 6 Monaten nach der initialen Biopsie stattfinden.
Kapitel 6.2 Active Surveillance		Die Datenlage zu 3-jährlicher Biopsie innerhalb von 10 Jahren in AS (6.10) gibt es nicht. Im Gegenteil, alle publizierten Daten zeigen, dass eine MRT und PSA Kontrolle ausreichend ist und bei korrektem Einschluss keine verpflichtenden Re-Biopsien erforderlich sind, wenn kein Progress im PSA oder MRT beobachtet werden. Dies widerspricht auch Empfehlung 6.11, die eine Re-Biopsie von bestimmten Kriterien abhängig macht.		Als EAU-Leitlinien-Adaptation wurde zunächst noch daran festgehalten, Re-Biopsien 2-3 jährlich durchzuführen, da eine reine mpMRT-Triggerung mit z.B. PRECISE-Score noch keinen Konsens in der AG gefunden hat.  Auch zu dieser wichtigen Thematik ist im Jahr 2024 eine Evidenzrecherche geplant, die ggf. eine angepasste Empfehlung mit Verzicht auf vordefinierte Zeitpunkte zur Re-Biopsie ergeben könnte.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
				Im Flussdiagramm wurde zur bestmöglichen Harmonisierung der mpMRT-Intervalle mit den durch die EAU empfohlenen Re-Biopsien der Zeitraum 2-3 Jahre ergänzt.
Empfehlung 6.27  (Kapitel 6.3.3 Brachy-therapie)		Das Kapitel 6.27 (Brachytherapie) ist nicht überarbeitet und daraus ergeben sich dann erneut Widersprüche zur AS Therapieempfehlung bei ISUP 2 Karzinomen. Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten der ISUP 2 Karzinome müssen miteinander gemeinsam dargestellt und inhaltlich abgestimmt sein.		Zu dem bereits in Abschnitt 2.1.3 befindlichen Hinweis wurde unter „Wesentliche Neuerungen“ zusätzlich folgender Passus ergänzt: „Mit jeder neuen Version können nur Teile der Leitlinie aktualisiert werden. In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden, um eine Einordnung der Aktualität zu gewährleisten (vgl. Kapitel 2.1.3).“
Empfehlung 6.32  (Kapitel 6.3.4 Lymph-adenektomie)		Das Kapitel 6.32 kommentiert die Lymphadenektomie bei Niedrigrisiko-Tumoren und implizierte damit eine Radikale Prostatektomie ohne LA, diese Patienten sollen aber laut Revision nun überwacht und gar nicht mehr operiert werden. Erneut ein nicht zu vermittelnder Widerspruch.		Zu dem bereits in Abschnitt 2.1.3 befindlichen Hinweis wurde unter „Wesentliche Neuerungen“ zusätzlich folgender Passus ergänzt: „Mit jeder neuen Version können nur Teile der Leitlinie aktualisiert werden. In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
				bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden, um eine Einordnung der Aktualität zu gewährleisten (vgl. Kapitel 2.1.3).“
Kapitel 6.4.1 Radikale Prostatektomie		Das Kapitel 6.41 (überarbeitet 2018!) lässt für die radikale Prostatektomie große randomisierte Studien zur OP Technik (aus Deutschland!!) außer Acht. Dies kann man so nicht publizieren, wohlwissend, dass die roboter-assistierte Technik nun auch auf Level 1 Vorteile ggü z. B. der laparoskopischen Technik in Bezug auf funktionelle Frühergebnisse hat.		Zu dem bereits in Abschnitt 2.1.3 befindlichen Hinweis wurde unter „Wesentliche Neuerungen“ zusätzlich folgender Passus ergänzt: „Mit jeder neuen Version können nur Teile der Leitlinie aktualisiert werden. In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden, um eine Einordnung der Aktualität zu gewährleisten (vgl. Kapitel 2.1.3).“
Empfehlung 6.77		Empfehlung 6.77 ist aus 2017 und favorisiert Bicalutamid. Die Hormontherapie des Prostatakarzinoms in welcher genauen Indikation auch immer hat sich komplett geändert. Auch hier sind Widersprüche zu späteren Kapiteln zu erkennen.		Zu dem bereits in Abschnitt 2.1.3 befindlichen Hinweis wurde unter „Wesentliche Neuerungen“ zusätzlich folgender Passus ergänzt: „Mit jeder neuen Version können nur Teile der Leitlinie aktualisiert werden. In den Kopfzeilen der Empfehlungen und Statements wurde vermerkt, wann diese erstellt bzw. aktualisiert wurden und

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
				ob sie modifiziert oder neu erstellt wurden, um eine Einordnung der Aktualität zu gewährleisten (vgl. Kapitel 2.1.3)."
Kapitel 4 Früherkennung, Kapitel 5 Diagnostik und Stadien- einteilung		<p>grundsätzlich finde ich es extrem unglücklich, nun eine offizielle S3 LL zu publizieren, die in manchen Abschnitten (namentlich Kapitel 4 Früherkennung/Screening und Kapitel 5, Diagnostik) so weit „outdated“ ist, dass wirkliche Widersprüche zu den Folgekapiteln bestehen. Zudem werde ich persönlich für diese Abschnitte verantwortlich gemacht. Dies trifft aber in keiner Weise zu, weil diese Kapitel vor meiner Zeit geschrieben wurden.</p> <p>Die Pathologie ist so dezidiert beschrieben und die AS bereits weiterentwickelt, dass der Leser nun wirklich verwirrt ist. Z. B. wird die DRU weiter empfohlen und auch zur AS Indikation hinzugenommen, weil man an d`Amico Empfehlungen festhält, obwohl die meisten AS Patienten nachweislich keine tastbaren Tumoren aufweisen. Diese Widersprüche müssen aufgelöst werden, auch wenn es strukturelle Gründe geben mag, warum die einzelnen Abschnitte verzögert behandelt werden.</p> <p>Besser wäre, die z. T. aus 2017/2018 stammenden Empfehlungen gar nicht mehr zu erwähnen und auf eine Überarbeitung hinzuweisen.</p>		<p>Die S3-Leitlinie Prostatakarzinom ist das Ergebnis der interdisziplinären Zusammenarbeit benannter Fachexperten mit methodischer Begleitung (Vgl. 1.9.5). Aufgrund des Umfangs der Leitlinie erfolgt die Aktualisierung schrittweise mit den oben bzw. in 2.1.3 klar ausgewiesenen Einschränkungen.</p> <p>Bei dem Abschnitt zur Active Surveillance handelt es sich um eine aktuelle Adaptation der EAU-Leitlinie. Eine Überarbeitung mit aktueller Evidenz aufarbeitung ist unabhängig davon für Version 8 vorgesehen.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
<b>Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms (mHSPC)</b>				
Wesentliche Neuerungen / 2	[...] Es wurden zusätzlich zu den bestehenden Empfehlungen solche zu den Dreifachkombinationen aus Docetaxel, Androgendeprivation (ADT) und Darolutamid bzw. Abirateron+Prednison/Prednisolon, letzteres als Kann-Empfehlung und beschränkt auf de novo metastasiertes mHSPC und high volume disease, aufgenommen (Empfehlungen 7.25 und 7.26). [...]	[...] Es wurden zusätzlich zu den bestehenden Empfehlungen solche zu den Dreifachkombinationen aus Docetaxel, Androgendeprivation (ADT) und Darolutamid bzw. Abirateron+Prednison/Prednisolon, letzteres als Kann-Empfehlung und beschränkt auf de novo metastasiertes mHSPC, <b>high risk</b> und high volume disease, aufgenommen (Empfehlungen 7.25 und 7.26). [...]	Ergänzung „high risk“ in Bezug auf Abirateron entsprechend dem bestehenden Zulassungsstatus [1237] und entsprechend dem Kommentar der Leitlinie zu Empfehlung 7.26 d und 7.27 e (S. 221).	Im Hintergrundtext zu den Empfehlungen 7.26d und e (letzter Absatz) wird ausdrücklich auf die fehlende Zulassung dieser Kombination (Abiraterone+Docetaxel+ADT) hingewiesen. Der Fehler im letzten Satz wurde korrigiert („high volume“ statt „high risk“).
Kapitel 7.3, Seite 201, Empfehlung 7.21	Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)-Analoga oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden.	Eine Androgendeprivation kann durch chirurgische Kastration, durch <b>subkutan oder intramuskulär zu verabreichende</b> Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)- <b>Agonisten</b> oder durch subkutan oder oral zu verabreichende GnRH-Antagonisten durchgeführt werden	Verabreichungsart sollte identisch aufgeführt werden	Der Empfehlungstext wurde redaktionell angepasst.
7.3 / 202 Empfehlung 7.24	Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen.	Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) soll eine Einteilung nach high- und low-volume, high- und low-risk, sowie de novo und metachron metastasiert erfolgen <b>zur Einschätzung der zu erwartenden Überlebenszeit trotz des nicht-kurativen Charakters der Therapie (siehe 7.25).</b>	Ergänzung der Formulierung aus der direkt folgenden Empfehlung 7.25 (Seite 202) und basierend auf dem Kommentar zur Empfehlung 7.24 (Seite 208) zur Verdeutlichung des Zweckes dieser Empfehlung, da die Einteilung nach high/low volume empfohlen wird, welche im Folgenden aber, im Gegensatz zur risk-Klassifikation für die Abirateron-Zulassung, keine Zulassungs-Relevanz besitzt.	Wie im Hintergrundtext ausgeführt, dient die Einteilung der prognostischen Einordnung unter Berücksichtigung der Zulassungsdaten der in 7.26 empfohlenen Therapieoptionen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie			Vorgeschlagene Änderung			Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
							<p>Die vorgeschlagene Ergänzung dient der Verdeutlichung des Zweckes dieser Empfehlung.</p> <p>Des Weiteren bestätigen publizierte Daten aus den Zulassungsstudien der unter 7.26 empfohlenen Therapien die therapeutische Effizienz unabhängig dieser Subgruppen [Referenzen: 1226, 1227, 1229].</p>	
7.3 / 203  Empfehlung 7.26  Siehe Slide 1 Ergänzung .ppt	7.26	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>	7.26	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2024</b>	<p>Der Empfehlungsgrad 0 ist in der Darstellung der Konsultationsfassung zur Empfehlung 7.26 derzeit nicht eindeutig zuordenbar. Durch Trennung der Teil-Empfehlungen unterschiedlichen Empfehlungsgrades innerhalb der Empfehlung 7.26 wird der Empfehlungsgrad in seiner Zuordnung eindeutiger. Dies entspräche auch dem Vorgehen in der bisherigen S3 Leitlinien Prostatakarzinom 6.2:  <a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf</a>                      (bspw. Empfehlung 7.22, Seite 187).</p> <p>Außerdem wird der Zulassungsstatus der Dreifach-Kombination aus ADT, Abirateron und Docetaxel zum Teil missverständlich dargestellt [1237]. Zur Verdeutlichung erfolgte die Ergänzung „high-risk“ analog der Kommentare zu 7.26 d und 7.27 e (S. 221).</p>	<p>Jeder der Teilempfehlungen a-d wurde der Empfehlungsgrad zugeordnet.</p> <p>Es wird im Hintergrundtext ausgeführt, dass die Dreifach-Kombination aus ADT+Abiraterone+Docetaxel (+Prednison/Prednisolon) in Europa nicht zugelassen ist. Eine entsprechende Fußnote wurde in Abb. 3 (Flussdiagramm mHSPC) ergänzt.</p>
	Empfehlung s-grad A/0	<p>a.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgen-deprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden.</p> <p>b.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgen-deprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.</p> <p>c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.</p>	Empfehlungsgrad A	<p>a.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem, Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgen-deprivation eine Hormontherapie mit Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden.</p> <p>b.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasierten (M1), hormonsensitiven, high-risk Prostatakarzinom (mHSPC) soll zusätzlich zur Androgen-deprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) angeboten werden.</p> <p>c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.</p>				

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>d.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („high volume disease“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.</p> <p>[1225], [1226], [1227], [1222], [1223], [1228], [1229], [1230], [1231]</p> <p>Level of Evidence 1+</p> <p>1+: Empfehlung a &amp; b</p> <p>1++: Empfehlung c</p> <p>2+: Empfehlung d</p> <p>Starker Konsens</p>	<p>Empfehlungsgrad 0</p> <p>d.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit neu-diagnostiziertem (de novo), <b>high-risk</b> metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom und hohem Tumolvolumen („high volume disease“), die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, kann zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.</p> <p>[1225], [1226], [1227], [1222], [1223], [1228], [1229], [1230], [1231]</p> <p>Level of Evidence 1+</p> <p>1+: Empfehlung a &amp; b</p> <p>1++: Empfehlung c</p> <p>2+: Empfehlung d</p> <p>Starker Konsens</p>		

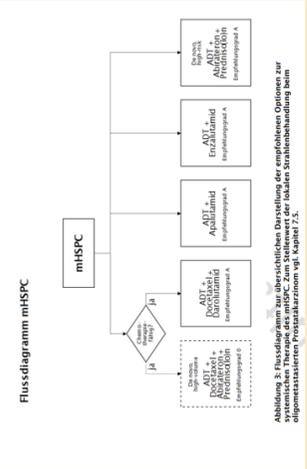
Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
7.26, S. 203	c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormon-therapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.	c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, <b>soll unter Aufklärung über die Chemotherapie-assoziierte erhöhte Toxizität im Vergleich zur alleinigen Therapie mit ADT+ NHT</b> zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.	<p>Gegenüber einer dualen Therapie mit ADT+NHT besteht eine bekannt erhöhte Toxizität der Chemotherapie – diese besteht auch im Rahmen einer Tripletherapie. Die diesbezüglichen Empfehlungen der vorangegangene S3-LL, die die erhöhte Toxizität der Chemotherapie adressieren („Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem, high-volume Prostatakarzinom (mHSPC) soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden“) sind weiterhin und auch unverändert für die Chemotherapie in Form der Tripletherapie zutreffend.</p> <p>In ARASENS und PEACE-1 hat bekanntlich kein Vergleich von Wirksamkeit oder Nebenwirkungen von der jeweiligen Tripletherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit ADT+Darolutamid oder ADT+Enzalutamid oder ADT+Abirateron/P stattgefunden, sondern jeweils nur gegenüber Docetaxel+ADT. Auch wenn sich in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Toxizität zwischen dem jeweiligen Arm mit einer Tripletherapie und dem Arm mit Docetaxel+ADT zeigte, so bleibt aber die Toxizität von sowohl der Tripletherapie als auch der alleinigen Docetaxel+ADT Therapie jeweils höher als von einem chemotherapie-freien Therapiekonzept mit ADT+NHT. Es sollte klar herausgestellt werden, dass auch bei einer Kombinationstherapie aus</p>	Empfehlung 7.25 umfasst bereits eine „soll“ Empfehlung zur Aufklärung über „unerwünschte Wirkungen“ und „Einfluss auf die Lebensqualität. Die unerwünschten Wirkungen sind tabellarisch detailliert ausgewiesen. Außerdem werden im Hintergrundtext nach Tabelle 25 ausführlich potentielle Vor- und Nachteile der Therapieoptionen diskutiert.

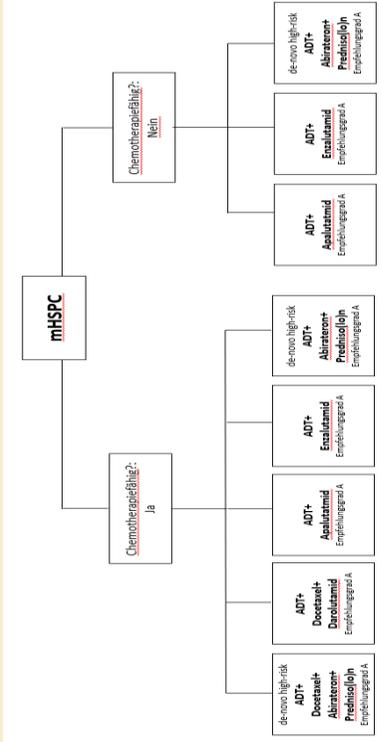
Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			ADT+Docetaxel+Darolutamid eine Chemotherapie-assoziiert erhöhte Toxizität im Vergleich zur alleinigen ADT + NHT Therapie besteht. Dies wird durch die Daten der CHAARTED, STAMPEDE und GETUG AFU-15 Studien belegt und ist bereits in Version 6.2. der Leitlinie adressiert worden.	
7.26, S. 203	c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, soll zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.	c.) Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Docetaxel Chemotherapie geeignet sind, <b>soll unter Aufklärung über die Chemotherapie-assoziierte erhöhte Toxizität im Vergleich zur alleinigen Therapie mit ADT+ ARPI</b> zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormontherapie mit Darolutamid in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel angeboten werden.	Die Behandlung in den Kombinationen Abirateron + ADT, Apalutamid + ADT und Enzalutamid + ADT ist nachweislich mit einer geringeren Toxizität als die Therapie mit Docetaxel + ADT verbunden und dieser Unterschied bzgl. der höheren Toxizität mit einer Docetaxel-basierten Behandlung sollte auch weiterhin im Vergleich mit einer Tripletherapie Bestand haben. Dies kann als bestätigt betrachtet werden, weil in den beiden Studien (PEACE1 und ARASENS) mit der Tripletherapie die Verträglichkeit im Verumarm genauso gut/schlecht wie im Vergleichsarm mit Docetaxel + ADT ist und davon ausgegangen werden kann, dass die beobachtete Toxizität primär durch Docetaxel verursacht wird.  Vor diesem Hintergrund sollte wie in der vorangegangenen Leitlinie weiterhin die Aufklärung über die erhöhte Toxizität im Sinne der patientenzentrierten Versorgung und des „Shared decision making“ empfohlen bleiben.	Empfehlung 7.25 umfasst bereits eine „soll“ Empfehlung zur Aufklärung über „unerwünschte Wirkungen“ und „Einfluss auf die Lebensqualität. Die unerwünschten Wirkungen sind tabellarisch detailliert ausgewiesen. Außerdem werden im Hintergrundtext nach Tabelle 25 ausführlich potentielle Vor- und Nachteile der Therapieoptionen diskutiert.
Kapitel 7.3 / S. 205  Empfehlung 7.28	Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen.	Gründe für einen Therapieabbruch sollen sein: Patientenwunsch, Progress oder intolerable Nebenwirkungen. Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der	Es liegt keine Evidenz aus den Studien ARASENS [1228, 1229] bzw PEACE 1 [1230] zur Wirksamkeit der Fortführung der Therapie bei Abbruch eines Teils des Therapieregime	Diese Anmerkung kann nicht nachvollzogen werden. Studienprotokolle enthalten Vorgaben zu

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>Wird die Behandlung mit einem Medikament aus der Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden.</p>	<p>Kombination wegen intolerabler Nebenwirkungen abgebrochen, dann soll die übrige Therapie wie vorgesehen weitergeführt werden. <b>Die Wirksamkeit wurde in diesem Fall nicht untersucht.</b></p>	<p>vor. Auch wenn die Fortführung in der klinischen Praxis sinnvoll erscheinen kann, sollte die Leitlinie auf die fehlende Evidenz zur Wirksamkeit hinweisen.</p> <p>Damit soll Sicherheit geschaffen werden, da es in der klinischen Praxis möglicherweise Tendenz der Einleitung einer Chemotherapie geben kann, um eine Kombination weiterzuführen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studien ARASENS [1228, 1229] und PEACE 1 [1230] beruhen auf dem Vergleich der Triple-Kombination vs Docetaxel + ADT.</p>	<p>Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. im Fall von ARASENS sowohl für Darolutamid als auch Docetaxel, letzteres als „Background treatment“). Insofern spiegelt diese Empfehlung die zulassungsrelevanten Studien wieder.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
7.3 / 205	[...], die neben der Lokalisation von Metastasen auch die zum Nachweis angewendete Bildgebungsmodalität berücksichtigen und bestimmte Metastasierungsmuster ausschließen [...]	[...], die neben der Lokalisation von Metastasen auch <del>die zum Nachweis angewendete Bildgebungsmodalität berücksichtigen</del> und bestimmte Metastasierungsmuster ausschließen [...]	Die derzeit aktuellen Zulassungsstudien zur systemischen Therapie des mHSPC (TITAN, ARCHES, LATITUDE, ARASENS) umfassten die konventionelle Bildgebung, aber noch keine neuere PSMA-PET/CT Bildgebung.  Referenzen [1222], [1226], [1227], [1228].	Der Satz in der Konsultationsfassung ist so korrekt (Vgl. z.B. Tabelle 20).
7.3 / 207 Tabelle 20	Im Abschnitt Darolutamid (ARASENS), Ein- / Ausschlusskriterien: [...]  ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen (N1, unterhalb der Aortenbifurkation)	Im Abschnitt Darolutamid (ARASENS), Ein- / Ausschlusskriterien: [...]  ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen (N1, unterhalb der <b>iliakalen Bifurkation</b> )	Laut dem AJCC Cancer Staging Manual 7th edition (welches auch Grundlage der ARASENS TNM Definitionen war) gilt:  "The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis, which essentially are the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries. [...]"  Referenz:  Edge, Compton. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.	Der Wortlaut wurde angepasst.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
7.3 / 209	[...] Die Empfehlungen beruhen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten; diese berücksichtigen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden. [...]	[...] Die Empfehlungen beruhen auf den jeweiligen Zulassungsstudien und den daraus resultierenden Zulassungstexten <b>mit Ausnahme die Dreifach-Kombination aus ADT, Abirateron und Docetaxel betreffend</b> ; diese berücksichtigen die eingeschlossenen Patientenpopulationen, die sich in den Studien teils unterschieden und deshalb nachfolgend jeweils detailliert dargestellt werden. [...]	Die Empfehlung für die Dreifach-kombination aus ADT, Abirateron und Docetaxel basiert nicht auf einer Zulassungsstudie und ist in Deutschland nicht Teil der Zulassung bzw. des Zulassungstextes von Abirateron [Referenz 1237]. Die vorgeschlagene Ergänzung stellt dies richtig im Text.	Die vorgeschlagene Ergänzung wurde sinngemäß übernommen.
7.3 / 209	[...] jeweils detailliert dargestellt werden. Zusätzlich zur medikamentösen [...]	[...] jeweils detailliert dargestellt werden. <b>Patienten sind Chemotherapie-fähig, wenn keine Gegenanzeigen entsprechend der Taxotere-Fachinformation vorliegen (Neutrophilenzahl &lt; 1500 Zellen/mm<sup>3</sup>; schwere Leberfunktionsstörung) [Zitat Taxotere Fachinformation.</b> Zusätzlich zur medikamentösen [...]	Im Rahmen der Empfehlungen, dem Textkörper, sowie dem Flussdiagramm Abbildung 3 wird auf „Chemotherapie-Fähigkeit“ von Patienten verwiesen, welche eine Dreifach-Kombination aus ADT, Darolutamid oder Abirateron und Docetaxel erhalten sollen/können. Zur Definition von „Chemotherapie-Fähigkeit“ schlagen wir vor an dieser Stelle einmalig auf die Gegenanzeigen aus der Fachinformation von Docetaxel bzw. Taxotere zu zitieren.  Die Referenz ist im Folgenden:  European Medicines Agency. Taxotere: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021; URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_de.pdf</a>	Die Beurteilung der Chemotherapiefähigkeit obliegt dem behandelnden Arzt und ist multifaktoriell. Wie bei jeder Indikationsstellung für eine medikamentöse Therapie sind Gegenanzeigen zu berücksichtigen. Eine entsprechende Ergänzung ist insofern nicht erforderlich.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>In Abbildung 3 zur Entscheidung ist der "Kasten" mit dem mHSPC relativ auf die Seite der Chemotherapie "verrutscht" und nicht mittig, war das so beabsichtigt?</p>			<p>Das Flussdiagramm und die Legende wurden redaktionell angepasst.</p>
<p>7.3, S. 211</p>		<p>Flussdiagramm anpassen:</p>	<p>Das Flussdiagramm ist missverständlich, da es suggeriert, dass bei chemotherapiefähigen („Chemotherapiefähigkeit?: „Ja“) Patienten eine Triple-therapie die primär empfohlene Option ist, während die duale Therapie mit ADT+APA/ENZA/ABI+P (sogenannte „Neue Hormontherapien“ = NHT) lediglich für Patienten, die nicht chemotherapiefähig sind, in Frage kommt und sie nicht gleichbedeutend zur Tripletherapie bei chemotherapiefähigen Patienten angewendet werden kann.</p> <p>Zugrundeliegend ist hier, dass es keine Evidenzen gibt, die annehmen lässt, dass eine Therapie mit einer dualen Therapie mit ADT+NHT einer Tripletherapie unterlegen ist. Gleichzeitig ist die höhere Toxizität und Rate von Nebenwirkungen der Tripletherapie im Vergleich zur alleinigen ADT+NHT-Therapie während der Docetaxel-Phase höher. D.h. es liegt eine gesicherte höhere Toxizität der Tripletherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit ADT+NHT vor, ohne dass es einen Nachweis einer Verbesserung des Outcomes durch die Tripletherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit ADT+NHT gibt. Dies sollte in den Leitlinienempfehlungen widerspiegelt werden und auch im</p>	<p>Das Flussdiagramm und die Legende wurden redaktionell angepasst.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Flussdiagramm unmissverständlich erkennbar sein.</p>	
7.3, S. 211	Abbildung 3	<p>Das Flussdiagramm sollte für eine eindeutigeren und nicht missverständlichen Darstellung angepasst werden, aus der hervorgeht, dass für keine Therapieoption bei „chemotherapiefähigen“ Patienten eine bevorzugte Empfehlung gegeben wird bzw. „chemotherapiefähig“ eine Voraussetzung für die Tripletherapie ist. Zudem sollte in einer</p>	<p>Derzeit kann das Flussdiagramm sehr leicht missverstanden werden dahingehend, dass es eine stärkere Empfehlung für eine Tripletherapie gegenüber einer Therapie mit Apa+ADT, Enza+ADT oder Abi+P+ADT (bei de-novo hr) bei chemotherapiefähigen Patienten gibt und die Tripletherapie hier vorrangig eingesetzt werden sollte. Hierfür</p>	<p>Das Flussdiagramm und die Legende wurden redaktionell angepasst.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		Legende für das Diagramm auch ersichtlich sein, dass die Tripletherapie mit Abirateron eine Behandlung außerhalb der Zulassung ist.	gibt es jedoch keine Evidenz und die aktuelle Datenlage lässt den Schluss nicht zu, dass „chemotherapiefähige“ Patienten (wie auch immer definiert) von den „dualen“ Kombinationen (Apa+ADT, Enza+ADT, Abi+P+ADT) nicht profitieren bzw. weniger profitieren als von einer Tripletherapie. Letztlich kann ein solches Missverständnis auch im Rahmen des AMNOG-Prozesses zur Fehlinterpretation der Therapieempfehlung führen, was in letzter Konsequenz die Festlegung einer zVT zur Folge haben kann, die nicht der Versorgungsrealität entspricht. Das Flussdiagramm wird in der jetzigen Form durch die starke Vereinfachung mit hoher Wahrscheinlichkeit bei vielen Lesern der Leitlinie zu relevanten Missverständnissen führen, welche Therapieoptionen unter welchen Bedingungen eingesetzt werden können und sollen. Vor diesem Hintergrund möchten wir gerne auch auf die Darstellung in der EAU-Leitlinie verweisen.	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
<p>7.3 / 211</p> <p>Abbildung 3</p> <p>Siehe Slide 2 Ergänzung .ppt</p>	<p>Flussdiagramm mHSPC</p> <p>Abbildung 3: Flussdiagramm zur übersichtlichen Darstellung der empfohlenen Optionen zur systemischen Therapie des mHSPC. Zum Stellenwert der isolierten Strahlentherapie beim mHSPC siehe Kapitel 7.5.</p>	<p>Flussdiagramm mHSPC</p> <p>Abbildung 3: Flussdiagramm zur übersichtlichen Darstellung der empfohlenen Optionen zur systemischen Therapie des mHSPC. Zum Stellenwert der isolierten Strahlentherapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom vgl. Kapitel 7.5. *siehe Gegenangaben Taxotere-Fachinformation: ... in Deutschland nicht zugelassene Therapie</p>	<p>Abbildung 3 berücksichtigt den Zulassungsstatus der Dreifach-Kombination aus ADT, Abirateron und Docetaxel zum Teil missverständlich [1237]. Zur Verdeutlichung erfolgte die Ergänzung „high-risk“, die mutmaßliche Beschreibung der gestrichelten Linien schlagen wir analog den Kommentar zu 7.26 d und 7.27 e (S. 221), sowie die Ergänzung des Level of Evidence analog den Empfehlungen 7.26 vor. Da „Chemotherapie-fähig“ im Textkörper und der Bildunterschrift nicht näher erläutert wird, schlagen wir ebenfalls die Ergänzung entsprechend der Taxotere-Fachinformation vor:</p> <p>European Medicines Agency. Taxotere: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021; URL: <a href="https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_de.pdf</a></p>	<p>Das Flussdiagramm und die Legende wurden redaktionell angepasst.</p>
	<p>Bezüglich des Hintergrundtextes beim mHSPC: hier ist Apa und Enza im Vgl. zur Triple-Therapie relativ knapp dargestellt, insbesondere gibt es keinen Hinweis auf die Subgruppen (high-low volume in den Tabellen), das wirkt ein bisschen ungleich verteilt. Trotzdem so ok?</p>			<p>Der Text ist jeweils für alle Präparate gleich aufgebaut, lediglich in der Tabelle für die Kombinationen mit Chemotherapie werden die Risikogruppen ausgewiesen. Für Enzalutamid bzw. Apalutamid sind diese Klassifikationen von untergeordneter Bedeutung, so dass eine in dieser Hinsicht erweiterte Darstellung nicht erforderlich scheint.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe																							
<p>7.3 / 212</p> <p>Tabelle 21</p> <p>Siehe Slide 3 Ergänzung .ppt</p>	<table border="1"> <tr> <td>Schaden:</td> <td>Nebenwirkungen<sup>1</sup></td> <td>49,4 % 20,2 % 23,1 % 20,4 % 19,5 % 20,6 % 19,7 %</td> <td>41,7 % 4,4 % 16,5 % 16,9 % 15,9 % 21,1 % 15,6 %</td> <td>Grad 3-4 Ereignisse<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Hautausschlag Hitzewallungen Fatigue Bluthochdruck Rückenschmerz Arthralgie</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Todesfälle durch behandlungs-assoziiert Nebenwirkungen</td> <td>20 (13,8 %)</td> <td>17 (12,2 %)</td> <td></td> </tr> </table> <p><sup>1</sup> 39,5 % Crossover nach Entbindung der Studie. <sup>2</sup> behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme.</p>	Schaden:	Nebenwirkungen <sup>1</sup>	49,4 % 20,2 % 23,1 % 20,4 % 19,5 % 20,6 % 19,7 %	41,7 % 4,4 % 16,5 % 16,9 % 15,9 % 21,1 % 15,6 %	Grad 3-4 Ereignisse <sup>2</sup>					Hautausschlag Hitzewallungen Fatigue Bluthochdruck Rückenschmerz Arthralgie		Todesfälle durch behandlungs-assoziiert Nebenwirkungen	20 (13,8 %)	17 (12,2 %)		<table border="1"> <tr> <td>Nebenwirkungen<sup>2</sup></td> <td>49,4 % 20,2 % 23,1 % 20,4 % 19,5 % 20,6 % 19,7 % 13,4 % 7,4 % 11,1 % 11,3 % 10,7 % 10,5 % 13,2 %</td> <td>41,7 % 4,4 % 16,5 % 16,9 % 15,9 % 21,1 % 15,6 % 12,7 % 10,2 % 4,7 % 11,0 % 6,6 % 17,5 % 13,7 %</td> <td>Grad 3-4 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Hautausschlag Hitzewallungen Fatigue Bluthochdruck Rückenschmerz Arthralgie Schmerz in Gliedmaßen Knochenschmerz Juckreiz Verstopfung Diarrhö Gewichtszunahme Anämie</td> </tr> </table>	Nebenwirkungen <sup>2</sup>	49,4 % 20,2 % 23,1 % 20,4 % 19,5 % 20,6 % 19,7 % 13,4 % 7,4 % 11,1 % 11,3 % 10,7 % 10,5 % 13,2 %	41,7 % 4,4 % 16,5 % 16,9 % 15,9 % 21,1 % 15,6 % 12,7 % 10,2 % 4,7 % 11,0 % 6,6 % 17,5 % 13,7 %	Grad 3-4 Ereignisse				Hautausschlag Hitzewallungen Fatigue Bluthochdruck Rückenschmerz Arthralgie Schmerz in Gliedmaßen Knochenschmerz Juckreiz Verstopfung Diarrhö Gewichtszunahme Anämie	<p>Es erfolgt nicht die unter Fußnote <sup>2</sup> gekennzeichnete Darstellung aller behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥10 % der Patienten eines der Behandlungsarme.</p> <p>Entsprechend Chi et al. 2021 schlagen wir eine korrigierende Vervollständigung der Tabelle vor, Referenz [1244], Supplement, Tabelle S3.</p>	<p>Alle Tabellen mit Nebenwirkungsdaten wurden noch einmal geprüft und ggf. angepasst, um eine möglichst einheitliche Darstellung zu ermöglichen.</p>
Schaden:	Nebenwirkungen <sup>1</sup>	49,4 % 20,2 % 23,1 % 20,4 % 19,5 % 20,6 % 19,7 %	41,7 % 4,4 % 16,5 % 16,9 % 15,9 % 21,1 % 15,6 %	Grad 3-4 Ereignisse <sup>2</sup>																							
				Hautausschlag Hitzewallungen Fatigue Bluthochdruck Rückenschmerz Arthralgie																							
	Todesfälle durch behandlungs-assoziiert Nebenwirkungen	20 (13,8 %)	17 (12,2 %)																								
Nebenwirkungen <sup>2</sup>	49,4 % 20,2 % 23,1 % 20,4 % 19,5 % 20,6 % 19,7 % 13,4 % 7,4 % 11,1 % 11,3 % 10,7 % 10,5 % 13,2 %	41,7 % 4,4 % 16,5 % 16,9 % 15,9 % 21,1 % 15,6 % 12,7 % 10,2 % 4,7 % 11,0 % 6,6 % 17,5 % 13,7 %	Grad 3-4 Ereignisse																								
			Hautausschlag Hitzewallungen Fatigue Bluthochdruck Rückenschmerz Arthralgie Schmerz in Gliedmaßen Knochenschmerz Juckreiz Verstopfung Diarrhö Gewichtszunahme Anämie																								
<p>7.3 / 217</p> <p>Tabelle 23</p> <p>Siehe Slide 4 Ergänzung .ppt</p>	<table border="1"> <tr> <td>Behandlungs-bedingte Todesfälle</td> <td>3</td> <td>3 (STAMPEDE)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3</td> <td>3 (LATITUDE)</td> </tr> </table>	Behandlungs-bedingte Todesfälle	3	3 (STAMPEDE)		3	3 (LATITUDE)	<table border="1"> <tr> <td>Behandlungs-bedingte Todesfälle</td> <td>9 (1 %)</td> <td>3 (&lt;1%)</td> <td>STAMPEDE</td> </tr> <tr> <td></td> <td>38 (6 %)</td> <td>25 (4 %)</td> <td>LATITUDE</td> </tr> </table>	Behandlungs-bedingte Todesfälle	9 (1 %)	3 (<1%)	STAMPEDE		38 (6 %)	25 (4 %)	LATITUDE	<p>Die Todesfall-Raten aus STAMPEDE und LATITUDE sind nicht korrekt dargestellt. Wir schlagen die Korrektur entsprechend den Referenzen [1222, Supplement Tabelle S1] und [1251, Tabelle 2] vor.</p>	<p>Alle Tabellen mit Nebenwirkungsdaten wurden noch einmal geprüft und ggf. angepasst, um eine möglichst einheitliche Darstellung zu ermöglichen.</p>									
Behandlungs-bedingte Todesfälle	3	3 (STAMPEDE)																									
	3	3 (LATITUDE)																									
Behandlungs-bedingte Todesfälle	9 (1 %)	3 (<1%)	STAMPEDE																								
	38 (6 %)	25 (4 %)	LATITUDE																								

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Kapitel 7.3 / S. 211  Zu Empfehlung 7.26 a und 7.27 a (ADT + Apalutamid)	Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.	---	Vorschläge dieser Zeile und der nächsten Zeile (Kapitel 7.3 / S.211 und Kapitel 7.3. S.213) sind in Gesamtsschau zu sehen:  Die Angaben zu den Zulassungsstudien für Enzalutamid (RCT ARCHES; Ref Konsultationsfassung LL 1227 und 1236) und Apalutamid (RCT TITAN; Ref Konsultationsfassung LL 1226) unterscheiden sich in der Wortwahl zur Einordnung der AEs zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. „Unterscheiden sich nur gering“ und „tendenziell höher“ sind subjektive Einschätzungen. Da beide Substanzen ein ähnliches Spektrum der leicht erhöhten AEs unter Kombination mit ADT vs. alleinige ADT zeigen, ist eine Angleichung der Wortwahl bei den Substanzen und Studien nötig, um Fehlinterpretationen zu vermeiden	Die Formulierung wurde vereinheitlicht.
Kapitel 7.3 / S. 213  Zu Empfehlung 7.26 a und 7.27 b (ADT + Enzalutamid)	Die Gesamtzahl der AEs sowie die Grad 3-5 AEs waren für die Interventionsgruppe tendenziell höher.	Die Gesamtzahl der AEs sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.	Die Angaben zu den Zulassungsstudien für Enzalutamid (RCT ARCHES; Ref Konsultationsfassung LL 1227 und 1236) und Apalutamid (RCT TITAN; Ref Konsultationsfassung LL 1226 und 1235)) unterscheiden sich in der Wortwahl zur Einordnung der AEs zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. „Unterscheiden sich nur gering“ und „tendenziell höher“ sind subjektive Einschätzungen. Da beide Substanzen ein ähnliches Spektrum der leicht erhöhten AEs unter Kombination mit ADT vs. alleinige ADT zeigen, ist eine Angleichung der Wortwahl zu den Substanzen und Studien nötig, um Fehlinterpretationen zu vermeiden	Die Formulierung wurde vereinheitlicht.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Kapitel 7.3 / S. 213.  Zu Empfehlung 7.26 a und 7.27 b (ADT + Enzalutamid)	Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + ADT für den primären Studienendpunkt rPFS [1227], welcher bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,6 Monaten bestehen blieb (HR 0,63, 95 % KI 0,52-0,76).	Nach einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + ADT für den primären Studienendpunkt rPFS. <b>Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines rPFS-Ereignisses um 61 % [HR = 0,39 (95 %-KI: 0,30; 0,50)], [1 227]</b> welcher bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,6 Monaten <b>trotz cross-over</b> bestehen blieb (HR 0,63, 95 % KI 0,52-0,76). [1248]	<p>Mit Erreichen des primären Endpunktes rPFS in der Studie ARCHES zeigte sich eine Reduktion des Risikos eines rPFS-Ereignisses um 61 % [HR = 0,39 (95 %-KI: 0,30; 0,50)]. Ab diesem Zeitpunkt wurde Patienten aus dem Placebo Arm die Möglichkeit eines cross-overs angeboten [1227].</p> <p>Die Daten des Endpunktes rPFS bei einer Nachbeobachtungszeit von 44,6 Monate stellen eine Update- Analyse dar, jedoch fand zu diesem Zeitpunkt ein Crossover von 31,3 % statt. [1248]</p> <p>Die Aufführung der Daten des rPFS zum Zeitpunkt des Erreichens des primären Endpunktes rPFS ist für eine korrekte Einordnung der Ergebnisse wichtig. Eine Aufführung lediglich der Follow up Daten zum rPFS hingegen lässt eine korrekte Einordnung der rPFS Daten nicht zu.</p> <p>In der Beschreibung der RCT TITAN wurde ein analoges Vorgehen gewählt (Seite 211, 212), die Daten zum rPFS bei Erreichen des primären Endpunktes wurden dargestellt und zum Zeitpunkt des follow ups. Es fand jedoch in der RCT TITAN keine follow up Analyse des rPFS statt.</p>	<p>Die Leitlinie spiegelt die Bewertung der verfügbaren Daten durch die Fachexperten wieder und bemüht sich um eine ausgewogene und transparente Darstellung. In diesem Sinne sind auch die Tabellen zu zulassungsrelevanten Studien zu verstehen, die wichtige Endpunkte ausweisen (hier Tab. 22, u.a. inkl. Fußnote zum Cross-over).</p> <p>Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Studienendpunkten oder Datenschnitten ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.</p>
Kapitel 7.3 / S. 214  Tabelle 22 ARCHES	Tabelle 22: Ergebnisse der RCT ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid. Mediane Beobachtungszeit 44,6 Monate [1248]	Ergebnisse der RCT ARCHES zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid Mediane Beobachtungszeit 14,4 Monate (rPFS) [1227] bzw. 44,6 Monate (OS, rPFS, Nebenwirkungen, Todesfälle) [1248]	Nennung der beiden Zeitpunkte der Datenauswertungen der RCT ARCHES (Zeitpunkt des Erreichens des primären Endpunktes rPFS und zum Zeitpunkt des Erreichens der finalen Analyse des	Die Leitlinie spiegelt die Bewertung der verfügbaren Daten durch die Fachexperten wieder und bemüht sich um eine ausgewogene und transparente Darstellung. In

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe					
			Gesamtüberlebens) zur korrekten Einordnung der Studienergebnisse nötig.	<p>diesem Sinne sind auch die Tabellen zu zulassungsrelevanten Studien zu verstehen, die wichtige Endpunkte ausweisen (hier Tab. 22, u.a. inkl. Fußnote zum Cross-over).</p> <p>Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Studienendpunkten oder Datenschnitten ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.</p>					
Kapitel 7.3 / S. 214  Tabelle 22 ARCHES	<i>Kein Text vorhanden</i>	Nutzen: <table border="1" data-bbox="797 839 1240 1214"> <tr> <td data-bbox="797 839 853 1214">Nutzen:</td> <td data-bbox="853 839 947 1214">Mediane rPFS (Monate) (95% KI)</td> <td data-bbox="947 839 1041 1214">NE (NE - NE)</td> <td data-bbox="1041 839 1158 1214">19.0 (16.6 -22.2)</td> <td data-bbox="1158 839 1240 1214">HR 0.39 (0.30 - 0.50), p&lt;0,001</td> </tr> </table>	Nutzen:	Mediane rPFS (Monate) (95% KI)	NE (NE - NE)	19.0 (16.6 -22.2)	HR 0.39 (0.30 - 0.50), p<0,001	Einfügen einer Zeile mit den Ergebnissen zum rPFS zum Zeitpunkt des Erreichens des primären Endpunktes der Studie ARCHES zur korrekten Einordnung der Studienergebnisse nötig [1227].	<p>Die Leitlinie spiegelt die Bewertung der verfügbaren Daten durch die Fachexperten wieder und bemüht sich um eine ausgewogene und transparente Darstellung. In diesem Sinne sind auch die Tabellen zu zulassungsrelevanten Studien zu verstehen, die wichtige Endpunkte ausweisen (hier Tab. 22, u.a. inkl. Fußnote zum Cross-over).</p> <p>Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Studienendpunkten oder Datenschnitten ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.</p>
Nutzen:	Mediane rPFS (Monate) (95% KI)	NE (NE - NE)	19.0 (16.6 -22.2)	HR 0.39 (0.30 - 0.50), p<0,001					

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Kapitel 7.3 / S. 214  Tabelle 22 ARCHES	<i>Kein Text vorhanden</i>	Einführung einer Fußnote in Tabelle 22:  31,3 % Crossover nach Entblindung der Studie	Nennung des Cross-over Anteil in ARCHES [1248] zur Einordnung der Ergebnisse relevant. Dies soll in Analogie zu der Tabelle 21 für TITAN [1226, 1225, 1244] erfolgen.	Die bereits vorhandene Fußnote zum Crossover wurde ergänzt.
Kapitel 7.3 / S. 213  Zu Empfehlung 7.26 a und 7.27 b (ADT + Enzalutamid)	Da eine direkte vergleichende Studie zwischen zVT und Enzalutamid nicht vorliegt, erfolgte ein adjustierter indirekter Vergleich (ADT als „Brückenkomparator“), um Enzalutamid mit den Docetaxel-Daten aus der STAMPEDE-Studie zu vergleichen.  Insgesamt fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, aber es konnte ein positiver Effekt für Enzalutamid in Bezug auf die Nebenwirkungen gezeigt werden. Das IQWiG sah insgesamt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [1249]. Der G-BA sah dagegen einen Zusatznutzen als nicht belegt an [1250], da lediglich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Vorteil für Enzalutamid und dies auch nur für die ersten 6-7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung	Da eine direkte vergleichende Studie zwischen zVT und Enzalutamid nicht vorliegt, erfolgte ein adjustierter indirekter Vergleich (ADT als „Brückenkomparator“), um Enzalutamid mit den Docetaxel-Daten aus der STAMPEDE-Studie zu vergleichen.  Es ergaben sich statistische signifikante positive Effekte in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen [ <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8327/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_ZD.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8327/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_ZD.pdf</a> - S.55 ff / Stellungnahme Astellas].  IQWiG und G-BA sahen die Bedingungen für einen indirekten Vergleich des Gesamtüberlebens als nicht erfüllt an. Die beobachteten Effekte für die Nebenwirkungen konnten jedoch berücksichtigt werden. Das IQWiG sah insgesamt daher einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen [1249]. Der G-BA sah dagegen einen Zusatznutzen als nicht belegt an [1250], da lediglich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein Vorteil für Enzalutamid und dies auch nur für die ersten 6-7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung im indirekten Vergleich gesehen wurde und dies	Bei der Berücksichtigung der Daten wurden nur die Bewertungen von IQWiG und G-BA in Betracht gezogen, jedoch nicht die ursprüngliche Einreichung des pharmazeutischen Unternehmers. <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8327/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_ZD.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8327/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_ZD.pdf</a> . Eine Gesamtschau der Daten aus dem AMNOG-Dossier ist zur wissenschaftlichen Einordnung jedoch sinnvoll.	Es ist nicht die Aufgabe der Leitlinie, die Bewertung eines pharmazeutischen Unternehmens wiederzugeben. Dagegen stellt die Bewertung durch das IQWiG bzw. den G-BA eine unabhängige Bewertung dar, die in der Leitlinie berücksichtigt werden soll.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	im indirekten Vergleich gesehen wurde und dies nicht mit hinreichender Sicherheit erlaube, einen Zusatznutzen abzuleiten [1247].	nicht mit hinreichender Sicherheit erlaube, einen Zusatznutzen abzuleiten [1247].		
7.3 / 217	[...] Ausgeschlossen wurden Patienten mit ausschließlich regionärem Lymphknotenbefall (N1, unterhalb der Aortenbifurkation). [...]	Ausgeschlossen wurden Patienten mit ausschließlich regionärem Lymphknotenbefall (N1, unterhalb der <u>iliakalen Bifurkation</u> )	Laut dem AJCC Cancer Staging Manual 7th edition (welches auch Grundlage der ARASENS TNM Definitionen war) gilt:  "The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis, which essentially are the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries. [...]"  Referenz:  Edge, Compton. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.	Der Vorschlag wurde übernommen.
7.3 / 218	[...] Zusammenfassend konstatiert das IQWiG für Patienten mit mHSPC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT [1257]. Dieser Bewertung schloss sich auch der G-BA an [1258].	Zusammenfassend konstatiert das IQWiG für Patienten mit mHSPC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT [1257]. <b>Der G-BA sprach folgend einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT aus</b> [1258].	Referenz [1258]	Vorschlag wurde sinngemäß übernommen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe																																																																																								
<p>7.3 / 220</p> <p>Tabelle 24</p> <p>Siehe Slide 5 Ergänzung .ppt</p>	<table border="1"> <tr> <td>Behandlungs- bedingte Todesfälle</td> <td>27 (4,1 %)</td> <td>26 (4,0 %)</td> <td>Grad 5 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td colspan="4">KI: Konfidenzintervall, NE: nicht ermittelbar</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥15% der Patienten eines der Behandlungsarme</td> </tr> </table>	Behandlungs- bedingte Todesfälle	27 (4,1 %)	26 (4,0 %)	Grad 5 Ereignisse	KI: Konfidenzintervall, NE: nicht ermittelbar				1 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥15% der Patienten eines der Behandlungsarme				<table border="1"> <tr> <td>während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Grad 5 Ereignisse</td> <td>27 (4,1 %)</td> <td>24 (4,0 %)</td> <td>Alle Grad 5 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>davon COVID-19 assoziiert</td> <td>5 (0,8 %)</td> <td>1 (0,2 %)</td> <td>COVID-19 assoziierte Grad 5 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td colspan="4">KI: Konfidenzintervall, NE: nicht ermittelbar</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥15% der Patienten eines der Behandlungsarme</td> </tr> </table>	während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Grad 5 Ereignisse	27 (4,1 %)	24 (4,0 %)	Alle Grad 5 Ereignisse	davon COVID-19 assoziiert	5 (0,8 %)	1 (0,2 %)	COVID-19 assoziierte Grad 5 Ereignisse	KI: Konfidenzintervall, NE: nicht ermittelbar				1 während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥15% der Patienten eines der Behandlungsarme				<p>Die Abkürzung TEAE = „Treatment-emergent adverse event“ wird hier missverständlich mit „Behandlungs-bedingt“ übersetzt. Die korrekte Übersetzung ist jedoch „während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis“.</p> <p>Des Weiteren empfehlen wir die Rate der COVID-assoziierten Todesfälle gesondert aufzuführen, da dies einen Mehrwert zur Einordnung der Grad 5 Ereignisse liefert und ein weiterer Hinweis ist, dass die TEAE idR. Docetaxel-bedingt sind. Referenz [1228]</p>	<p>Alle Tabellen mit Nebenwirkungsdaten wurden noch einmal geprüft und ggf. angepasst, um eine möglichst einheitliche Darstellung zu ermöglichen. Die Übersetzung der TEAE wurde korrigiert.</p> <p>Eine Chemotherapie kann zu schwereren Verläufen von Infektionen führen. Insofern ist nicht erkennbar, warum sich ein „Mehrwert“ durch die separate Ausweisung von Covid-19 bedingten Todesfällen ergeben sollte.</p>																																																												
Behandlungs- bedingte Todesfälle	27 (4,1 %)	26 (4,0 %)	Grad 5 Ereignisse																																																																																									
KI: Konfidenzintervall, NE: nicht ermittelbar																																																																																												
1 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥15% der Patienten eines der Behandlungsarme																																																																																												
während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Grad 5 Ereignisse	27 (4,1 %)	24 (4,0 %)	Alle Grad 5 Ereignisse																																																																																									
davon COVID-19 assoziiert	5 (0,8 %)	1 (0,2 %)	COVID-19 assoziierte Grad 5 Ereignisse																																																																																									
KI: Konfidenzintervall, NE: nicht ermittelbar																																																																																												
1 während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population in ≥15% der Patienten eines der Behandlungsarme																																																																																												
<p>7.3 / 222</p> <p>Tabelle 15</p> <p>Siehe Slide 6 Ergänzung .ppt</p>	<table border="1"> <tr> <td>Nebenwirkungen<sup>1</sup></td> <td>63 %</td> <td>52 %</td> <td>≥ Grad 3 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td></td> <td>22 %</td> <td>13 %</td> <td>Hypertonie<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>10 %</td> <td>9 %</td> <td>Neutropenie<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 %</td> <td>1 %</td> <td>Hepatotoxizität<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 %</td> <td>5 %</td> <td>Febrile Neutropenie<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 %</td> <td>4 %</td> <td>gGT erhöht<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 %</td> <td>1 %</td> <td>erectile Dysfunktion<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>4 %</td> <td>3 %</td> <td>alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>Behandlungs- bedingte Todesfälle</td> <td>7 (2 %)</td> <td>3 (1 %)</td> <td>Grad 5 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population; 2 schwere unerwünschte Ereignisse</td> </tr> </table>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>	63 %	52 %	≥ Grad 3 Ereignisse		22 %	13 %	Hypertonie <sup>2</sup>		10 %	9 %	Neutropenie <sup>2</sup>		6 %	1 %	Hepatotoxizität <sup>2</sup>		5 %	5 %	Febrile Neutropenie <sup>2</sup>		5 %	4 %	gGT erhöht <sup>2</sup>		2 %	1 %	erectile Dysfunktion <sup>2</sup>		4 %	3 %	alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht <sup>2</sup>	Behandlungs- bedingte Todesfälle	7 (2 %)	3 (1 %)	Grad 5 Ereignisse	1 häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population; 2 schwere unerwünschte Ereignisse				<table border="1"> <tr> <td>Nebenwirkungen<sup>1</sup></td> <td>63 %</td> <td>52 %</td> <td>≥ Grad 3 Ereignisse</td> </tr> <tr> <td></td> <td>70 %</td> <td>71 %</td> <td>Fatigue</td> </tr> <tr> <td></td> <td>40 %</td> <td>36 %</td> <td>Neuropathie</td> </tr> <tr> <td></td> <td>22 %</td> <td>13 %</td> <td>Hypertonie (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>10 %</td> <td>9 %</td> <td>Neutropenie (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>6 %</td> <td>1 %</td> <td>Hepatotoxizität (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 %</td> <td>5 %</td> <td>Febrile Neutropenie (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5 %</td> <td>4 %</td> <td>gGT erhöht (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2 %</td> <td>1 %</td> <td>erectile Dysfunktion (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td>4 %</td> <td>3 %</td> <td>alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht (Grad 3-5)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> <td>[...]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">1 häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population, wobei nicht alle häufigen unerwünschten Ereignisse berichtet wurden; 2 schwere unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 in ≥ 5% der Patienten eines der Behandlungsarme</td> </tr> </table>	Nebenwirkungen <sup>1</sup>	63 %	52 %	≥ Grad 3 Ereignisse		70 %	71 %	Fatigue		40 %	36 %	Neuropathie		22 %	13 %	Hypertonie (Grad 3-5) <sup>2</sup>		10 %	9 %	Neutropenie (Grad 3-5) <sup>2</sup>		6 %	1 %	Hepatotoxizität (Grad 3-5) <sup>2</sup>		5 %	5 %	Febrile Neutropenie (Grad 3-5) <sup>2</sup>		5 %	4 %	gGT erhöht (Grad 3-5) <sup>2</sup>		2 %	1 %	erectile Dysfunktion (Grad 3-5) <sup>2</sup>		4 %	3 %	alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht (Grad 3-5) <sup>2</sup>	[...]	[...]	[...]	[...]	1 häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population, wobei nicht alle häufigen unerwünschten Ereignisse berichtet wurden; 2 schwere unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 in ≥ 5% der Patienten eines der Behandlungsarme				<p>Unter Fußnote <sup>1</sup> werden zwar analog vorangehender tabellarischer Darstellungen der ARI-Zulassungsstudien im mHSPC „häufige unerwünschte Ereignisse“ in der „Safety“ Population benannt. Jedoch werden in der Tat <b>ausschließlich</b>, wie unter Fußnote <sup>2</sup> korrekt bezeichnet, „schwere unerwünschte Ereignisse“ dargestellt. Diese werden in der Fußnote nicht näher definiert. Die ebenfalls häufigen unerwünschten Ereignisse Fatigue und Neuropathie werden nicht gezeigt, so dass die Darstellung unvollständig erscheint. Wir empfehlen die Vervollständigung der Darstellung und Ergänzung der Fußnote <sup>2</sup> analog der Referenz [1230].</p>	<p>Alle Tabellen mit Nebenwirkungsdaten wurden noch einmal geprüft und ggf. angepasst, um eine möglichst einheitliche Darstellung zu ermöglichen.</p>
Nebenwirkungen <sup>1</sup>	63 %	52 %	≥ Grad 3 Ereignisse																																																																																									
	22 %	13 %	Hypertonie <sup>2</sup>																																																																																									
	10 %	9 %	Neutropenie <sup>2</sup>																																																																																									
	6 %	1 %	Hepatotoxizität <sup>2</sup>																																																																																									
	5 %	5 %	Febrile Neutropenie <sup>2</sup>																																																																																									
	5 %	4 %	gGT erhöht <sup>2</sup>																																																																																									
	2 %	1 %	erectile Dysfunktion <sup>2</sup>																																																																																									
	4 %	3 %	alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht <sup>2</sup>																																																																																									
Behandlungs- bedingte Todesfälle	7 (2 %)	3 (1 %)	Grad 5 Ereignisse																																																																																									
1 häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population; 2 schwere unerwünschte Ereignisse																																																																																												
Nebenwirkungen <sup>1</sup>	63 %	52 %	≥ Grad 3 Ereignisse																																																																																									
	70 %	71 %	Fatigue																																																																																									
	40 %	36 %	Neuropathie																																																																																									
	22 %	13 %	Hypertonie (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
	10 %	9 %	Neutropenie (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
	6 %	1 %	Hepatotoxizität (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
	5 %	5 %	Febrile Neutropenie (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
	5 %	4 %	gGT erhöht (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
	2 %	1 %	erectile Dysfunktion (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
	4 %	3 %	alkalische Phosphatase (im Blut) erhöht (Grad 3-5) <sup>2</sup>																																																																																									
[...]	[...]	[...]	[...]																																																																																									
1 häufige unerwünschte Ereignisse in der „Safety“ Population, wobei nicht alle häufigen unerwünschten Ereignisse berichtet wurden; 2 schwere unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 in ≥ 5% der Patienten eines der Behandlungsarme																																																																																												
<p>7.3, S. 223</p>	<p>Die vormalis bestehende Empfehlung, Patienten mit high</p>	<p>Die vormalis bestehende Empfehlung, Patienten mit high volume mHSPC unter</p>	<p>Vorschlag zur Anpassung entsprechend der o.g. Begründungen. Die Frage, für welche</p>	<p>Im Hintergrundtext nach Tabelle 25 werden</p>																																																																																								

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>volume mHSPC unter Aufklärung über die im Vergleich zu ARPI höheren Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel anzubieten, basierte auf den Studien GETUG AFU 15,CHAARTED und STAMPEDE [1224], [1254], [1255], [1256], [1232]. Auch für Patienten mit low volume Erkrankung wurde eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen, allerdings mit Empfehlungsgrad 0 („kann“). Auf der Grundlage der Daten aus ARASENS und PEACE-1 konnten beide Empfehlungen jedoch nicht weiter aufrechterhalten werden. Die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und einem ARPI (Abirateron oder Darolutamid) ist eine neue Behandlungsoption für das mHSPC. Derzeit ist unklar, ob alle mHSPC-Patienten davon profitieren, wenn Docetaxel zu einer ADT- und ARPI-Kombination hinzugefügt wird. Bislang ist Darolutamid das einzige Medikament, das von der EMA in Kombination mit Docetaxel und ADT zugelassen ist.</p>	<p>Aufklärung über die im Vergleich zu ARPI höheren Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel anzubieten, basierte auf den Studien GETUG AFU-15,CHAARTED und STAMPEDE [1224], [1254], [1255], [1256], [1232]. Auch für Patienten mit low volume Erkrankung wurde eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen, allerdings mit Empfehlungsgrad 0 („kann“). Auf der Grundlage der Daten aus ARASENS und PEACE-1 konnten beide Empfehlungen jedoch nicht weiter aufrechterhalten werden. Die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und einem ARPI (Abirateron oder Darolutamid) ist eine neue Behandlungsoption für das mHSPC. Derzeit ist unklar, <b>welche</b> mHSPC-Patienten davon profitieren, wenn Docetaxel zu einer ADT- und ARPI-Kombination hinzugefügt wird. <b>Dies ist insbesondere im Kontext der erhöhten Toxizität, die mit der Tripletherapie aus ADT+ARPI+Docetaxel gegenüber einer dualen Therapie mit nur ADT+ARPI einhergeht eine essentielle Frage, zu der es bisher keine zufriedenstellende Evidenz gibt.</b> Bislang ist Darolutamid das einzige Medikament, das von der EMA in Kombination mit Docetaxel und ADT zugelassen ist.</p>	<p>Patienten eine Tripletherapie einen therapeutischen Mehrwert bietet gegenüber einer dualen Therapie aus ADT+NHT konnte bisher aus den Studiendaten nicht beantwortet werden. Die Leitliniengruppe sollte diese unklare Datenlage im Hintergrundtext differenzierter beschreiben.</p>	<p>ausführlich potentielle Vor- und Nachteile der Therapieoptionen diskutiert.</p>
7.3, S. 223	<p>Die vormals bestehende Empfehlung, Patienten mit high volume mHSPC unter Aufklärung über die im Vergleich zu ARPI höheren Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel anzubieten, basierte auf den Studien GETUG AFU-15,CHAARTED und STAMPEDE</p>	<p>Die vormals bestehende Empfehlung, Patienten mit high volume mHSPC unter Aufklärung über die im Vergleich zu ARPI höheren Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel anzubieten, basierte auf den Studien GETUG AFU-15,CHAARTED und STAMPEDE [1224], [1254], [1255], [1256], [1232]. Auch für Patienten mit low volume Erkrankung wurde eine</p>	<p>Zusätzlich zu den Kommentierungen der Empfehlung 7.26 c) (S. 203) und 7.3 (Flussdiagramm auf S. 211) sollte hier deutlich erwähnt werden, dass zurzeit auf Grundlage der publizierten ARASENS/PEACE-1 Daten keine Evidenz vorliegt, welche Patientengruppe von einer Tripeltherapie im Vergleich zu der Therapie mit einem ARPI+ADT profitiert. Aus diesem Grund sollte</p>	<p>Im Hintergrundtext nach Tabelle 25 werden ausführlich potentielle Vor- und Nachteile der Therapieoptionen diskutiert.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>[1224], [1254], [1255], [1256], [1232]. Auch für Patienten mit low volume Erkrankung wurde eine entsprechende Empfehlung ausgesprochen, allerdings mit Empfehlungsgrad 0 („kann“). Auf der Grundlage der Daten aus ARASENS und PEACE-1 konnten beide Empfehlungen jedoch nicht weiter aufrechterhalten werden. Die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und einem ARPI (Abirateron oder Darolutamid) ist eine neue Behandlungsoption für das mHSPC. Derzeit ist unklar, ob alle mHSPC-Patienten davon profitieren, wenn Docetaxel zu einer ADT- und ARPI-Kombination hinzugefügt wird. Bislang ist Darolutamid das einzige Medikament, das von der EMA in Kombination mit Docetaxel und ADT zugelassen ist.</p>	<p>entsprechende Empfehlung ausgesprochen, allerdings mit Empfehlungsgrad 0 („kann“). Auf der Grundlage der Daten aus ARASENS und PEACE-1 konnten beide Empfehlungen jedoch nicht weiter aufrechterhalten werden. Die Dreierkombination aus ADT, Docetaxel und einem ARPI (Abirateron oder Darolutamid) ist eine neue Behandlungsoption für das mHSPC. Derzeit ist unklar, <b>welche</b> mHSPC-Patienten im Vergleich zu ARPI+ADT davon profitieren, wenn Docetaxel zu einer ADT- und ARPI-Kombination hinzugefügt wird. <b>Dieser Vergleich ist insbesondere im Kontext der erhöhten Toxizität die mit der Tripletherapie aus ADT+ARPI+Docetaxel gegenüber einer dualen Therapie mit nur ADT+ARPI einhergeht, zu der es bisher keine zufriedenstellende Evidenz gibt.</b> Bislang ist Darolutamid das einzige Medikament, das von der EMA in Kombination mit Docetaxel und ADT zugelassen ist.</p>	<p>auch hier unbedingt auf die <b>nicht nachgewiesene höhere Wirksamkeit einer Tripletherapie gegenüber den ARPI - bei gleichzeitig bestehender erhöhter Toxizität durch den Docetaxel als Bestandteil der Tripletherapie-</b> hingewiesen werden.</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Kapitel 7.3 / S. 223  Zu Empfehlung 7.28	In allen Zulassungsstudien wurde die Therapie bei Progress oder intolerablen Nebenwirkungen abgebrochen. Unabhängig davon wurde die ADT in der Regel weitergeführt. Muss z.B. Docetaxel als Teil einer Dreifach-Kombination aufgrund einer Chemotherapie bedingten Toxizität abgebrochen werden, dann soll die übrige Therapie unabhängig davon weitergeführt werden. Andersherum soll bei intolerablen Nebenwirkungen, die z. B. auf Darolutamid zurückzuführen sind, die Docetaxel-Chemotherapie möglichst wie geplant durchgeführt werden. Schließlich kann bei typischen Nebenwirkungen eines bestimmten ARPI auch der Versuch sinnvoll sein, eine Kombinationsbehandlung mit einem anderen ARPI fortzusetzen.	In allen Zulassungsstudien wurde die Therapie bei Progress oder intolerablen Nebenwirkungen abgebrochen. Unabhängig davon wurde die ADT in der Regel weitergeführt. Muss z.B. Docetaxel als Teil einer Dreifach-Kombination aufgrund einer Chemotherapie bedingten Toxizität abgebrochen werden, dann soll die übrige Therapie unabhängig davon weitergeführt werden. Andersherum soll bei intolerablen Nebenwirkungen, die z. B. auf Darolutamid zurückzuführen sind, die Docetaxel-Chemotherapie möglichst wie geplant durchgeführt werden. <b>Die Wirksamkeit bei Fortführung der Therapie mit einer Zweifach-Kombination wurde jedoch in den Studien nicht untersucht.</b> Schließlich kann bei typischen Nebenwirkungen eines bestimmten ARPI auch der Versuch sinnvoll sein, eine Kombinationsbehandlung mit einem anderen ARPI fortzusetzen.	Es liegt keine Evidenz aus den Studien [1228, 1229] bzw Studien PEACE 1 [1230] zur Wirksamkeit der Fortführung der Therapie bei Abbruch eines Teils des Therapieregimes vor. Auch wenn die Fortführung in der klinischen Praxis sinnvoll erscheinen kann, sollte die Leitlinie auf die fehlende Evidenz zur Wirksamkeit hinweisen.  Damit soll Sicherheit geschaffen werden, da es in der klinischen Praxis möglicherweise Tendenz der Einleitung einer Chemotherapie geben kann, um eine Kombination weiterzuführen. Die Wirksamkeitsergebnisse der Studien ARASENS [1228, 1229] und PEACE 1 [1230] beruhen auf dem Vergleich der Triple-Kombination vs Docetaxel + ADT.	Diese Anmerkung kann nicht nachvollzogen werden. Studienprotokolle enthalten Vorgaben zu Dosisreduktionen und Therapie-abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. im Fall von ARASENS sowohl für Darolutamid als auch Docetaxel, letzteres als „Background treatment“). Insofern spiegelt diese Empfehlung die zulassungsrelevanten Studien wieder.
<b>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)</b>				
7.32 (S. 226)	Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim CRPC gehören Urologie, internistische Onkologie, Strahlentherapie,	Die therapeutischen Optionen betreffen verschiedene Fachdisziplinen. Zu einer interdisziplinären Tumorkonferenz beim CRPC gehören Urologie, internistische Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie, <b>Nuklearmedizin</b> und Pathologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu	Nuklearmedizin sollte analog zur Strahlentherapie genannt sein, da eine nuklearmedizinische Therapie analog zur Strahlentherapie zur Diskussion steht.	Für viele Kliniken ist die regelhafte Teilnahme der Nuklearmedizin an Tumorkonferenzen personell kaum oder nicht zu schaffen. Die bestehende Formulierung

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	Radiologie und Pathologie, in Abhängigkeit von Symptomatik und zu diskutierender Therapieoption auch Nuklearmedizin, Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen.	diskutierender Therapieoption auch <b>Nuklearmedizin</b> , Orthopädie, Neurochirurgie oder andere Fachdisziplinen.	Nuklearmedizin sollte aufgrund des zunehmenden Einsatzes des PSMA PET/CT in Kooperation mit der Radiologie genannt sein.	lässt der Nuklearmedizin alle Türen offen.
7.4 / 229  (Hintergrundtext zu Empfehlung 7.36)	Nach: [...] „Häufiger unter Darolutamid wurden arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Rhythmusstörungen beobachtet.“ [...]	[...] und Rhythmusstörungen beobachtet. <b>Allerdings berücksichtigen diese Zahlen nicht die um mehr als das Doppelte verlängerte Expositionszeit im Darolutamid-Arm [1273] [...]</b>	Ergänzung analog S3 Leitlinie Version 6.2. Referenz:  [1273] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;380:1235-1246. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763142/</a>	Die Leitlinie spiegelt die verfügbaren Daten anhand der Evidenz-aufarbeitung wider. Dabei haben sich die Fachexperten um eine einheitliche Darstellung u.a. der Neben-wirkungsraten bemüht.  Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Studienendpunkten oder der Darstellung bestimmter Endpunkte ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.
7.40, S. 234f	„Niraparib + Abirateron führte gegenüber Abirateron zur signifikanten Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens von 19,5 vs. 10,9 Monate (HR 0,55; p=0,0007). Die Zeit bis zum symptomatischen Progress wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,54; p=0,0071). Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Niraparib mit 29,3 vs. 28,6 Monaten nicht signifikant verlängert (HR 0,88; n. s.). Die	<b>Im zugehörigen Anwendungsgebiet für Patienten, definiert durch einen Zuschnitt aus der Kohorte I (REF), führte Niraparib + Abirateron gegenüber Abirateron zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens von 19,5 vs. 10,9 Monate (HR 0,46; p=0,0007). Die Zeit bis zum symptomatischen Progress wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,51; p=0,0027). Niraparib + Abirateron führte gegenüber Abirateron zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit 35,9 vs. 28,3 Monaten (HR 0,62; p=0,0157).</b>	Die Ergebnisse für Niraparib in der Empfehlung in 7.40 sollten nicht auf Grundlage der Publikationen der Studie MAGNITUDE dargestellt werden, sondern auf Grundlage der Ergebnisse der Patienten im zugehörigen Anwendungsgebiet, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.  Die Ergebnisse für diese konkrete Population wurden im Nutzendossier für Niraparib + Abirateron präsentiert und vom IQWiG als sachgerecht eingeschätzt (REF). Die Population im zugehörigen	Die hier betrachtete Subgruppe „Chemotherapie klinisch nicht indiziert“ stammt aus dem Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers für das AMNOG-Verfahren und war im Protokoll nicht präspezifiziert. Bei einer Leitlinie geht es um den klinischen Nutzen, nicht um die HTA-Bewertung als Grundlage der Preisfindung.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>mediane Zeit bis zum PSA-Progress war im Niraparib-Arm länger als in der Kontrolle mit 18,4 vs. 9,2 Monaten. Bei Analyse von Parametern der Lebensqualität und Patienten-relevanten Endpunkten ergab sich unter Niraparib eine Tendenz zur Verlängerung in der Zeit bis zur stärksten Schmerzintensität (HR 0,70; p=0,1338). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in MAGNITUDE bei 67,0 % der Patienten im Niraparib- und bei 46,4 % im Placebo-Arm auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen betrafen Anämie (28,3 %), Hypertonie (14,6 %) und Thrombozytopenie (6,6 %).“</p>	<p><b>Der Effekt von Niraparib auf die Überlebenszeit wird möglicherweise unterschätzt, weil 26 % der Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie mit Olaparib als Monotherapie erhalten haben.</b> Die mediane Zeit bis zum PSA-Progress war im Niraparib-Arm länger als in der Kontrolle mit <b>27,8 vs. 8,2 Monaten</b> (REF). <b>In MAGNITUDE wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente FACT-P, BPI-SF und EQ-5D VAS erhoben.</b> Bei Analyse von Parametern der Lebensqualität und Patienten-relevanten Endpunkten ergab sich unter Niraparib <b>ein signifikanter Vorteil beim BPI-SF für den durchschnittlichen Schmerz (HR 0,66; p=0,0439)</b> und eine Tendenz zur Verlängerung in der Zeit bis zur stärksten Schmerzintensität (<b>HR 0,72; p=0,1558</b>) (REF). Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in MAGNITUDE bei <b>70,7 %</b> der Patienten im Niraparib- und bei <b>58 %</b> im Placebo-Arm auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen betrafen Anämie (<b>27,2 %</b>), Hypertonie (<b>18,5 %</b>) und Thrombozytopenie (<b>9,8 %</b>) (REF).</p>	<p>Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie sowie mild oder asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne vorherige Chemotherapie (REF).</p> <p>Für die vorgeschlagene Änderung werden die Ergebnisse dieser Population ergänzt und die Änderungen fett markiert.</p> <p>Hintergrund dazu ist, dass in der Studie MAGNITUDE alle Patienten mit BRCA1/2-Mutationen untersucht wurden. In der Studie sind jedoch Patienten enthalten, die für eine Chemotherapie klinisch indiziert sein könnten. Im Rahmen der Nutzenbewertung hat Janssen-Cilag gemäß des Anwendungsgebietes nur Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind. Diese Population basiert auf der Definition der EMA unter Berücksichtigung der Leitlinien und wurde im Zulassungsprozess bewertet. Für Olaparib + Abirateron als auch Talazoparib + Enzalutamid, hat die EMA das Anwendungsgebiet ebenfalls entsprechend mit der Einschränkung auf Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch ist, festgelegt und im EPAR begründet (REF).</p>	<p>Die Beurteilung der Chemotherapiefähigkeit und die Indikationsstellung obliegen dem behandelnden Arzt. Die Leitlinie spiegelt die verfügbaren Daten anhand der Evidenzauflistung wieder. Vor diesem Hintergrund wird hier auf die Darstellung dieser Subgruppe auch im Sinne einer einheitlichen Darstellung verzichtet. Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Subgruppen oder Studienendpunkten ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.</p>
Kapitel 7.4 Seite 233	Abschnitt „Zu Empfehlung 7.40 und 7.41“	In TALAPRO-2 wurden Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome mittels der validierten Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben. In der All Comer Population verlängerte Talazoparib + Enzalutamid verglichen mit Placebo + Enzalutamid die Zeit bis zur klinisch bedeutsamen definitiven Verschlechterung	In dem Kapitel wird bei TALAPRO-2 die Lebensqualität aktuell noch nicht erwähnt. Daher der Vorschlag die Daten zur Lebensqualität analog zur Beschreibung von PROpel und MANGITUDE in der Kurzbeschreibung der TALAPRO-2 mit aufzunehmen. Die hier vorgeschlagene Ergänzung bezieht sich auf die Analyse der	Ein Abschnitt zur Lebensqualität wurde ergänzt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		<p>des Gesundheitszustandes (GHS)/QoL im Median von 25 Monaten auf 30,8 Monate (HR 0,78; p = 0,0384). Es gab keine klinisch bedeutsame Verschlechterung in den Funktionskalen zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>In TALAPRO-2 zeigte sich in der All Comer Kohorte eine objektive Ansprechrates bei Patienten mit messbarer Weichteilerkrankung gemäß BICR von 62% bei den Patienten, die Talazoparib + Enzalutamid erhielten gegenüber 44% der Patienten, die Placebo + Enzalutamid erhielten. Davon zeigten 38% im Talazoparib-Arm ein komplettes Ansprechen gegenüber 18% im Placebo-Arm. Im Talazoparib-Arm (6%) hatten weniger Patienten eine progressive Erkrankung als im Placebo-Arm (23%).</p> <p>Die mediane Zeit bis zu einer PSA-Progression verlängerte sich unter Zugabe von Talazoparib zu Enzalutamid von 17,5 Monaten auf 26,7 Monate (HR: 0,72; 95%; p = 0,020).</p>	<p>Patient-Reported-Outcomes der All Comer Kohorte.</p> <p>Quellen:</p> <p>Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291–303. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3</a></p> <p>Agarwal N, et al. Presented at: ASCO 2023. Abstract 5013. Poster 107</p> <p>Ein relevanter sekundärer Endpunkt in der TALAPRO-2 Studie war das objektive Ansprechen gemäß unabhängiger, verblindeter, zentraler Überprüfung (BICR). Daher der Vorschlag diese Daten der All Comer Kohorte in der Kurzbeschreibung der Studiendaten mit aufzunehmen.</p> <p>Quelle: Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291–303. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3</a></p> <p>Ein relevanter sekundärer Endpunkt in der TALAPRO-2 Studie war zudem die Zeit bis zur PSA-Progression. Daher der Vorschlag die Daten der All Comer Kohorte in der Kurzbeschreibung der TALAPRO-2 Studiendaten, analog zu MAGNITUDE, mit aufzunehmen.</p> <p>Quelle: Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291–303. DOI:</p>	<p>Die Leitlinie spiegelt die verfügbaren Daten anhand der Evidenzbewertung wieder. Dabei haben sich die Fachexperten um eine ausgewogene Darstellung bemüht. In diesem Sinne wird hier auf die Darstellung weiterer sekundärer Studienendpunkte verzichtet. Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Subgruppen oder Studienendpunkten ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3</a>	
7.4 S. 234  (Hintergrundtext zu Empfehlungen 7.40 und 7.41)	In der ersten Analyse der Gesamtstudie mit 805 Patienten zeigte sich für Talazoparib eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit einem noch nicht erreichten Median vs. 24,6 Monate im Placebo-Arm (HR 0,63; p<0,0001).	In der ersten Analyse der Gesamtstudie mit 805 Patienten zeigte sich für Talazoparib eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit einem noch nicht erreichten Median vs. <b>21,9</b> Monate im Placebo-Arm (HR 0,63; p<0,0001).	Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm der Kohorte 1 in der TALAPRO-2 Studie betrug 21,9 Monate.  Quelle: Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291–303. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3</a>	Das mediane rPFS im Placebo-Arm der Kohorte 1 wurde entsprechend der angegebenen Referenz korrigiert.
7.4 S. 234  (Hintergrundtext zu Empfehlungen 7.40 und 7.41)	Die Analyse der präspezifizierten Kohorte von 399 Patienten mit Defekten der homologen Rekombinationsreparatur (HRR+) einschließlich BRCA1/2-Mutationen zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit einem noch nicht erreichten Median vs. 13,8 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,61; p<0,0001)	Die Analyse der präspezifizierten Kohorte von 399 Patienten mit Defekten der homologen Rekombinationsreparatur (HRR+) einschließlich BRCA1/2-Mutationen zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens mit einem noch nicht erreichten Median vs. 13,8 Monaten im Placebo-Arm ( <b>HR 0,45</b> ; p<0,0001)	Die Hazard Ratio des radiologischen progressionsfreien Überlebens in der präspezifizierten Kohorte der 399 Patienten mit Defekten in der homologen Rekombinationsreparatur (HRR+) einschließlich BRCA1/2-Mutation lag bei 0,45.  Quelle: Fizazi K, et al. Nature medicine. 2024; 30, 257-264. DOI: <a href="https://doi.org/10.1038/s41591-024-02835-9">https://doi.org/10.1038/s41591-024-02835-9</a>	Die Hazard Ratio des radiologischen progressionsfreien Überlebens in der entsprechenden Kohorte wurde entsprechend der angegebenen Referenz korrigiert.  Zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz lag die Vollpublikation nicht vor. Die der Empfehlung zugrundeliegenden Daten waren allerdings bekannt und haben sich in der Vollpublikation nicht geändert.
7.4	Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in TALAPRO-2 bei 68,0 % der	Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten <b>in der All Comer Kohorte</b> der TALAPRO-2 bei 75 % der Patienten im	In der TALAPRO-2 erfolgten Sicherheitsanalysen der All Comer (Kohorte 1) und der HRR-mutierten Kohorte (Kohorte 2).	Der Textvorschlag wurde sinngemäß entsprechend der

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
S. 234  (Hintergrundtext zu Empfehlungen 7.40 und 7.41)	<p>Patienten im Talazoparib- und bei 40 % im Placebo-Arm auf.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen Anämie, Fatigue, Neutropenie, Thrombozytopenie und Appetitlosigkeit. Die häufigste schwere Nebenwirkung war eine Anämie (41,3 %). 36 % der Patienten erhielten &gt;1 Erythrozytenkonzentrat.</p>	<p>Talazoparib- und bei 45 % im Placebo-Arm auf.</p> <p>Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen Anämie, Fatigue, Neutropenie, Thrombozytopenie und Appetitlosigkeit. Die häufigste schwere Nebenwirkung <b>in der All Comer Kohorte</b> war eine Anämie (<b>Grad 3/4: 46 %</b>). <b>39,2 %</b> der Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate.</p>	<p>In der Kurzbeschreibung der TALAPRO-2 ist nicht ersichtlich, um welche Analyse es sich handelt. Die hier vorgeschlagenen Änderungen beziehen sich auf die Sicherheitsanalysen der All Comer Kohorte.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in der All Comer Kohorte der TALAPRO-2 bei 75 % der Patienten im Talazoparib- und bei 45 % im Placebo-Arm auf.</p> <p>Quelle:</p> <p>Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291–303. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3</a></p> <p>Die häufigste schwere Nebenwirkung in der All Comer Kohorte war eine Anämie (Grad 3 / 4: 46 %). 39,2 % der Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrat.</p> <p>Quellen:</p> <p>Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291–303. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3">https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01055-3</a>;</p>	angegebenen Referenzen übernommen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			Azad AA, et al. Presented at: ASCO 2023. Abstract 5053. Poster 147)	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Hintergrund- informationen zu Empfehlung 7.41 (Seite 233), Kapitel 7.4 Therapie des androgenunabhän- gigen oder kastra- tionsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)	„Das radiologische progressionsfreie Überleben wird auch bei Patienten ohne nachgewiesene BRCA- bzw. HRR- Mutation verlängert.“	„Das radiologische progressionsfreie Überleben wird auch bei Patienten ohne nachgewiesene BRCA- bzw. HRR-Mutation verlängert. <b>Patienten mit HRR-Mutation zeigten ein verlängertes radiographisches progressionsfreie Überleben mit einer HR von 0,50 (KI 0,34-0,73).<sup>1</sup> Bei Patienten ohne HRR-Mutation betrug die HR 0,76 (KI 0,60- 0,97) zugunsten der Kombinationstherapie mit Olaparib und Abirateron.</b> “	Die Hintergrundinformationen der Empfehlungen 7.42 (Seite 235) sowie 7.45 (Seite 237) mit Empfehlungen für Patienten mit HRRm bzw. ohne Nachweis einer Mutation verweisen jeweils auf die Hintergrundinformationen zur Empfehlung 7.40 und 7.41 (Seite 233/34), aus der die Ergebnisse zur Wirksamkeit in diesen Subpopulationen jedoch nicht hervorgehen. Es wird daher darum gebeten, die vorgeschlagene Evidenz zu ergänzen.  Referenz:  Clarke N, Armstrong A, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Loredó E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid. 2022;1(9): EVIDoa2200043. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38319800/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38319800/</a>	Der Textvorschlag wurde sinngemäß entsprechend der angegebenen Referenz übernommen.
7.44 (S. 236) und 7.46 (S. 237)	Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2-Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg- Inhibitor (ARPI) oder Abirateron erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):  · Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)  · Docetaxel  · Enzalutamid	Patienten ohne Nachweis einer BRCA1/2- Mutation oder eines anderen Defektes der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die in der Vortherapie keinen Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI), <b>oder</b> Abirateron <b>oder</b> Taxan erhalten haben, soll die Therapie mit einer dieser Optionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):  · Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)  · Docetaxel  · Enzalutamid	Die Abschnitte 7.44 und 7.46 scheinen redundant oder zumindest nicht klar abgrenzbar. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die zu berücksichtigenden Vortherapien. Hier sollte eine Klarstellung erfolgen, auch was Patienten ohne vorliegende BRCA-Mutation bzw. ohne Defekt der HRR Gene betrifft.	Empfehlung 7.46 der Konsultationsfassung ist als Präzisierung der Empfehlung 7.44 zu verstehen. Dem entsprechend wurde die Reihenfolge der Empfehlungen 7.45 und 7.46 zum besseren Verständnis getauscht.  Außerdem wurden weitere Hintergrund-informationen zu den Empfehlungen 7.44 - 7.46 ergänzt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	<b>Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.</b>		
Kapitel 7.4 / S. 237  Zu Empfehlung 7.44 - 7.46	Der Cyproteronacetat-17-Hemmer	Der CYP-17-Hemmer Abirateron	Fehlerkorrektur,  CYP steht für die Cytochrome-P450-Enzymfamilie, Cyproteronacetat wäre CPA	Der Korrekturvorschlag wurde übernommen.
7.45  S. 236		Ergänzende Empfehlung:  Alternativ kann Patienten unabhängig von Defekten der homologen Rekombinationsreparatur (HRR), die eine Vortherapie mit Abirateron erhalten haben, falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, eine Therapie mit Enzalutamid + Talazoparib angeboten werden.	In der TALAPRO-2 Studie war die Vortherapie mit Abirateron erlaubt. 5 % der All Comer Patienten im Talazoparib + Enzalutamid-Arm und 6 % der Patienten im Placebo + Enzalutamid-Arm wurden mit Abirateron im mHSPC vorbehandelt. In einer Subgruppenanalyse der mit Abirateron vorbehandelten All Comer Patienten, welche auf dem ESMO 2023 vorgestellt wurde, zeigten die Patienten, welche mit Talazoparib + Enzalutamid im mHSPC Setting vorbehandelt wurden eine 43 % Risikoreduktion für einen radiographischen Progress oder Tod gegenüber der Behandlung mit Placebo + Enzalutamid (HR: 0,57, 95% KI: 0,28 - 1,16; p = 0,12).  Quellen: Agarwal N, et al. The Lancet. 2023;402(10398):291-303. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-">https://doi.org/10.1016/S0140-</a>	Die Leitlinie spiegelt die verfügbaren Daten anhand der Evidenzbewertung wieder. Dabei haben sich die Fachexperten um eine einheitliche Darstellung bemüht. In diesem Sinne wird hier auf die Darstellung weiterer Subgruppen verzichtet. Der wissenschaftliche Diskurs zu einzelnen Subgruppen oder Studienendpunkten ist nicht Aufgabe einer S3-Leitlinie.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<a href="#">6736(23)01055-3</a> ; Matsubara N, et al. ESMO 2023. Poster 1807P	
7.46, S. 237	Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata angeboten werden.	Patienten, die in der Vortherapie kein Taxan erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist, soll die Therapie mit Docetaxel in zwei- oder dreiwöchigen Dosierungsschemata <b>oder einen zuvor nicht eingesetzten ARPI</b> angeboten werden.	<p>Die Datenlage erlaubt keine Definition einer festgelegten Therapiesequenz. Im Fall des Einsatzes von ARPI oder Abirateron im mHSPC bzw. von ARPI im nmCRPC kann diese Empfehlung missverstanden werden und suggerieren, dass alles andere als eine Therapie mit Docetaxel im mCRPC L1 in der beschriebenen Situation eine ungeeignete Therapie darstellt. Daraus könnte verstanden werden, dass in diesem Setting nur Docetaxel in Frage kommt. Zumal aus den beiden Referenzen für diese Empfehlung sich auch kein bevorzugter Einsatz von Docetaxel ableiten lässt. Letztlich kann ein solches Missverständnis auch im Rahmen des AMNOG-Prozesses zur Fehlinterpretation der Therapieempfehlung führen, was in letzter Konsequenz die Festlegung einer zVT zur Folge haben kann, die nicht der (breiteren) Versorgungsrealität entspricht.</p> <p>In der Gesamtheit sollte ein Arzt / eine Ärztin auf Basis der aktuellen Evidenz patientenindividuell entscheiden können, ob ein Patient nach Wechsel ins mCRPC ohne vorherige Taxan-Therapie bei negativem BRCA/HRR-Status unter Berücksichtigung der Vortherapien im mCRPC einen ARPI oder Abirateron, eine Chemotherapie oder eine Therapie mit Lu177-PSMA bekommen sollte.</p>	<p>Empfehlung 7.46 der Konsultationsfassung ist als Präzisierung der Empfehlung 7.44 zu verstehen. Dem entsprechend wurde die Reihenfolge der Empfehlungen 7.45 und 7.46 zum besseren Verständnis getauscht.</p> <p>Außerdem wurden weitere Hintergrund-informationen zu den Empfehlungen 7.44 - 7.46 ergänzt.</p>
7.47 / 239	[...] Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-	[...] Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid,	Mit Radium-223 erfolgt im Verlauf der Therapie ein Mode-of-Action-Wechsel, der in aktuellen Leitlinien gefordert wird. Der	Die Empfehlung zur Indikation für Radium-223 findet sich unter 7.49 (und

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	<p>Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) soll eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cabazitaxel</li> <li>· Lutetium (177Lu) Vipivotidtraxetan (Kriterien für die Bildgebung im Hintergrundtext)</li> </ul> <p>[...]</p>	<p>Darolutamid, Enzalutamid) soll eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden (alphabetische Reihenfolge):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cabazitaxel</li> <li>· Lutetium (177Lu) Vipivotidtraxetan (Kriterien für die Bildgebung im Hintergrundtext)</li> </ul> <p><b>Zusätzlich kann Radium-223 bei Patienten mit ossären Metastasen angeboten werden.</b></p> <p>[...]</p>	<p>Zulassungstext von Radium spiegelt den Einsatz nach den in 7.47 beschriebenen Therapieoptionen wider; daher sollte Radium-223 auch als Therapieoption unter 7.47 aufgeführt werden.</p> <p><b>Literatur:</b> aktuelle Fachinformation Radium-223, ALSYMPCA- Zulassungsstudie [1322]</p> <p>In der aktuellen ESMO Scorcard wird die Indikation wie folgt zitiert: <i>„Therapeutic Indication: Treatment of adults with castration-resistant prostate cancer“</i></p> <p><b>Literatur: [1326]</b></p> <p>ESMO. Radium-223. URL: <a href="https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-97-1">https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-97-1</a></p> <p>Der GBA führt ebenfalls den Zulassungstext entsprechend der Fachinformation auf:</p> <p><i>„Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist</i></p>	<p>7.50) mit ausführlicher Erläuterung im Hintergrundtext.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid (Erneute Nutzenbewertung § 13: Prostatakarzinom). 2020</p> <p><a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/</a></p> <p><b>Literatur: [1327]</b></p> <p>Die aktuelle EAU-Guideline sieht den Einsatz von Radium ebenfalls im aktuellen Indikationsgebiet, das durch die Zulassung definiert wird. Die EAU spricht eine starke Empfehlung aus. Die deutsche S3 Leitlinie würde sich außerhalb der europäischen Empfehlungen und dem Indikationsgebiet zu Radium-223 positionieren, wenn der Text unter 7.49 und die Empfehlung zu 7.47 nicht korrigiert werden.</p> <p><b>EAU Leitlinie:</b> <i>“Offer patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy further life-prolonging treatment options, which include abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.”</i></p> <p><b>Literatur:</b></p> <p><a href="https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024.pdf">https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024.pdf</a></p>	
7.47 (S. 240)	177Lu-PSMA-617 ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, die zuvor mittels	<b>Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan</b> ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-	In Zusammenhang mit der Zulassung bzw. der VISION Studie muss im kompletten	Die vorgeschlagene Änderung wurde umgesetzt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Die Therapie mit 177Lu-PSMA-617 wird in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs durchgeführt. Basis der Zulassung war VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 831 Patienten zum Vergleich von 177Lu-PSMA-617 gegenüber Standard of Care [1310].	Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden. Die Therapie mit <b>Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan</b> wird in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des AR-Signalwegs durchgeführt. Basis der Zulassung war VISION, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit 831 Patienten zum Vergleich <b>von Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan</b> gegenüber Standard of Care [1310].	Dokument der INN Name Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan verwendet werden.	
7.47 (S. 240)	In VISION führte 177Lu-PSMA-617 gegenüber der Standardtherapie zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFÜ) mit einem Unterschied im rPFÜ von 5,2 Monaten und einem HR von 0,44. Die radiologische Ansprechrate lag bei 44 %. Zum Datenschnitt der Zulassung fand sich in VISION eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von 177Lu-PSMA-617 mit einem Median von 4,2 Monaten und einem HR von 0,62.	In VISION führte <b>Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan</b> gegenüber der Standardtherapie zur signifikanten Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFÜ) mit einem Unterschied im rPFÜ von 5,3 Monaten und einem HR von 0,40. Die radiologische Ansprechrate lag bei 51 %. Zum Datenschnitt der Zulassung fand sich in VISION eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von <b>Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan</b> mit einem Median von 4,0 Monaten und einem HR von 0,62.	Es sollten die Werte aus der Fachinfo/VISION Studie verwendet werden.  Among the 248 patients who had measurable target lesions according to RECIST, version 1.1, on independent central review at baseline, a complete response was noted in 17 of 184 patients (9.2%) in the 177Lu-PSMA-617 group and in none of the 64 patients in the control group. A partial response was noted in 77 patients (41.8%) in the 177Lu-PSMA-617 group and in 2 (3%) in the control group (Table S7).	Die vorgeschlagenen Änderungen wurden entsprechend der Publikation von Sartor et al., NEJM 2021, umgesetzt.
7.47 (S. 241)	In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 33 % und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53 %).	In TheraP lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 bei 33 % und signifikant niedriger als im Cabazitaxel-Arm (53 %). <b>Das PSA-Ansprechen war unter 177Lu-PSMA-617 im Vergleich zu Cabazitaxel um 29% höher. Die radiologische Ansprechrate lag bei 49 % vs 24% zugunsten von 177Lu-PSMA.</b>	Insbesondere sollten die Daten aus der TheraP im Hinblick auf Lebensqualität, AEs, PSA-Ansprechen, PFS berücksichtigt werden.  PSA responses were more frequent among men in the [177Lu]Lu-PSMA-617 group than in the cabazitaxel group (65 vs 37 PSA responses; 66% vs 37% by intention to treat;	Die Änderungs-vorschläge wurden weitgehend übernommen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		<p><b>Insbesondere hinsichtlich der Lebensqualität war 177Lu-PSMA-617 in allen patientenrelevanten Endpunkten überlegen und führte zu einem besseren Gesundheitszustand unter Therapie.</b></p>	<p>difference 29% (95% CI 16–42; p&lt;0.0001; and 66% vs 44% by treatment received; difference 23% [9–37]; p=0.0016). Grade 3–4 adverse events occurred in 32 (33%) of 98 men in the [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 group versus 45 (53%) of 85 men in the cabazitaxel group. No deaths were attributed to [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617.</p> <p>In 78 men with measurable disease by RECIST criteria at baseline, the objective response rate was greater in men in the [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 group (49% [95% CI 33–65] vs 24% [11–38]; relative risk [RR] 2.12 [95% CI 1.10–4.08]; p=0.019; appendix p 7).</p> <p>No patient-reported outcomes were better for cabazitaxel than for [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (appendix pp 9–12, 29–31).</p> <p>Deterioration-free survival for global health status at 6 months was better for men randomly assigned to [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (29% [95% CI 21–38] vs 13% [7–21]; p=0.0002; appendix p 13).</p>	
7.47 (S. 241)	<p>In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) im PSMA-PET CT ein besseres Ansprechen. Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (ROI) [1312]. Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu)vipivotidtraxetan an (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA11 [1319] bzw. die Kriterien der Prostate Cancer Molecular</p>	<p>In VISION und TheraP haben Patienten mit einer hohen Standard Uptake Value (SUV) im PSMA-PET CT ein besseres Ansprechen, <b>was diese Patienten zu Kandidaten für Lutetium(177Lu)vipivotidtraxetan gegenüber Cabazitaxel macht.</b> Dabei versteht man unter SUV ein semiquantitatives Maß für die Tracer-Aufnahme in einer Region von Interesse (ROI) [1312]. Zur Patientenselektion vor der Therapie mittels PET empfehlen sich die Kriterien aus der Zulassungsstudie für Lutetium(177Lu)vipivotidtraxetan (VISION) bei Einsatz von 68Ga-PSMA11 [1319] bzw. die Kriterien der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE)</p>	<p>Die Phase II Studie TheraP zeigt in allen Endpunkten außer Gesamtüberleben einen Vorteil für PSMA positive Patienten gegenüber Cabazitaxel. Die PSMA Positivität sollte daher in der Therapieentscheidung hervorgehoben werden.</p>	<p>Die Darstellung der TheraP Studie wurde ergänzt, s.o.</p> <p>Bei fehlendem Vorteil im Gesamtüberleben muss auf eine vergleichende Bewertung im Hintergrundtext verzichtet werden.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [1320].	Version 2 bei Einsatz von diagnostischen mit F18-markierten PSMA-Liganden [1320].		
7.47 (S. 241)	Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Strahleninduzierten Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer 177Lu-PSMA Radioligandentherapie	<del>Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Strahlen-induzierten Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer 177Lu-PSMA Radioligandentherapie.</del>  In der VISION-Studie trat Nephrotoxizität bei Patienten, die Pluvicto plus BSoC erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (alle Grade/Grade 3 bis 4): Kreatinin im Blut erhöht (5,3 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %); akute Nierenschädigung (3,6 %/3,0 %) versus (3,9 %/2,4 %); Nierenversagen (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %); und Blut-Harnstoff erhöht (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %).	Datenbasierte Angabe der Nephrotoxizität aus der Fachinfo/VISION.  Zusätzlich könnte ggf. aus dem Addendum zum IQWiG Bericht folgende Ergänzung zum Nierenversagen (S. 19) aufgenommen werden: „Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie.“  Alternativ muss die Anzahl der Zyklen und der verwendete Radioligand definiert werden sowie eine entsprechende Referenzierung vorgenommen werden.	Es wurde ein Satz zur Nephrotoxizität in VISION ergänzt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
7.47 (S. 241)	Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Strahlen-induzierten Nephropathie Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer <sup>177</sup> Lu-PSMA Radioligandentherapie.	<del>Zu beachten sind auch seltene Nebenwirkungen wie Niereninsuffizienz auf dem Boden einer Strahlen-induzierten Nephropathie Nephropathie nach einer hohen Anzahl an Zyklen einer <sup>177</sup>Lu-PSMA Radioligandentherapie.</del>  In der VISION-Studie trat Nephrotoxizität bei Patienten, die Pluvicto plus BSoC erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (alle Grade/Grade 3 bis 4): Kreatinin im Blut erhöht (5,3 %/0,2 %) versus (2,4 %/0,5 %); akute Nierenschädigung (3,6 %/3,0 %) versus (3,9 %/2,4 %); Nierenversagen (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %); und Blut-Harnstoff erhöht (0,2 %/0 %) versus (0 %/0 %).	Datenbasierte Angabe der Nephrotoxizität aus der Fachinfo/VISION.  Zusätzlich könnte ggf. aus dem Addendum zum IQWiG- Bericht folgende Ergänzung zum Nierenversagen (S. 19) aufgenommen werden: „Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie.“  Alternativ muss die Anzahl der Zyklen und der verwendete Radioligand definiert werden sowie eine entsprechende Referenzierung vorgenommen werden.	Es wurde ein Satz zur Nephrotoxizität in VISION ergänzt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Empfehlung 7.48, Seite 241, Kapitel 7.4 Therapie des androgenunab- hängigen oder kastrationsresis- tenten Prostata- karzinoms (CRPC)	<p>Statt eines Wechsels des Therapieprinzips (siehe Empfehlungen 7.38, 7.43-7.46) kann Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <p>nach Vortherapie mit ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon)</p> <p>nach Vortherapie mit Abirateron: Enzalutamid</p> <p>nach Vortherapie mit Abirateron, ARPI oder Docetaxel und längerem Therapieintervall: Retherapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid oder Docetaxel.</p>	<p>Statt eines Wechsels des Therapieprinzips (siehe Empfehlungen 7.38, 7.43-7.47) kann Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel <b>und/oder</b> Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· nach Vortherapie mit ARPI (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid): Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) <b>oder Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) + Olaparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) oder Docetaxel</b></li> <li>· nach Vortherapie mit Abirateron: Enzalutamid <b>oder Enzalutamid + Talazoparib (falls eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist) oder Docetaxel</b></li> <li>· nach Vortherapie mit Abirateron, ARPI oder Docetaxel und längerem Therapieintervall: Retherapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid oder Docetaxel.</li> </ul>	<p>Der Entwurfstext zur Empfehlung 7.48 versucht die komplexe und evidenzarme Therapiesituation nach Versagen mehrerer Therapiekonzepte und/oder in einer fortgeschrittenen Therapiesituation abzubilden.</p> <p>In der Hintergrundinformation wird erläutert, dass insbesondere nach ARPI/Abirateron ein Wechsel des Therapieprinzips zu Chemotherapie- oder PARPI-haltigen Optionen ratsam ist. Beides geht aus dem Entwurfstext nicht deutlich hervor. Überdies fehlt eine Therapieempfehlung in der Situation nach ARPI/Abirateron bei Patienten, für die eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.</p> <p>Mit den vorgeschlagenen Änderungen (<b>fett</b>) wird ein Versuch beigetragen, die verfügbaren Optionen unter Berücksichtigung des Wechsels des Therapieprinzips darzustellen.</p> <p>-----</p> <p>7.47 Erweiterung der Aufzählung um die Empfehlung zu Cabazitaxel oder Radioligandentherapie nach Docetaxel und ARPI/Abirateron</p>	<p>Die Zulassungsstudien zu Abirateron/ Olaparib und Enzalutamid/ Talazoparib wurden nicht in diesem Patientenkollektiv (guter Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) durchgeführt. Deshalb können wir hierzu keine Empfehlung abgeben.</p> <p>Die Verweise in der Empfehlung wurden geprüft und angepasst.</p>
7.48 (S. 241)	neu	<p>Evidenzbasierte Empfehlung</p> <p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, progredienter Erkrankung und gutem Allgemeinzustand nach Chemotherapie mit Docetaxel sowie Abirateron oder einem Androgenrezeptor-</p>	<p>Das Vorliegen einer randomisierten Phase II Studie mit positiven Ergebnissen zugunsten von Lutetium 177 PSMA617 gegenüber Cabazitaxel insbesondere bei deutlich PSMA positiven Patienten in allen Endpunkten außer Gesamtüberleben lässt eine bessere Selektion der Patienten an diesem Punkt der</p>	<p>Wie bereits ausgeführt handelt sich um eine randomisierte Phase-II-Studie ohne Hinweis auf einen OS-Vorteil.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		Signalweg-Inhibitor (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) und deutlicher PSMA Positivität sollte Lutetium (177Lu) Vipivotidetraxetan angeboten werden.  Empfehlungsgrad B  Evidenzlevel -1	Therapiesequenz zu. Daher sollte diese Möglichkeit als separate Empfehlung Eingang in die Leitlinie finden.	
Kapitel 7.4 / S. 242  Zu Empfehlung 7.48	In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA-Progress (HR 0,66), während Enzalutamid gefolgt von Abirateron wenig Aktivität zeigte [1325].	Löschung des Abschnittes oder umschreiben:  In einer Crossover-Studie mit Abirateron gefolgt von Enzalutamid versus vice versa zeigte die Sequenz Abirateron gefolgt von Enzalutamid eine signifikant bessere Wirksamkeit in Bezug auf den PSA-Progress während der Zweitlinientherapie (HR 0,66), die sich jedoch nicht auf das Gesamtüberleben auswirkte [1325].	Die in der Quelle zitierten Khalaf-Daten [1325] können für eine mögliche Therapie-Sequenz nur begrenzt in Betracht gezogen werden. Neben des Wechsels der Therapie bei fast ausschließlichem PSA-Progress, der nicht den aktuellen Handlungsempfehlungen entspricht, wurden in der Phase-2 Studie [1325] die Patienten sehr unausgeglichen auf beide Arme verteilt. So erhielten deutlich jüngere, fittere Patienten initial Abirateron, wohingegen ältere, co-morbidere Patienten die Therapie mit Enzalutamid begannen. Fittere Patienten bekommen in der Regel Therapieabfolgen und zeigen zudem oftmals ein bessere sowie längeres Ansprechen. Zudem zeigte sich für das Gesamtüberleben in der Studie kein Vorteil zugunsten der Sequenz Abirateron -> Enzalutamid (HR: 0.79, KI 0.54-1,16, p= 0.23). Der Vorteil im Endpunkt Zeit bis zur Progression unter der 2. Linien Therapie beträgt lediglich 2,7 Monate vs 1,7 Monate (Khalaf et al, Appendix 1-s2.0-S1470204519306886-mm1.pdf (els-cdn.com)). Aus diesem Grund sollte die Schlussfolgerung der Khalaf-Daten sein, dass Enzalutamid aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils auch bei co-morbideren Patienten ein gutes Ansprechen zeigt.	Der Hintergrundtext wurde angepasst.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe																
			<p>Wenn es um die Empfehlung einer Sequenzabfolge geht, sollte man die aus großen Datenbanken publizierten real-world Daten nicht außer Acht lassen. Vergleiche zeigen, dass der Start mit Enzalutamid im mCRPC einen signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten bringt im Gegensatz zu einem Start mit Abirateron [George et al., 2024, 2 Monate OS-Vorteil) und das auch bei älteren, co-morbideren Patienten [siehe Tabelle].</p> <table border="1" data-bbox="1265 691 1697 853"> <thead> <tr> <th>Publications (non-exhaustive list)</th> <th>Data source</th> <th>Sample size</th> <th>Hazard Ratio for OS comparisons in unselected mCRPC population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>George et al, 2024</td> <td>Medicare (USA)</td> <td>N= 5,506</td> <td>1.10 as reported in the manuscript, when using ENZ as a reference for the comparison, mean 1/1.10 = 0.91 if using ABI as the reference for comparison</td> </tr> <tr> <td>Schoen et al, 2021</td> <td>Veterans Affairs Administration (USA)</td> <td>N= 5,822</td> <td>0.90 as reported in the manuscript, when using ABI as the reference for the comparison</td> </tr> <tr> <td>Scailteux et al, 2020</td> <td>SND5 (French National Health Data System, France)</td> <td>N= 10,308</td> <td>0.90 as reported in the manuscript, when using ABI as the reference for the comparison</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Scailteux et al.</b>, Overall Survival Among Chemotherapy-Naive Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Under Abiraterone Versus Enzalutamide: A Direct Comparison Based on a 2014-2018 French Population Based Study (the SPEAR Cohort, Am J Epidemiol. 2021 Feb;190(3):413-422. Doi:10.1093/aje/kwaa190</p> <p><b>Schoen et al.</b>, Survival of veterans treated with enzalutamide and abiraterone in advanced prostate cancer, JCO, Volume 39, Number 15:suppl, doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5032</p> <p><b>George et al.</b>, Real-world overall survival with abiraterone acetate versus enzalutamide in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate</p>	Publications (non-exhaustive list)	Data source	Sample size	Hazard Ratio for OS comparisons in unselected mCRPC population	George et al, 2024	Medicare (USA)	N= 5,506	1.10 as reported in the manuscript, when using ENZ as a reference for the comparison, mean 1/1.10 = 0.91 if using ABI as the reference for comparison	Schoen et al, 2021	Veterans Affairs Administration (USA)	N= 5,822	0.90 as reported in the manuscript, when using ABI as the reference for the comparison	Scailteux et al, 2020	SND5 (French National Health Data System, France)	N= 10,308	0.90 as reported in the manuscript, when using ABI as the reference for the comparison	
Publications (non-exhaustive list)	Data source	Sample size	Hazard Ratio for OS comparisons in unselected mCRPC population																	
George et al, 2024	Medicare (USA)	N= 5,506	1.10 as reported in the manuscript, when using ENZ as a reference for the comparison, mean 1/1.10 = 0.91 if using ABI as the reference for comparison																	
Schoen et al, 2021	Veterans Affairs Administration (USA)	N= 5,822	0.90 as reported in the manuscript, when using ABI as the reference for the comparison																	
Scailteux et al, 2020	SND5 (French National Health Data System, France)	N= 10,308	0.90 as reported in the manuscript, when using ABI as the reference for the comparison																	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			Cancer and Prostatic Diseases; <a href="https://doi.org/10.1038/s41391-024-00816-0">https://doi.org/10.1038/s41391-024-00816-0</a>	
7.49 / 242	Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom, progredienter Erkrankung, gutem Allgemeinzustand und symptomatischen ossären Metastasen und gleichzeitig ohne bekannte viszerale Metastasen, kann Radium-223 angeboten werden, wenn keine andere verfügbare systemische Therapie für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom geeignet ist.	<p><b>s. zitierte S3 Leitlinie von 2021:</b></p> <p>Radium-223 kann Patienten angeboten werden, die ein kastrationsresistentes, progredientes Prostatakarzinom mit symptomatischen ossären Metastasen (ohne bekannte viszerale Metastasen) sowie einen guten Allgemeinzustand aufweisen und die mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.</p>	<p>Der Text der Konsultationsfassung spiegelt nicht den aktuellen Zulassungstext von Radium-223 wider: „... kann Radium-223 angeboten werden, wenn keine andere verfügbare Therapie für das mCRPC geeignet ist“.</p> <p>Daher sollte, wie auch in der Leitlinie von 2021, die hier als unverändert gekennzeichnet ist, der Zulassungstext entsprechend der aktuellen Zulassung laut Fachinformation zitiert werden:</p> <p><i>„Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.“</i></p> <p>Literatur: aktuelle Fachinformation Radium-223, Sept 2023 DE /11; S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021 Version 6.2, Oktober 2021;</p>	Empfehlung 7.49 wurde für die aktuelle Version der Leitlinie neu abgestimmt. Der Fehler in der Kopfzeile der Empfehlung wurde korrigiert. Der Grund für die Anpassung der Empfehlung ist im Hintergrundtext ausgewiesen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Der GBA führt ebenfalls den korrekten Zulassungstext auf: <b>Literatur:</b> [1327]</p> <p><a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/455/</a></p> <p>und auch die aktuellen EAU-Leitlinien empfehlen Radium-223 im aktuellen Label mit einem starken Empfehlungsgrad:</p> <p><a href="https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024.pdf">https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024.pdf</a></p> <p>Die deutsche S3 Leitlinie würde sich außerhalb der europäischen Empfehlungen und dem Indikationsgebiet zu Radium-223 positionieren, wenn der Text unter 7.49 und die Empfehlung zu 7.47 nicht korrigiert werden.</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
7.4 / 243  (Hintergrundtext zu Empfehlungen 7.49 und 7.50)	[...] Zwischenergebnisse zeigen eine signifikante Reduktion der Frakturrate bei Einsatz osteoprotektiver Substanzen [1328].	<b>Literatur aktualisieren unter [1328]</b>  Neu:  Gillesen S, Choudhury A, Rodriguez-Vita A, et al: Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. Journal of Clinical Oncology. 2021;39:5002	Es gab ein Update der Analyse zur PEACE III in Bezug auf die Gabe von bone protecting agents auf dem ASCO 2021.  Daher empfehlen wir unter der Literaturstelle 1328 diese Analyse aufzuführen:  Gillesen S, Choudhury A, Rodriguez-Vita A, et al: Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. Journal of Clinical Oncology. 2021;39:5002 <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5002">https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5002</a>  <b>Conclusions:</b> <i>“The updated safety analysis confirms the early fracture rate results. In the absence of BPA, the risk of fracture is increased when RA223 is added to enzalutamide. Strikingly, in both arms, the risk remains almost abolished by a preventive continuous administration of BPA, thus stressing the importance of complying to international recommendations in terms of giving BPA to mCRPC patients. This study is sponsored by EORTC and supported by Bayer and Astellas. Clinical trial information: NCT02194842.</i>	Die Literatur wurde aktualisiert.
7.4 / 228	In den Entwurfstexten könnte jeweils analog zu Kapitel 7.3. Therapie des mHSPC die Bewertung des GBAs zu den zugelassenen Substanzen im	Nach dem letzten Satz: ... „bei 10,6 % versus 7,0 % im Placebo-Arm, die Aufnahme des Beschlusses zum GBA-Zusatznutzen zum nmCRPC:	<b>[1280]</b>  Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko). 2020;	Die IQWiG- und G-BA Bewertungen sind Teil des AMNOG-Prozesses zur Preisfindung. Die Leitlinie spiegelt nach Evidenzbewertung in erster

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	nmCRPC mit aufgenommen werden.	<b>Zusammenfassend konstatiert der GBA für Patienten mit Hochrisiko nmCRPC einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + (ADT) [1280].</b>	<a href="#">Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)</a>  <a href="#">Beschluss (g-ba.de)</a>	Linie den klinischen Nutzen aus Sicht der Fachexperten wieder. Eine Darstellung der IQWiG- bzw. G-BA Bewertung erscheint an dieser Stelle (nmCRPC) in diesem Sinne entbehrlich.
7.4 / 228	In den Entwurfstexten könnte jeweils analog zu Kapitel 7.3. Therapie des mHSPC die Bewertung des GBAs zu den zugelassenen Substanzen im nmCRPC mit aufgenommen werden.	Nach dem letzten Satz: ... „8,9% vs. 8,7 % im <i>Placebo-Arms</i> , die Aufnahme des Beschlusses zum GBA-Zusatznutzen zum nmCRPC:  <b>Zusammenfassend konstatiert der GBA für Patienten mit Hochrisiko nmCRPC einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + (ADT) [1282].</b>	<b>[1282]</b>  Gemeinsamer B. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko). 2020;  <a href="#">Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)</a>  <a href="#">Beschluss (g-ba.de)</a>	Die IQWiG- und G-BA Bewertungen sind Teil des AMNOG-Prozesses zur Preisfindung. Die Leitlinie spiegelt nach Evidenzbewertung in erster Linie den klinischen Nutzen aus Sicht der Fachexperten wieder. Eine Darstellung der IQWiG- bzw. G-BA Bewertung erscheint an dieser Stelle (nmCRPC) in diesem Sinne entbehrlich.
7.4 / 228	In den Entwurfstexten könnte jeweils analog zu Kapitel 7.3. Therapie des mHSPC die Bewertung des GBAs zu den zugelassenen Substanzen im nmCRPC mit aufgenommen werden.	Nach dem letzten Satz: ... „17 % vs. 9 % im <i>Placebo-Arms</i> , die Aufnahme des Beschlusses zum GBA Zusatznutzen zum nmCRPC:  <b>Zusammenfassend konstatiert der GBA für Patienten mit Hochrisiko nmCRPC einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT [1284].</b>	<b>[1284]</b>  Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko). 2020;  <a href="#">Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)</a>	Die IQWiG- und G-BA Bewertungen sind Teil des AMNOG-Prozesses zur Preisfindung. Die Leitlinie spiegelt nach Evidenzbewertung in erster Linie den klinischen Nutzen aus Sicht der Fachexperten wieder. Eine Darstellung der IQWiG- bzw. G-BA Bewertung erscheint an dieser Stelle (nmCRPC) in diesem Sinne entbehrlich.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<a href="#">Beschluss (g-ba.de)</a>	
<b>Redaktionell</b>				
Empfehlung 7.13 a)	Die Salvage-Strahlentherapie soll möglichst frühzeitig beginnen (PSA vor SRT)	Satz bricht ab. Es fehlt "<0.5 ng/ml)"		Der fehlende Satzteil wurde ergänzt.
	Kleinigkeit: einmal ist ein Zitat beim NEPC nicht eingepflegt, da steht (Merkens) Seite 246 Zeile 9 anstelle der Zitats 1334.			Das Zitat wurde korrekt eingepflegt.
452 und 459	Literaturstellen sind identisch für <b>[1322] und [1412]</b>  Parker, C., Nilsson, S., Heinrich, D., Helle, S.I., O'Sullivan, J.M., Fossa, S.D., et.al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 2013. 369(3): p. 213-223.	<b>[1322]</b> Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fossa S, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-223	Literaturstellen sind identisch:  <b>[1322] und [1412], ALSYMPCA unter der Literaturstelle [1322] aufführen</b>  Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle S, O'Sullivan J, Fossa S, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-223. URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23863050</a>	Die Zitate wurden zusammengeführt.
<b>Themen für folgende Versionen der S3-Leitlinie</b>				
		Leider wurde das Kapitel der Therapie des Rezidivs diesmal nicht überarbeitet, so dass es nach wie vor keine Empfehlungen hinsichtlich der Behandlung / des Managements des Hochrisiko-BCRs gibt –	Literatur zu STOMP, ORIOLE, EMBARK ...und ab Mai 2024: STORM	Die Aktualisierungsthemen sind durch den Antragsprozess für Version 7 und 8 festgelegt. Insofern wird wahrscheinlich eine

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		<p>bzw. zur Behandlung / des Managements einer Oligometastasierung.</p> <p>Zur strahlentherapeutischen und medikamentösen Therapie gibt es hier bereits prospektive Evidenz, für die Chirurgie (Salvage-Lymphknotendissektion) leider fast nur retrospektive Fallserien</p>		Änderung erst nach Version 8 (Konsensuskonferenz 11/2024) möglich sein.
7.3 / 205	[...] konnte dies später auch für Kombinationstherapien aus Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron und Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren, ARPI: Enzalutamid, Apalutamid) gezeigt werden [...]	[...] konnte dies später auch für Kombinationstherapien aus Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Hormonpräparaten der neuen Generation (Abirateron und <b>Androgenrezeptor-Inhibitoren, ARI</b> : Enzalutamid, Apalutamid) gezeigt werden [...]	Kleinere Anmerkung zur konsistenten Verwendung der Abkürzungen ARPI (Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, androgen receptor pathway inhibitors), welche Abirateron inkludieren, und ARI, welche sich derzeit lediglich auf die ARI der 2. Generation Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid als derzeit zugelassene therapeutische Optionen im mHSPC beziehen.	Die Thematik wird für Version 8 aufgenommen. Eine Begriffsdefinition wird ergänzt und die gesamte Leitlinie an den betreffenden Stellen ggf. redaktionell überarbeitet.
Kapitel 6.3 ab S. 126 LDR-Brachytherapie mittleres Risikoprofil	Die aktuelle Datenanalyse der LDR-Brachytherapie bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil ergab keine Evidenz auf Level 1 Niveau, da keine Ergebnisse abgeschlossener randomisierter Studien existieren.	<p>Es hilft nur eine Neufassung des Kapitels, welches insgesamt veraltet ist.</p> <p>Wichtigster Punkt:</p> <p>Es liegen mittlerweile randomisierte Studien vor (z.B RTOG 0232), welche z.B. die alleinige LDR-Brachytherapie mit der Kombination „LDR-Brachytherapie zzgl. Externer Bestrahlung vergleichen.</p>	<p>Effect of Brachytherapy with external beam radiation therapy versus brachytherapy alone for intermediate risk prostata cancer: NRG Oncology RTOG 0232 Randomized Clinical Trial</p> <p>Michalski JM et al, Journal of Clinical Oncology, Vol 41, 2023, pp 4035 ff</p> <p>Bereits in der 2021-Fassung der S3-LL wurde angekündigt, das Kapitel nach finaler Publikation dieser Studie neu zu fassen (s. Seite 127)</p>	Kapitel 6.3 <i>Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms</i> inkl. 6.3.3 <i>Brachytherapie</i> wird mit Version 8 überarbeitet.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
LDR-Brachytherapie mittleres Risikoprofil	<p>Das Kapitel der LDR-Brachytherapie beim Mittleren Risikoprofil ist völlig veraltet und seit einigen Leitliniengenerationen nicht oder nicht ausreichend aktualisiert. Derzeit wird bei Einsatz einer LDR-Brachytherapie - analog zur High Risk Situation - ausschliesslich die kombinierte Strahlenbehandlung, also externe Bestrahlung und möglichst auch noch mit Hormontherapie empfohlen.</p> <p>Dies stellt für viele Patienten im günstigen Bereich des intermediären Risikoprofiles eine massive Übertherapie dar. Je nach Erfahrung der einzelnen Anwender können dadurch vermehrt Nebenwirkungen auftreten. Auch entstehen unnötige Kosten.</p> <p>Auch ist es in der heutigen wissenschaftlich stark vernetzten Welt, welche sich auch durch eine international einheitlich zugängliche Datenbasis auszeichnet, ausgeschlossen, daß zwischen verschiedenen Leitlinien (z.B. der Deutschen S3-Leitlinie und den internationalen Leitlinien der EAU/ESTRO und EORTC oder den US-Amerikanischen NCCN Guidelines) derartige Diskrepanzen in einigen Kapiteln (wie hier z.B. Kap. 6.3) finden lassen. Die internationalen Leitlinien repräsentieren den tatsächlich aktuellen Stand der LDR-Brachytherapie.</p> <p>Es gibt weitere Kapitel (z.B. ultrahypofraktionierte Strahlentherapie), die ebenfalls nicht (ausreichend) aktuell sind.</p> <p>Besteht hier ggf. ein Interessenskonflikt der Fachgesellschaften bzw. Berufsverbände von DGU und DEGRO?</p>			<p>Kapitel 6.3.3 <i>Brachytherapie</i> sowie die Kapitel zur Strahlentherapie (6.3.2, 6.4.2) werden mit Version 8 überarbeitet.</p> <p>Die Interessens-konflikte wurden im Vorfeld der Konsensuskonferenz erhoben und sind im Leitlinienreport dargestellt. Bei bestehenden Interessenskonflikten wurden entsprechende Maßnahmen getroffen (siehe Leitlinienreport).</p>
S117, 6.23 und 6.55	<p>Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren und hohen Risikoprofils ist nicht geklärt.</p>	<p>Der Stellenwert einer Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils ist nicht geklärt, bei hohem Lymphknotenbefallsrisiko (&gt;=20%) kann die Radiatio der Lymphabflußgebiete empfohlen werden.</p>	<p>In einer randomisierten Studie von Murthy et al J Clin Oncol 39:1234-1242. © 2021 wurde in der high risk Situation bei Patienten mit einem nach der Roach Formel abgeschätzten Lymphbefallsrisiko von &gt;=20% unter Einsatz moderner Bestrahlungstechniken (IGRT / IMRT) und kombiniert mit einer 2-jährigen antiandrogenen Therapie eine Verbesserung des biochemisch rezidivfreien Überlebens, des krankheitsfreien Überlebens und des metastasenfrien Überlebens nachgewiesen. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden.</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit T1-T3a mit Gleason 8-10 und jeder PSA, Gleason 7 mit PSA. 15 ng/mL, Gleason 6 mit PSA. 30</p>	<p>Kapitel 6.3.2 <i>Perkutane Strahlentherapie</i> (lokal begrenztes PCA) und Kapitel 6.4.2 <i>Primäre perkutane Strahlentherapie</i> (lokal fortgeschrittenes PCA) werden mit Version 8 überarbeitet.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			ng/mL; oderr Stadium T3b-T4a jeder GS und jeder PSA.	
6.3/ 111	Mögliche Nachteile sind: a.) die Notwendigkeit eines separaten (laparoskopischen) Zugangs, falls eine pelvine Lymphknotendisektion erfolgen soll b.) große Prostatae müssen gelegentlich intrakorporal geteilt werden, um sie entfernen zu können [586] c.) eine erhöhte Rate an Stuhlinkontinenz (Übersicht bei [587]).	Abschnitt entfällt. Literatur nicht mehr aktuell.	<p>ZUR LK Dissektion: Seit 2003 über perinealen Zugang zunächst limitiert und ab 2004 extendiert möglich. Zwischenzeitlich ca. 1000 Eingriffe in Hof durchgeführt.</p> <p>Saito S., Murakami G. (2003) Radical perineal prostatectomy: a novel approach for lymphadenectomy from perineal incision. J Urol 170: 1298-1300.</p> <p>Keller H., Lehmann J., Beier J. (2006) Radical perineal prostatectomy and simultaneous extended pelvic lymph node dissection via the same incision. Eur Urol 52: 384-388.</p> <p>Stuhlinkontinenz und große Drüsen: Hier wird auf eine sehr alte Publikation von Bishoff von 1998 verwiesen.</p> <p>Folgende Arbeiten neueren Arbeiten konnten eine signif. erhöhte Stuhlinkontinenz nicht bestätigen.</p> <p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090372/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22090372/</a> Aktuelle Urol. 2011 Nov;42(6):368-73. doi: 10.1055/s-0031-1271542. Epub 2011 Nov 16.</p> <p>Evi Comploj; Salvatore Palermo; Emanuela Trenti; Thomas Martini; Michele Lodde; Christine Mian; Guido Mazzoleni; Armin Pycha (2011). Radical perineal prostatectomy: An</p>	Kapitel 6.3 <i>Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostata-karzinoms</i> inkl. Unterkapitel 6.3.1 <i>Radikale Prostatektomie</i> werden mit Version 8 überarbeitet.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>outdated procedure?. , 9(5), 400–403. doi:10.1016/j.ijso.2011.03.027</p> <p>Aydemir, Huseyin; Albayrak, Selami; Canguven, Onder; Horuz, Rahim; Goktas, Cemal; Cetinel, Cihangir; Giral, Adnan (2011). Anorectal functions after perineal and retropubic radical prostatectomy - a prospective clinical and anal manometric assessment. Archives of Medical Science, 10, 138–142. doi:10.5114/aoms.2011.20619</p> <p>Nádia Ricci Guilger, José Marcio Neves Jorge, Renato Prado Costa, Fernando Cesar Salla, Magaly Gemio Teixeira, Sergio Carlos Nahas, Ivan Ceconello, Influence of perineal prostatectomy on anal continence, Clinics, Vol. 66, Issue 12, 2011, Pages 2007-2012, ISSN 1807-5932, <a href="https://doi.org/10.1590/S1807-59322011001200002">https://doi.org/10.1590/S1807-59322011001200002</a></p> <p>Die Aussage dass große Drüsen intracorporal durchtrennt werden müssen wird durch keine Literatur unterstützt. Ich persönlich habe weit über 1500 RPP durchgeführt mit Drüsengrößen bis 243 gr. und mußte nie die Prostata durchtrennen.</p>	
5.2 Primärdiagnose/ Seite 52-57	Zu Statement 5.15 und Empfehlung 5.16	Nicht-invasive Biomarker aus dem Urin, die die MRT-Diagnostik verbessern können.	Beigefügte Studien, die über Proteom-Biomarker im Urin berichten, die auf einer Urinsammlung ohne vorherige DRE oder Prostatamassage basieren (s. beigefügte Manuskripte MS1, MS2, MS3, MS4)	Kapitel 5.2 <i>Primärdiagnose</i> wird in Version 8 überarbeitet. Insbesondere ist eine Evidenzbewertung von „Biomarkern“ vorgesehen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Kapitel 6.7, Seite 181	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablativ Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, LHRH-Analogen, GnRH-Blocker) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden.	Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, die eine hormonablativ Therapie erhalten sollen, können mit einer Therapie mit dem Effekt einer Kastration (z. B. bilaterale Orchiektomie, <b>GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten</b> ) oder mit einem geeigneten Antiandrogen behandelt werden.	GnRH und LHRH werden beide verwendet, allerdings ist international und auch in Deutschland GnRH häufiger. Der Begriff Agonist ist genauer als der Begriff Analogon. GnRH-Blocker werden fachlich präziser als GnRH-Antagonisten bezeichnet  Miki K, Sasaki H, Kido M, Takahashi H, Aoki M, Egawa S. A comparative study on the efficacies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist in neoadjuvant androgen deprivation therapy combined with transperineal prostate brachytherapy for localized prostate cancer. BMC Cancer. 2016 Sep 1;16(1):708	Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 7 nicht vorgenommen worden. Eine entsprechende Anpassung wird für Version 8 der Leitlinie vorgemerkt.
Seite 48 Empfehlung 5.6	Bei folgenden Befundkonstellationen soll eine Re-Biopsie nach 6 Monaten erfolgen ff	Wird eine rein systematische Biopsie durchgeführt, soll bei den folgenden Befundkonstellationen eine Re-Biopsie nach vorherigem multiparametrischem MRT der Prostata nach 6 Monaten erfolgen:  - Aufzählung wie in der bisherigen Empfehlung.  Ggf. ergänzen (1):  Bei unauffälligem mpMRT (PIRADS 1 oder 2) soll die Durchführung der Re-Biopsie mit dem Patienten kritisch diskutiert werden und als Alternative weitere Verlaufskontrollen angeboten werden.  Ggf. ergänzen (2):	Die bisherige Empfehlung führt zum Paradoxon, dass Patienten, bei denen noch KEIN Prostatakarzinom nachgewiesen wurde, eine engmaschigere Kontrollbiopsie empfohlen wird als bei Patienten unter Aktiver Überwachung, bei denen ja zumindest schon ein Karzinom nachgewiesen wurde. In Zeiten, in denen die Aktive Überwachung endlich in der Breite angekommen ist und wir in bestimmten Situationen auch Gleason 4-Muster erlauben, sollte diese Empfehlung nicht zu meiner Meinung nach unnötigen Biopsien führen. In unserer Prostatakonferenz werten wir das praktisch schon länger dementsprechend, um Rückfragen vorzubeugen.  Um dieses Paradoxon aufzulösen, benötigt man nicht mal eine neue Literaturrecherche. Alle 3 benannten Quellenangaben (siehe auch	Empfehlung 5.6 (Kapitel 5.1 <i>Stanzbiopsie der Prostata</i> ) wird in Version 8 überarbeitet. Der Kommentar wird berücksichtigt.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		<p>Der das mpMRT befundenden Radiologie sollen die Lokalisationen der suspekten Befundkonstellationen mitgeteilt werden.</p> <p>Ggf. ergänzen (3)</p> <p>Ist eine der genannten Befundkonstellationen bereits im Rahmen einer MR-gesteuerten Biopsie festgestellt worden, soll die Befundkonstellation interdisziplinär (Urologie und Radiologie) besprochen werden und bei Verdacht auf Understaging durch die durchgeführte Biopsie zeitnah (ca. 3 Monate) eine Re-Biopsie erfolgen. Bei fehlendem Verdacht auf Übersehen eines signifikanten Prostatakarzinoms sollen Verlaufskontrollen erfolgen.</p>	<p>die Begründungen zu den Empfehlungen 5.36-5.40 mit Quelle 350) kommen aus der Vor-MRT-Zeit und die Empfehlung sollte sich dementsprechend klar äußern: Diese Empfehlung gilt für systematische Biopsien. Da aber bei systematischen Biopsien auf Grund des Nachweises der genannten Befundkonstellationen eine Re-Biopsie empfohlen wird, sollte diese zur Verbesserung der Diagnostik nach Durchführung eines mpMRT der Prostata erfolgen, analog zum Vorgehen bei der Wiederholungsbiopsie unter Aktiver Überwachung (Empfehlung 6.9), wenn die Erstbiopsie ohne MRT durchgeführt wurde.</p> <p>Auch möglich als Quelle – FUTURE-Trial (verwendet die EAU-Guideline für prior negative und das haben wir hier ja):</p> <p>Wegelin, O., <i>et al.</i> The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. <i>Eur Urol</i>, 2019. 75: 582. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522912/</a></p> <p><b>Zu Ergänzung 1:</b></p> <p>Da bei unauffälligem MRT das Restrisiko für ein signifikantes Karzinom üblicherweise gering ist, wäre die Ergänzung 1 meiner Meinung nach analog zu Empfehlung 5.16 zu begründen.</p> <p>Diskutabel wäre, ob man genauere Empfehlungen zur Art der Verlaufskontrolle geben will. Für viele wäre das vermutlich gut. Wir würden PSA-Kontrollen alle 3-4 Monate in</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>den ersten 1-2 Jahren und ein Verlaufs-MRT bei suspekt bleibender Konstellation empfehlen – früher, falls der PSA-Wert Dynamik zeigt, später, wenn stabil. Alle Fälle hier abzudecken, dürfte aber schwierig sein. Mit diesem Mindestschema sollte das Netz aber eng genug sein, um fast alle signifikanten Karzinome rechtzeitig zu entdecken.</p> <p><b>Zu Ergänzung 2/3:</b></p> <p>So handhaben wir es zumindest, auch bei jeder benignen Biopsie. Meistens wie in Ergänzung (3), da wir fast nur noch nach MR biopsieren. Seine eigenen Untersuchungsergebnisse in Frage zu stellen halte ich für GCP, deswegen würde ich das als EK werten, ohne Quellenangabe.</p> <p>Ein ausführlicheres Update zum Wert der genannten Befundkonstellationen sollte vielleicht zur nächsten Fassung angestrebt werden, um die Frage nach dem Wert dieser Befundkonstellationen in der MR-Ära zu klären.</p>	
<p>Kapitel 7.2.3 / S. 200</p> <p>Empfehlung 7.19</p>	<p>Die hormonablativ Therapie ist beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression keine Standardtherapie.</p>	<p>Einführung eines Punktes 7.19 b oder 7.20 zur Berücksichtigung des sich in Kürze ändernden Zulassungsstatus von Enzalutamid zur Behandlung des Hochrisiko PSA Rezidivs:</p> <p>Patienten mit einem in der konventionellen Bildgebung nicht-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (nmHSPC) und Hochrisiko-Kriterien (PSA-</p>	<p>Am 21.03.2024 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine <i>positive opinion</i> ausgesprochen und die Erweiterung der zugelassenen Indikation von Xtandi™ (Enzalutamid) wie folgt empfohlen:</p> <p>as monotherapy or in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of adult men with high risk biochemical recurrent (BCR) non-metastatic hormone sensitive prostate cancer (nmHSPC)</p>	<p>Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 7 nicht vorgenommen worden. Unabhängig davon lag die entsprechende Vollpublikation zum Zeitpunkt der Literaturrecherche noch nicht vor. Eine entsprechende</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		<p>Verdopplungszeit von <math>\leq 9</math> Monaten, PSA <math>\geq 1</math> ng/ml nach radikaler Prostatektomie (mit oder ohne Strahlentherapie) als Primärbehandlung oder PSA von <math>\geq 2</math> ng/ml über dem Nadir nach alleiniger Strahlentherapie) soll Enzalutamid als Monotherapie oder in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) angeboten werden.</p> <p>Empfehlungsgrad A, Level of Evidence: 1+</p>	<p>who are unsuitable for salvage radiotherapy (see section 5.1).</p> <p>Die Entscheidung über die Erweiterung der Zulassung durch die Europäische Kommission wird nun zeitnah erwartet.</p> <p><a href="https://chmp.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi/xtandi-ii-63_en.pdf">chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xtandi-ii-63_en.pdf (europa.eu)</a></p> <p>Die Entscheidung zur Umsetzung der CHMP Opinion durch die Europäische Kommission erfolgt in einem Zeitrahmen von in der Regel maximal 67 Tagen. Durch die Aufnahme in die S3 Leitlinie Prostatakarzinom ist die Aktualität der S3 Leitlinie zur Behandlung des PSA-Rezidiv sichergestellt und eine relevante Therapieoption dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Empfehlung zur Behandlung des Hochrisiko PSA Rezidivs mit Enzalutamid (mit oder ohne ADT) in weiteren aktuellen Leitlinien ausgesprochen. Sowohl die EAU Guideline der europäischen Urologischen Fachgesellschaften (EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer; 2024, Seiten 107/108, <a href="https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy.pdf">https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy.pdf</a>) als auch die Guideline des National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines Version 1.2024 Prostate Cancer; Seite 27, PROS-12, Ref <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1459">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1459</a>) empfehlen den</p>	<p>Anpassung wird für Version 8 der Leitlinie vorgemerkt.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Einsatz von Enzalutamid mit oder ohne ADT in diesem Erkrankungsstadium.</p> <p>Grundlage für die <i>positive opinion</i> und die Aufnahme in die EAU bzw NCCN Leitlinien ist dabei die Evidenz der multinationalen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie EMBARK (Freedland, SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi, U, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 2023. N Engl J Med .2023 Oct 19;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974; <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851874">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851874</a>).</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
Kapitel 7.2.3 / S. 200		<p>Im Abschnitt Hintergrundinformationen Ergänzung der Evidenz und Einordnung der EMBARK-Studie:</p> <p>In der randomisierten, dreiarmligen, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie EMBARK, mit insgesamt 1068 Patienten, wurde der Einfluss einer frühzeitigen Therapieintensivierung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT auf den primären Endpunkt Metastasenfreies Überleben untersucht [Freedland et al., NEJM, 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2303974]. In einem dritten, unverblindeten Studienarm kam die Enzalutamid-Monotherapie zum Einsatz. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 oder 1, die in der konventionellen Bildgebung keine Metastasierung zeigten und nach lokalem Therapieversagen durch ein Hochrisiko biochemisches Rezidiv, definiert mit einer PSA-Verdopplungszeit von <math>\leq 9</math> Monaten und PSA-Werten von <math>\geq 1</math>ng/mL nach radikaler Prostatektomie (RP) und <math>\geq 2</math>ng mL über Nadir nach primärer Strahlentherapie (RT), charakterisiert waren [Freedland et al., NEJM, 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2303974]. Insgesamt hatten rund die Hälfte aller Patienten sowohl eine RT als auch eine RP vor Einschluss in EMBARK, jeweils ein Viertel der Patienten in der Studie hatte nur eine RT oder RP, wobei Patienten, die für eine Salvage-Strahlentherapie geeignet waren von der Studie ausgeschlossen wurden. Die Stratifizierung in die Studienarme war ausgeglichen und erfolgte anhand der PSA-Verdopplungszeit, des initialen PSA-Wert bei Studieneinschluss und einer eventuellen vorherigen Hormontherapie im neoadjuvanten / adjuvanten Setting. Im Studiendesign verankert bestand die Möglichkeit den Patienten ab Woche 37 nach Behandlungsstart eine Therapiepause</p>	<p>Die Daten der multinationalen randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie EMBARK dienen der wissenschaftlichen Einordnung im Abschnitt der Hintergrundinformationen und sollten daher aufgeführt werden.</p> <p>(Freedland, SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi, U, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. New England Journal of Medicine, 2023. N Engl J Med .2023 Oct 19;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974; <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851874">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37851874</a>)</p>	<p>Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 7 nicht vorgenommen worden. Unabhängig davon lag die entsprechende Vollpublikation zum Zeitpunkt der Literaturrecherche noch nicht vor. Eine entsprechende Anpassung wird für Version 8 der Leitlinie vorgemerkt.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		<p>anzubieten, insofern in Woche 36 ein PSA-Wert von <math>\leq 0,2</math> ng/mL unter der Therapie erreicht wurde. Die einmalige Therapiepause wurde beendet, wenn die Patienten einen PSA-Wert von 2 ng/mL nach RP oder 5 ng/mL nach alleiniger Strahlentherapie erreichten und die Studienmedikation der entsprechende Arme wurde fortgesetzt.</p> <p>Patienten der Interventionsgruppe erhielten Enzalutamid ergänzend zur ADT, Patienten der Kontrollgruppe Placebo ergänzend zur ADT, Patienten im unverblindeten dritten Studienarm Enzalutamid als Monotherapie [Freedland et al., NEJM, 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2303974]. Primärer Endpunkt war das Metastasen-freie Überleben (MFS) der doppelt-verblindeten Studienarme Enzalutamid + ADT vs Placebo + ADT; als sekundäre Endpunkte wurde unter anderem das MFS der Enzalutamid-Monotherapie gegenüber Placebo + ADT, sowie das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zur PSA-Progression und die Zeit bis zum ersten Einsatz einer neuen antineoplastischen Therapie benannt [Freedland et al., NEJM, 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2303974].</p> <p>Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination aus Enzalutamid + ADT im primären Studienendpunkt MFS. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (AEs) sowie die Grad 3-5 AEs unterschieden sich nur gering zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Gynäkomastie und Schmerzen der Brustwarzen wurden mit Enzalutamid-Monotherapie häufiger beobachtet. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse einschließlich Nebenwirkungen findet sich in der Tabelle xxx [Freedland et al., NEJM, 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2303974].</p> <p>Tabelle xxx: Ergebnisse der RCT EMABRK zur Kombinationstherapie mit Enzalutamid. Mediane Beobachtungszeit 60,7 Monate (MFS)</p>		

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe																																																												
		<p>[Freedland et al., NEJM, 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2303974].</p> <table border="1" data-bbox="801 443 1234 943"> <thead> <tr> <th>Patientenzahl: n=1.068</th> <th>ADT + Enzalutamid</th> <th>ADT + Placebo</th> <th>Enzalutamid Monotherapie</th> <th>Hazard Ratio (HR) (Konfidenzintervall), Signifikanz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Nutzen:</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Primärer Endpunkt: Medianes MFS (Monate) (95% KI)</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>NE (85,1 – NE)</td> <td></td> <td>HR 0,42 (0,30–0,61), P&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Sekundärer Endpunkt: Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% KI)</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td></td> <td>HR 0,59 (0,38–0,91), P = 0,02*</td> </tr> <tr> <td>Sekundärer Endpunkt: Medianes MFS (Monate) (95% KI)</td> <td></td> <td>NE (85,1 – NE)</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>HR 0,63 (0,46–0,87), P = 0,005</td> </tr> <tr> <td>Sekundärer Endpunkt: Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% KI)</td> <td></td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>HR 0,78 (0,52–1,17), P = 0,23</td> </tr> <tr> <td><b>Therapiepausen:</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten (%) / Dauer der Pause in Monaten</td> <td>90,9 % / 20,2 Monate</td> <td>67,8 % / 16,8 Monate</td> <td>85,9 % / 11,1 Monate</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Schaden:</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nebenwirkungen<sup>1)</sup></td> <td>17,6 68,8 42,8 27,5 23,2 21,0 17,0 11,9 8,2 3,1</td> <td>8,8 57,3 32,8 21,2 19,5 14,4 15,3 8,2 9,0 1,1</td> <td>16,1 21,8 46,6 22,9 18,9 15,8 17,5 15,3 44,9 15,3</td> <td>Grad 3-4 Ereignisse Hitzewallungen Fatigue Arthralgie Hypertonie Stürze Rückenschmerzen Brechreiz Gynakomastie Brustwehenschmerz</td> </tr> <tr> <td>Todesfälle durch behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"> <small><sup>1)</sup> behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „asympt.“ Population in ≥ 15% der Patienten eines der Behandlungsarme<sup>2)</sup> Die mediane Behandlungsdauer ohne Behandlungsunterbrechung betrug: 32,4 Monate (Bereich 0,1–83,4 Monate) für die Enzalutamid-Kombination, 35,4 Monate (Bereich 0,7–85,7 Monate) für Leuprorelinacetat und 45,9 Monate (0,4–88,9 Monate) für die Enzalutamid-Monotherapie. * Vorab-spezifizierte Wirksamkeitsgrenze, P &lt; 0,0001.</small> </td> </tr> </tbody> </table>	Patientenzahl: n=1.068	ADT + Enzalutamid	ADT + Placebo	Enzalutamid Monotherapie	Hazard Ratio (HR) (Konfidenzintervall), Signifikanz	<b>Nutzen:</b>					Primärer Endpunkt: Medianes MFS (Monate) (95% KI)	NE (NE-NE)	NE (85,1 – NE)		HR 0,42 (0,30–0,61), P<0,001	Sekundärer Endpunkt: Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% KI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)		HR 0,59 (0,38–0,91), P = 0,02*	Sekundärer Endpunkt: Medianes MFS (Monate) (95% KI)		NE (85,1 – NE)	NE (NE-NE)	HR 0,63 (0,46–0,87), P = 0,005	Sekundärer Endpunkt: Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% KI)		NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	HR 0,78 (0,52–1,17), P = 0,23	<b>Therapiepausen:</b>					Anteil Patienten (%) / Dauer der Pause in Monaten	90,9 % / 20,2 Monate	67,8 % / 16,8 Monate	85,9 % / 11,1 Monate		<b>Schaden:</b>					Nebenwirkungen <sup>1)</sup>	17,6 68,8 42,8 27,5 23,2 21,0 17,0 11,9 8,2 3,1	8,8 57,3 32,8 21,2 19,5 14,4 15,3 8,2 9,0 1,1	16,1 21,8 46,6 22,9 18,9 15,8 17,5 15,3 44,9 15,3	Grad 3-4 Ereignisse Hitzewallungen Fatigue Arthralgie Hypertonie Stürze Rückenschmerzen Brechreiz Gynakomastie Brustwehenschmerz	Todesfälle durch behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen	0	0	0		<small><sup>1)</sup> behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „asympt.“ Population in ≥ 15% der Patienten eines der Behandlungsarme<sup>2)</sup> Die mediane Behandlungsdauer ohne Behandlungsunterbrechung betrug: 32,4 Monate (Bereich 0,1–83,4 Monate) für die Enzalutamid-Kombination, 35,4 Monate (Bereich 0,7–85,7 Monate) für Leuprorelinacetat und 45,9 Monate (0,4–88,9 Monate) für die Enzalutamid-Monotherapie. * Vorab-spezifizierte Wirksamkeitsgrenze, P &lt; 0,0001.</small>						
Patientenzahl: n=1.068	ADT + Enzalutamid	ADT + Placebo	Enzalutamid Monotherapie	Hazard Ratio (HR) (Konfidenzintervall), Signifikanz																																																												
<b>Nutzen:</b>																																																																
Primärer Endpunkt: Medianes MFS (Monate) (95% KI)	NE (NE-NE)	NE (85,1 – NE)		HR 0,42 (0,30–0,61), P<0,001																																																												
Sekundärer Endpunkt: Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% KI)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)		HR 0,59 (0,38–0,91), P = 0,02*																																																												
Sekundärer Endpunkt: Medianes MFS (Monate) (95% KI)		NE (85,1 – NE)	NE (NE-NE)	HR 0,63 (0,46–0,87), P = 0,005																																																												
Sekundärer Endpunkt: Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95% KI)		NE (NE-NE)	NE (NE-NE)	HR 0,78 (0,52–1,17), P = 0,23																																																												
<b>Therapiepausen:</b>																																																																
Anteil Patienten (%) / Dauer der Pause in Monaten	90,9 % / 20,2 Monate	67,8 % / 16,8 Monate	85,9 % / 11,1 Monate																																																													
<b>Schaden:</b>																																																																
Nebenwirkungen <sup>1)</sup>	17,6 68,8 42,8 27,5 23,2 21,0 17,0 11,9 8,2 3,1	8,8 57,3 32,8 21,2 19,5 14,4 15,3 8,2 9,0 1,1	16,1 21,8 46,6 22,9 18,9 15,8 17,5 15,3 44,9 15,3	Grad 3-4 Ereignisse Hitzewallungen Fatigue Arthralgie Hypertonie Stürze Rückenschmerzen Brechreiz Gynakomastie Brustwehenschmerz																																																												
Todesfälle durch behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen	0	0	0																																																													
<small><sup>1)</sup> behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse in der „asympt.“ Population in ≥ 15% der Patienten eines der Behandlungsarme<sup>2)</sup> Die mediane Behandlungsdauer ohne Behandlungsunterbrechung betrug: 32,4 Monate (Bereich 0,1–83,4 Monate) für die Enzalutamid-Kombination, 35,4 Monate (Bereich 0,7–85,7 Monate) für Leuprorelinacetat und 45,9 Monate (0,4–88,9 Monate) für die Enzalutamid-Monotherapie. * Vorab-spezifizierte Wirksamkeitsgrenze, P &lt; 0,0001.</small>																																																																
<p>Dokument Leitlinienreport</p> <p>Zu 5.2 Systematische Recherchen</p>	<p>(-)</p>	<p>Welche neu zugelassenen Medikamente/Medikamentenkombinationen sind der Androgendeprivationstherapie in der Therapie des PSA-Rezidivs im nmHSPC überlegen?</p>	<p>Während die neue Studienlage im mCRPC und mHSPC würdigend berücksichtigt wird, wurde die Studienlage im nmHSPC nicht betrachtet. Aufgrund der weiterentwickelten Studienlage und einer bereits bestehenden positiven Zulassungsempfehlung für Enzalutamid (<a href="#">Link</a>), böte es sich an, eine systematische Literaturrecherche durchzuführen um den aktuellen Stand im Bereich des PSA Rezidivs zu gewährleisten.</p>	<p>Eine Aktualisierung dieses Kapitels ist mit Version 7 nicht vorgenommen worden. Unabhängig davon lag die entsprechende Vollpublikation zum Zeitpunkt der Literaturrecherche noch nicht vor. Eine entsprechende Anpassung wird für Version 8 der Leitlinie vorgemerkt.</p>																																																												

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
6.3, S. 111	Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2011 zusammengefasst [591].	<p>Die Vergleichbarkeit der in der Literatur berichteten Kontinenzergebnisse ist durch die Verwendung unterschiedlicher Messinstrumente erschwert. In Übereinstimmung mit [Haglund et al]. bestätigen aktuelle real world Daten die Beeinträchtigung der Kontinenz 12 Monate nach RPE als einen patientenrelevanten Endpunkt unabhängig des Operationsverfahrens. In einer Kohorte von 16.617 in den Jahren 2016-2021 in DKG zertifizierten Zentren behandelten Patienten berichteten 43% der präoperativ einlagenfreien Männer nach 12 Monaten mindestens eine Einlage am Tag zu nutzen, 13% nutzten zwei oder mehr.</p> <p>Morbidität und Mortalität sind nach der EAU-Leitlinie 2011 zusammengefasst [591].</p>	<p>In der Leitlinie sind die aktuellen Zahlen DKG-zertifizierten Zentren nicht berichtet. Die Zahlen sind sowohl aus Sicht der Patienten als auch aus Sicht der Behandler relevant, da sie die Therapientscheidungsfindung positiv beeinflussen können.</p> <p>Literatur:</p> <p>Kowalski C, Sibert NT, Hammerer P, Wesselmann S, Feick G, Carl G, Klotz T, Apel H, Dieng S, Nyarangi-Dix J, Knoll T, Reike MJ, Duwe G, Bartolf E, Steiner T, Borowitz R, Lümme G, Seitz AK, Pfitzenmaier J, Aziz A, Brock M, Berger FP, Kaftan BT, Grube C, Häfner T, Hamza A, Schmelz H, Haas J, Lenart S, Lafita A, Sippel C, Winter A, Kedia G, Hadaschik B, Varga Z, Buse S, Richter M, Distler F, Simon J, Wiegel T, Baltes S, Janitzky A, Sommer JP, Hijazi S, Fülkell P, Harke NN, Bolenz C, Khalil C, Breidenbach C, Tennstedt P, Burchardt M. (2024) Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie beim Prostatakarzinom – aktuelle Daten von 17.149 Patienten aus 125 zertifizierten Zentren. Urologie 63(1): 67-74, DOI: 10.1007/s00120-023-02197-z.</p> <p>Haglund , et al; LAPPRO steering committee. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled nonrandomized trial. Eur Urol, 2015 68:216., DOI: 10.1016/j.eururo.2015.02.029.Epub 2015 Mar 12. PMID: 25770484</p>	Kapitel 6.3 <i>Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms</i> bzw. Unterkapitel 6.3.1 <i>Radikale Prostatektomie</i> werden in Version 8 überarbeitet.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
	Nomogramme können bei der Entscheidungsfindung helfen	Nicht-invasive Biomarker, die zur Ergänzung der MRT-Diagnose herangezogen werden können	Beigefügte Studien, die über Proteom-Biomarker im Urin berichten, die auf einer Urinsammlung ohne vorherige DRE oder Prostatamassage basieren (Manuskripte MS1, MS2, MS3, MS4)	Kapitel 5.2 <i>Primärdiagnose</i> wird in Version 8 überarbeitet. Insbesondere ist eine Evidenzbewertung von „Biomarkern“ vorgesehen.
6.50, S. 147	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden	Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils, die eine radikale Prostatektomie wünschen, sollen über das erhöhte Risiko für positive Resektionsränder und für ein Krankheitsrezidiv sowie die daraus häufig resultierenden zusätzlich notwendigen Maßnahmen (z. B. hormonablative Therapie, Strahlentherapie) aufgeklärt werden.  <b>Zudem können einzelne Patienten mit einem individuellen Risiko über die Möglichkeit einer neoadjuvanten Hormontherapie aufgeklärt werden.</b>	In mehreren randomisierten, prospektiven Phase II Studien zeigten sich vorteilhafte Ergebnisse in Bezug auf das pathologische Ansprechen bei neoadjuvanter Therapie mit intensiverer hormonablativer Therapie vs. hormonablativer Therapie geringerer Intensität (ARSI + ARSI + ADT vs. ARSI + ADT bzw. ARSI + ADT vs. ADT) vor radikaler Prostatektomie beim unfavourable intermediate risk und high-risk Prostatakarzinom (1–5). Aktuell liegen keine publizierten Ergebnisse randomisierter, prospektiver Studien vor, in denen Endpunkte wie Metastasen-/Progressionsfreies oder Gesamtüberleben von Patienten mit neoadjuvanter Hormontherapie vs. sofortiger radikaler Prostatektomie untersucht werden. Ravi et. al. führten eine vergleichende Analyse des Patientenkollektivs aus drei Phase II Studien mit sechsmonatiger neoadjuvanter ARSI + ADT vs. eines Patientenkollektivs ohne neoadjuvante Therapie vor Prostatektomie bei high-risk Prostatakarzinom durch (6). Die Baseline- Charakteristika der beiden Studienkohorten wurden mittels inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung (Inverse probability weighting) angeglichen. In dieser retrospektiven Beobachtungsstudie zeigte sich eine deutlich verlängerte Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in der neoadjuvant behandelten Kohorte ((weighted HR[0.25 [95% CI 0.18-0.37], p <0.01) sowie	Kapitel 6.4 <i>Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms</i> inkl. Unterkapitel 6.4.1 <i>Radikale Prostatektomie</i> werden in Version 8 bearbeitet. Unabhängig davon werden in erster Linie randomisierte Studien für die Evidenzbewertung und daraus resultierende Empfehlungen herangezogen.

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Auftreten von Metastasen (weighted HR[0.26 [0.15-0.46], p&lt;0.01) vs. dem up-front Prostatektomie-Kollektivs. Darüber hinaus erhielt mit 7% vs. 24% ein deutlich geringerer Anteil der neoadjuvant behandelten Patienten eine adjuvante Radiotherapie (+/- ADT) sowie mit 34% vs. 46% ein ebenfalls geringerer Anteil eine Salvage Radiatio (+/- ADT). Hinsichtlich der pathologischen Endpunkte traten in der neoadjuvant behandelten Gruppe weniger häufig positive Schnittränder (13% vs 56%, p &lt;0.01) und pT3-T4 Tumoren (55% vs. 72%, p &lt;0.01), im Vergleich zur sofortigen Prostatektomie, auf. In einer post-hoc Analyse der randomisierten, prospektiven Phase II Studie ARNEO zeigte sich bei keinem der Patienten, die neoadjuvant Apalutamid + Degarelix (n=38) vor Prostatektomie erhalten haben nach 36 Monaten ein Progress, wohingegen in der gematchten Standard of Care Kohorte mit sofortiger Prostatektomie (n=38) bei 4 Patienten (11%, p=0.04) eine Metastasierung in diesem Zeitraum auftrat (7). Zusammenfassend stützt die derzeitige Datenlage eine potentielle Verbesserung pathologischer Endpunkte und ist auch zumindest hinweisend auf die Verbesserung des klinisch-onkologischen Outcomes bei einer neoadjuvanten (intensivierte) Hormontherapie bei einigen Patienten. Unter diesem Gesichtspunkt sollte auch die Möglichkeit, eine neoadjuvante Therapie potenziell für einzelne Patienten in Betracht zu ziehen, in der Leitlinie Eingang finden.</p> <p>1. Taplin ME, Montgomery B, Logothetis CJ, Bubley GJ, Richie JP, Dalkin BL, u. a. Intense Androgen-Deprivation Therapy With</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Abiraterone Acetate Plus Leuprolide Acetate in Patients With Localized High-Risk Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase II Neoadjuvant Study. J Clin Oncol. 20. November 2014;32(33):3705-15.</p> <p>2. McKay RR, Ye H, Xie W, Lis R, Calagua C, Zhang Z, u. a. Evaluation of Intense Androgen Deprivation Before Prostatectomy: A Randomized Phase II Trial of Enzalutamide and Leuprolide With or Without Abiraterone. J Clin Oncol. 10. April 2019;37(11):923-31.</p> <p>3. McKay RR, Xie W, Ye H, Fennessy FM, Zhang Z, Lis R, u. a. Results of a Randomized Phase II Trial of Intense Androgen Deprivation Therapy prior to Radical Prostatectomy in Men with High-Risk Localized Prostate Cancer. J Urol. Juli 2021;206(1):80-7.</p> <p>4. Montgomery B, Tretiakova MS, Joshua AM, Gleave ME, Fleshner N, Bublej GJ, u. a. Neoadjuvant Enzalutamide Prior to Prostatectomy. Clin Cancer Res. 1. Mai 2017;23(9):2169-76.</p> <p>5. Devos G, Tosco L, Baldewijns M, Gevaert T, Goffin K, Petit V, u. a. ARNEO: A Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Degarelix with or Without Apalutamide Prior to Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer. Eur Urol. Juni 2023;83(6):508-18.</p> <p>6. Ravi P, Kwak L, Xie W, Kelleher K, Acosta AM, McKay RR, u. a. Neoadjuvant Novel Hormonal Therapy Followed by Prostatectomy versus Up-Front Prostatectomy for High-Risk</p>	

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
			<p>Prostate Cancer: A Comparative Analysis. J Urol. Oktober 2022;208(4):838-45.</p> <p>7. Gaëtan Devos, Alexander Giesen, Lorenzo Tosco, Marcella Baldewijns, Thomas Gevaert, Karolien Goffin, Valentin Petit, Cindy Mai, Yannic Raskin, Carl Van Haute, Lieven Goeman, Gert De Meerleer, Charlien Berghen, Wout Devlies, Frank Claessens, Hendrik Van Poppel, Wouter Everaerts, Steven Joniau. Three-year oncological outcomes of the randomized phase II trial ARNEO: neoadjuvant degarelix with or without apalutamide prior to radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. In Paris; 2024.</p>	
		<p>Wie bei unserer letzten Rückmeldung 2021 bereits betont, sehen wir aber insgesamt einen hohen Aktualisierungsbedarf des Kapitels „Supportiv- und Palliativversorgung“ und bitten Sie, dies in der kommenden Novellierung der Leitlinie einzuplanen.</p> <p>Gern möchten wir auch noch einmal darauf hinweisen, dass die Begriffe „Palliativtherapie“ und „Palliativmedizin/-versorgung“ in der Leitlinie nicht eindeutig definiert sind und demzufolge auch nicht adäquat und konsistent genutzt werden (bspw. bei den Schlüsselempfehlungen im Kontext Palliativversorgung). Wir wünschen uns daher eine redaktionelle Anpassung bzw. Überarbeitung der Terminologie in der jetzigen Fassung, um Verwechslungen und Unschärfen in der Leitlinie zu vermeiden. Darüber hinaus sollte der einführende Text zur Palliativmedizin im Kapitel „7.7 Supportiv- und Palliativtherapie“ (Seite 263) inhaltlich als Einleitung in das</p>		<p>Kapitel 7.7 <i>Supportiv- und Palliativtherapie</i> wird in Version 8 überarbeitet. Das Kapitel wird geteilt und auf die beiden S3-Leitlinien Supportive Therapie und Palliativmedizin abgestimmt.</p> <p>Eine redaktionelle Anpassung des Hintergrundtextes in Bezug auf die Terminologie ist in Abstimmung mit der DGP erfolgt.</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitliniengruppe
		Kapitel „7.7.2 Palliativversorgung“ (S. 274) dienen. Vor diesem Hintergrund schlagen wir auch hier eine redaktionelle Anpassung in der jetzigen Fassung der Leitlinie vor.		

## 12. Literatur

1. Schaeffer, E.M., et al., *Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2023. **21**(10): p. 1067-1096.
2. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. Cmaj, 2010. **182**(18): p. E839-42.
3. Higgins, J., Green, S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011.
4. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. Bmj, 2017. **358**: p. j4008.
5. Baker, A., et al., *A review of grading systems for evidence-based guidelines produced by medical specialties*. Clin Med (Lond), 2010. **10**(4): p. 358-63.
6. AWMF, *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien, 2020. **2. Auflage 2020**.

<b>Versionsnummer:</b>	<b>7.0</b>
<b>Erstveröffentlichung:</b>	<b>12/1998</b>
<b>Überarbeitung von:</b>	<b>05/2025</b>
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	<b>05/2029</b>

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online