

Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms im deutschen Versorgungsalltag

Eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie (HAROW) mit 2 957 Patienten

Jan Herden, Lena Ansmann, Nicole Ernstmann, Dietrich Schnell, Lothar Weißbach

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Prostatakarzinome werden heutzutage häufig im lokal begrenzten und gut differenzierten Stadium diagnostiziert. Die HAROW-Studie untersucht die Versorgungssituation bei lokal begrenztem Prostatakarzinom im deutschen Praxisalltag im Hinblick auf die verschiedenen Therapieoptionen.

Methode: In dieser prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie wurden Studienärzte über den Berufsverband rekrutiert. In sechsmonatigen Intervallen wurden klinische Parameter (T-Kategorie, Prostata-spezifisches Antigen [PSA], Gleason-Score, Risikoprofil nach d'Amico, Charlson Comorbidity Index [CCI]) erhoben, und Patienten beantworteten Fragenbögen (QLQ-C30) zur indikationsbezogenen Lebensqualität (LQ). Die unterschiedliche Verteilung der Patientenmerkmale in den Therapiegruppen wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert.

Ergebnisse: 2 957 Patienten standen für die Auswertung zur Verfügung. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 28,4 Monate, in der Gruppe, die aktiv überwacht wurde („active surveillance“ [AS]) 47,6 Monate. Jüngere Patienten und diejenigen mit einem CCI = 0/1 dominieren in der AS-Gruppe und der Operations-Gruppe. Ältere Patienten und diejenigen mit einem CCI ≥ 2 waren am häufigsten in den Gruppen vertreten, in denen palliative Therapiestrategien wie Hormontherapie (HT) und „watchful waiting“ angewendet wurden. Der höchste Anteil an Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 war in der HT-Gruppe zu finden (21,2 %), der Anteil an Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 in der AS-Gruppe (92,5 %). Diese Therapiegruppe hatte den niedrigsten durchschnittlichen PSA-Wert ($5,8 \pm 3,4$ ng/mL) und den höchsten Anteil an Patienten mit niedrigem Risikoprofil (82,5 %). Von 468 AS-Patienten wechselten 170 (36,3 %) die Behandlungsstrategie. Nach Adjustierung für die Krankheitsschwere konnte im Langzeitverlauf zwischen AS und den kurativen Therapieoptionen in der globalen Lebensqualität kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Die Studienärzte differenzierten eindeutig zwischen kurativen und palliativen Therapiestrategien; die Einschlusskriterien für die AS wurden größtenteils eingehalten. Die Präferenz der Operation bei niedrigem Risikoprofil deutete auf eine Überbehandlung dieser Patientengruppe hin.

► Zitierweise

Herden J, Ansmann L, Ernstmann N, Schnell D, Weißbach L: The treatment of localized prostate cancer in everyday practice in Germany—a multicenter prospective observational study (HAROW) in 2957 patients. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: ■■–■■■. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0■■■

Mit 70 000 Neuerkrankungen/Jahr ist das Prostatakarzinom (PCa) die dritthäufigste Ursache für Krebstodesfälle in Deutschland (1). Durch die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen und der Bestimmung des PSA-Wertes (PSA, Prostata-spezifisches Antigen) ist es beim PCa in den letzten beiden Dekaden zu einem Stadien-Shift von fortgeschrittenen hin zu lokal begrenzten, gut differenzierten Tumoren gekommen, die häufig keinen Einfluss auf die Lebenserwartung haben (2, 3). Das karzinomspezifische Überleben für einen zunächst konservativ behandelten Patienten > 65 Jahre mit einem Gleason-Score ≤ 7 beträgt 94,3 % nach 15 Jahren (4). Tumoren mit einem Gleason-Score ≤ 6 ändern ihren Malignitätsgrad nicht (5), sind ohne Metastasierungspotenzial und ohne tumorspezifische Mortalität (6, 7, 8), es sei denn, es handelt sich um einen bioptisch nicht erfassten Tumoranteil mit einem höheren Risikopotenzial. Die hieraus resultierende Überdiagnose und Übertherapie wird in einem systematischen Review unter Einschluss epidemiologischer, klinischer sowie Autopsiestudien mit 1,7–67 % angegeben (9).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie (S3-LL) (10) nennt für das lokal begrenzte PCa folgende Therapieoptionen: bei mittlerem und hohem Risikoprofil radikale Prostatektomie (OP) oder Radiotherapie (RT) durch perkutane Bestrahlung beziehungsweise High-dose-Rate(HDR)-Brachytherapie; bei niedrigem Risikoprofil zusätzlich aktive Überwachung („active surveillance“, AS) sowie Low-dose-Rate(LDR)-Brachytherapie. Bei eingeschränktem Allgemeinzustand oder geringer Lebenserwartung sind die palliativen Strategien der langfristigen Beobachtung („watchful waiting“, WW) und in besonderen Fällen die Hormonenzugstherapie (HT) indiziert (Tabelle 1).

Wichtig ist die Unterscheidung der nichtinvasiven Behandlungsformen AS und WW. AS ist eine kurative Behandlungsstrategie. Dabei wird engmaschig überwacht (digital-rektale Untersuchung, PSA-Kontrolle, Rebiopsien); bei Anzeichen einer Progression oder auf Patientenwunsch wird invasiv therapiert. WW ist dagegen eine palliative Strategie mit bedarfsorientierter Symptombehandlung, meist durch eine HT.

TABELLE 1

Therapieoptionen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms nach der S3-Leitlinie Prostatakarzinom (DGU)

		Therapieziel	Therapieart	Durchführung	Indikationseinschränkung	
H	Hormontherapie	palliativ	defensiv	Androgendeprivation durch chirurgische oder medikamentöse Kastration (Androgenrezeptorantagonisten, GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten)	Lebenserwartung < 10 Jahre	
A	aktive Überwachung („active surveillance“)	kurativ	defensiv, beobachtend	<ul style="list-style-type: none"> ● digital-rektale Untersuchung und ● PSA-Bestimmung alle drei Monate in den ersten beiden Jahren, danach alle 6 Monate. und ● Rebiopsie nach 6 Monaten, danach in den ersten 3 Jahren alle 12 bis 18 Monate, später alle 3 Jahre. 	niedriges Risikoprofil*	
R	Radiotherapie	kurativ	invasiv, definitiv	● perkutane Strahlentherapie (ca. 74 Gy bis < 80 Gy)		
				● LDR-Brachytherapie		niedriges Risikoprofil
				● HDR-Brachytherapie kombiniert mit perkutaner Strahlentherapie		mittleres und hohes Risikoprofil
O	Operation	kurativ	invasiv, definitiv	radikale Prostatektomie (RP) <ul style="list-style-type: none"> ● radikale retropubische Prostatektomie ● laparoskopische transperitoneale radikale Prostatektomie ● endoskopische extraperitoneale radikale Prostatektomie ● Roboter-assistierte radikale Prostatektomie 		
W	langfristige Beobachtung („watchful waiting“)	palliativ	defensiv, beobachtend	zunächst keine Therapie, palliative Maßnahmen bei symptomatischem oder raschem Progress oder Patientenwunsch	Lebenserwartung < 10 Jahre	

Einteilung des Risikoprofils nach d'Amico (22): niedriges Risikoprofil: \leq cT2a und PSA \leq 10 ng/mL und Gleason-Score \leq 6; mittleres Risikoprofil: cT2b oder PSA 10–20 ng/mL oder Gleason-Score = 7; Hohes Risikoprofil: cT2c oder PSA > 20 ng/mL oder Gleason-Score \geq 8

*Indikation für AS: niedriges Risikoprofil (d'Amico) und Tumor in \leq 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10–12 Stenzen und \leq 50 % Tumorf infiltration pro Stanze.

GnRH, Gonadotropin-Releasing-Hormon; PSA, Prostata-spezifisches Antigen; LDR, Low-Dose-Rate; HDR, High-Dose-Rate

Vorliegende Vergleichsstudien zu den Behandlungsstrategien lassen eine Gleichwertigkeit vermuten (11, 12). Prospektiv randomisierte Studien gestalten sich hingegen schwierig, da sich aufgrund des geringen Metastasierungspotenzials und fehlender karzinomspezifischer Mortalität nur schwer die für den Beweis erforderlichen Patientenzahlen erreichen lassen. Zwei- oder dreiarmlige randomisierte Studien mussten deswegen abgebrochen (13) beziehungsweise mit geringerer Fallzahl weitergeführt werden (14).

Dennoch gibt es neuere mehrarmige, prospektiv randomisierte Studien, so die deutsche PREFERE-Studie. Sie vergleicht AS, OP, RT und Brachytherapie (15). Die britische ProtecT untersucht AS, OP und RT (14).

Wenn sich die Therapien in ihrer Wirksamkeit kaum unterscheiden, gewinnen andere Aspekte erheblich an Bedeutung, beispielsweise therapiebedingte Nebenwirkungen, Lebensqualität (LQ), Umsetzbarkeit der Therapien in den Praxisalltag sowie Kosten-Nutzen-Abwägungen. Hier liegen die Aufgaben der Versorgungsforschung (VF), die (Zitat): „[...] die Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung [...] unter Alltagsbedingungen [...]“ untersucht (16). Auf der Grundlage von Versorgungsdaten lässt sich beurteilen, welche Konsequenzen die im eher künstlichen Setting randomisierter Studien erzielten Ergebnisse für die Praxis haben.

Die HAROW-Studie (HT, AS, RT, OP, WW) ist die erste urologische VF-Studie zur Behandlung des lokal begrenzten PCa in Deutschland (17). Im Mittelpunkt steht eine detaillierte Beschreibung stratifiziert nach Therapieoptionen sowie die Untersuchung der LQ im Studienverlauf. Auf die AS-Gruppe wurde ein Hauptaugenmerk gelegt, da die Behandlungsstrategie der AS zu Studienbeginn noch relativ unbekannt war und nicht breit angewendet wurde.

Methode

Die HAROW-Studie ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie wurde von Juli 2008 bis Juli 2013 durchgeführt. Von den insgesamt 259 Studienärzten waren 86 % niedergelassene Urologen/innen. Einschlusskriterium war ein neu diagnostizierter, auf die Prostata begrenzter Tumor (\leq cT2c) ohne Metastasennachweis (N0, M0). Für die Auswertung standen Daten von 2 957 Patienten zur Verfügung.

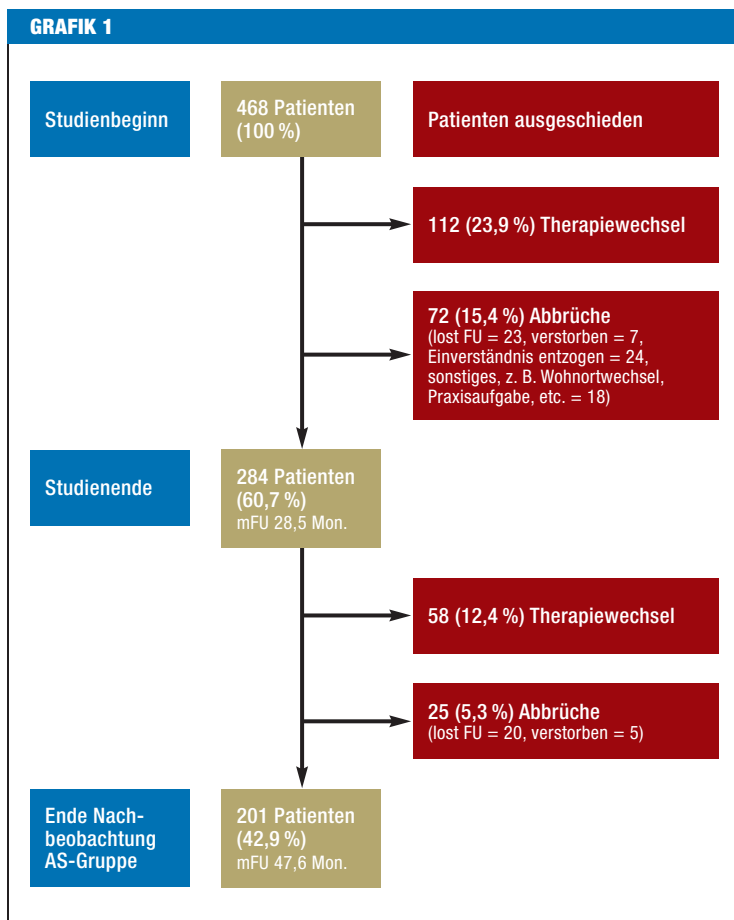
Da HAROW als nichtinterventionelle Beobachtungsstudie konzipiert wurde, gab es keine Vorgaben zu Art und Durchführung der Behandlung. Die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen lag beim Patienten und seinem behandelnden Arzt.

TABELLE 2

Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

	Gesamt (N = 2 957)		HT (n = 204, 6,9 %)		AS (n = 468, 15,8 %)		RT (n = 486, 16,4 %)		OP (n = 1 673, 56,6 %)		WW (n = 126, 4,3 %)		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Alter (Jahre)	67,3	±7,5	75,3	±6,1	67,9	±7,0	70,2	±6,6	67,8	±6,8	72,7	±7,5	<0,01*
Follow-up (Monate)	28,4	±16,9	30,2	±16,1	28,5	±16,4	28,5	±16,6	28,2	±17,4	26,9	±15,6	0,45
PSA-Wert (ng/mL)	9,4	±15,0	20,4	±41,2	5,8	±3,4	10,8	±19,2	8,8	±7,8	6,8	±4,9	<0,01*
Prostatavolumen (mL)	39,4	±19,5	42,2	±21,4	42,8	±20,5	37,7	±17,9	38,3	±18,5	43	±27,8	<0,01*
PSA-Dichte (ng/mL/mL)	0,36	±2,8	1,44	±8,99	0,15	±0,10	0,51	±4,13	0,26	±0,27	0,21	±0,21	<0,01*
CCI	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
0	2031	(68,7)	112	(54,9)	338	(72,2)	279	(57,4)	1223	(73,1)	79	(62,7)	<0,01*
1	553	(18,7)	45	(22,1)	84	(18,0)	96	(19,8)	302	(18,1)	26	(20,6)	
≥2	268	(9,1)	45	(22,1)	38	(8,1)	62	(12,8)	106	(6,3)	17	(13,5)	
n.a.	105	(3,6)	2	(0,9)	8	(1,7)	49	(10,1)	42	(2,5)	4	(3,2)	
T-Kategorie													
T1a/b	210	(7,1)	9	(4,4)	99	(21,2)	11	(2,3)	43	(2,6)	48	(38,1)	<0,01*
T1c	1619	(54,8)	101	(49,5)	292	(62,4)	242	(49,8)	943	(56,4)	41	(32,5)	
T2a	343	(11,6)	13	(6,4)	56	(12,0)	73	(15,0)	187	(11,2)	14	(11,1)	
T2b	262	(8,9)	25	(12,3)	11	(2,4)	56	(11,5)	161	(9,6)	9	(7,1)	
T2c	516	(17,5)	56	(27,5)	10	(2,1)	102	(21,1)	334	(19,9)	14	(11,1)	
n.a.	7	(0,2)	0	–	0	–	2	(0,4)	5	(0,3)	0	–	
Gleason-Score													
≤6	1713	(57,9)	91	(44,6)	433	(92,5)	266	(54,7)	859	(51,3)	64	(50,8)	<0,01*
7a (3+4)	678	(22,9)	44	(21,6)	28	(6,0)	117	(24,1)	469	(28,0)	20	(15,9)	
7b (4+3)	236	(8,0)	24	(11,8)	1	(0,2)	47	(9,7)	160	(9,6)	4	(3,2)	
≥8	259	(8,8)	43	(21,1)	1	(0,2)	49	(10,1)	161	(9,6)	5	(4,0)	
n.a.	71	(2,4)	2	(1,0)	5	(1,1)	7	(1,4)	24	(1,4)	33	(26,2)	
Risikoprofil (d'Amico)													
niedrig	1151	(38,9)	39	(19,7)	386	(82,5)	169	(34,8)	517	(30,9)	40	(31,7)	<0,01*
intermediär	965	(32,6)	66	(32,4)	62	(13,2)	165	(34,0)	630	(37,7)	42	(33,3)	
hoch	788	(26,6)	98	(48,0)	14	(3,0)	148	(30,5)	509	(30,4)	19	(15,1)	
n.b.	53	(1,8)	1	(0,5)	6	(1,3)	4	(0,8)	17	(1,0)	25	(19,8)	

HT, Hormonentzugstherapie; AS, „active surveillance“; RT, Radiotherapie; OP, radikale Prostatektomie; WW, „watchful waiting“; PSA, Prostataspezifisches Antigen; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; CCI, Charlson Comorbidity Index; n.a., nicht angegeben; n. b., nicht bestimmbar.



Aktive Beobachtung („active surveillance“) in der HAROW-Studie; mFU, „mean follow-up“; lost FU, „lost to follow-up“

AS war bei Studienbeginn eine neue Strategie, deren Anwendung nicht durch eine Leitlinie flankiert war. Die im Studienprotokoll genannte AS-Indikation ($\leq cT2c$, $PSA \leq 10$ ng/mL, Gleason-Score ≤ 6 , $PSA\text{-Dichte} \leq 0,2$ ng/mL², ≤ 2 positive Biopsien) spiegelte die damals wissenschaftlich akzeptierten Kriterien aus der Literatur (6, 18, 19) sowie der europäischen PRI-AS-Studie („Prostate Cancer Research International Active Surveillance“) (20), der bislang größten prospektiven AS-Studie, wider. Diese unterscheiden sich von den inzwischen in Leitlinien (10, 21) verankerten Kriterien bezüglich der T-Kategorie (HAROW-Studie: alle cT2-Tumoren; Leitlinien: nur $\leq cT2a$), der PSA-Dichte (Leitlinie: keine Vorgaben) und des Tumorzvolumens (Leitlinie: maximal 50% in beiden positiven Stanzbiopsien) (Tabelle 1). Die Verlaufskontrollen unter AS umfassten in den ersten zwei Jahren vierteljährlich, danach halbjährlich eine Tastuntersuchung sowie die Kontrolle von PSA-Wert und PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT), ferner Rebiopsien nach einem Jahr, danach alle drei Jahre. AS-Abbruchkriterien waren: der klinische Befund (Zunahme des Tastbefunds oder PSA-Anstieg mit einer PSA-DT < 3 Jahre), der histologische Hinweis auf eine fortschreitende Erkrankung (Upgra-

ging in Rebiopsie) oder der Wunsch des Patienten beziehungsweise die ärztliche Empfehlung.

Die Daten wurden zum Zeitpunkt des Studieneinklusses und nachfolgend in sechsmonatigen Intervallen erhoben. Ärztlicherseits wurden klinische Parameter, Tumorcharakteristika (Tastbefund, PSA-Wert, Gleason-Score, Risikoprofil nach d'Amico [22]), Angaben zu Therapie und Krankheitsverlauf sowie Komorbiditäten (mit Hilfe des „Charlson Comorbidity Index“, CCI) (23) erfasst.

Patienten beantworteten schriftlich Fragen zur ärztlichen Kommunikation, zur psychosozialen Versorgung sowie zur gesundheitsbezogenen LQ. Die LQ wurde mit dem zur Verwendung bei Krebspatienten entwickelten und validierten Modul C30 des „Quality of Life Questionnaire“ (QLQ-C30) der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) ermittelt (24, 25). Es umfasst neben Funktions- und Symptomskalen auch eine globale Skala zur LQ (mögliche Werte: maximal 100, minimal 0).

Eine ausführliche Beschreibung der Methodik ist im eKasten einzusehen.

Ergebnisse

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 28,4 Monate. Durch Nachbefragung der AS-Gruppe bis April 2015 verlängerte sich die mittlere Beobachtungszeit bei diesen Patienten auf 47,6 Monate.

Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 2 dargestellt. Die jüngeren Patienten sowie diejenigen mit den anteilmäßig wenigsten Komorbiditäten (CCI = 0–1) finden sich überwiegend in der AS- und der OP-Gruppe, die älteren sowie diejenigen mit den anteilmäßig meisten Komorbiditäten (CCI ≥ 2) in den Gruppen, in denen palliative Therapiestrategien HT und WW angewendet wurden. Die nichtinvasiv behandelten Gruppen (AS und WW) sind gekennzeichnet durch die vergleichsweise niedrigen PSA-Werte ($5,8 \pm 3,4$ ng/mL und $6,8 \pm 4,9$ ng/mL) und einen geringen Anteil von Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 . In der AS-Gruppe sind die meisten Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 (92,5 %) sowie solche mit einem niedrigen Risikoprofil (82,5 %) vertreten. In der Gruppe der Patienten mit niedrigem Risikoprofil wurden 517/1 151 (44,9 %) der Patienten operiert, 14,7 % bestrahlt und 37,0 % wurden nichtinvasiv (AS oder WW) behandelt.

Aktive Beobachtung

Nach Beendigung der HAROW-Studie im Juli 2013 waren von ursprünglich 468 Patienten noch 284 (60,7 %) unter aktiver Beobachtung („active surveillance“), 112 (23,9 %) wechselten die Behandlungsstrategie und 72 (15,4 %) brachen die Studien ab (Grafik 1). Die Gründe für den Therapiewechsel waren: Upgrading in der Rebiopsie (n = 52), PSA-Anstieg (n = 32), Patientenwunsch (n = 17), Empfehlung des Arztes (n = 6). In 5 Fällen fehlten hierzu Angaben.

Eine gesonderte Nachbeobachtung erfolgte bis April 2015. Bis dahin wechselten weitere 58 (12,4 %) Patienten die Behandlungsstrategie, weitere 25 (5,3 %) brachen die

Studien ab; 201 (42,9 %) AS-Patienten werden weithin aktiv beobachtet. Die Verteilung auf die verschiedenen Therapiegruppen nach Beendigung der AS ist in *Grafik 2* dargestellt. Während zum Ende der HAROW-Studie die OP deutlich überwiegt, zeigt sich in der gesonderten AS-Nachbeobachtung eine Abnahme der OP zugunsten eines WW.

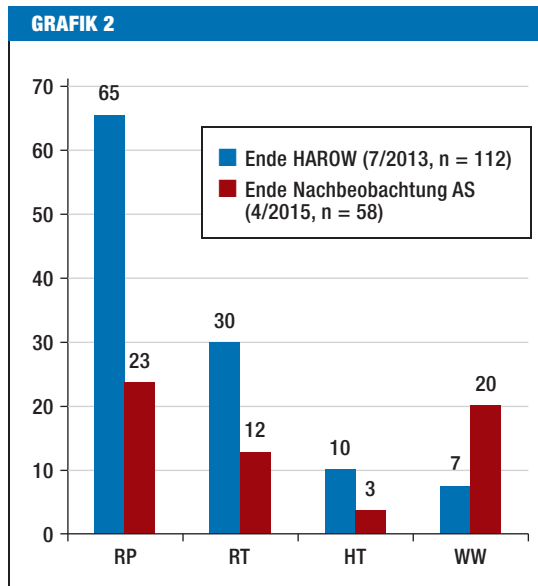
Von 65 Patienten, die im Rahmen der HAROW-Studie zur OP wechselten liegen die pathologischen Daten bei 54 Patienten vor: 46 hatten ein organbegrenzt Wachstum (pT2), 8 eine pT3a-Kategorie, kein Patient eine Kategorie \geq pT3b. Zwölf Patienten aus der AS-Gruppe verstarben – keiner hiervon an einem PCa.

Lebensqualität

Die Entwicklung der globalen LQ – adjustiert nach Patientenmerkmalen – stellt sich innerhalb von 3,5 Jahren je nach Therapieoption unterschiedlich dar (*Grafik 3*). Die AS-Gruppe hat mit 75,56 Punkten (95%-Konfidenzintervall:[73,43; 77,69]) den höchsten Ausgangswert und hält dieses Niveau im weiteren Verlauf. OP- und RT-Patienten haben mit 70,9 [69,77; 72,03] und 72,82 Punkten [70,52; 75,13] niedrigere Ausgangswerte, nähern sich aber im Verlauf der AS-Gruppe an und erreichen deren Niveau. Signifikante Unterschiede bestehen zwischen der AS- und der OP-Gruppe nur im ersten Studienjahr (T0: $p = 0,017$ und T1: $p = 0,018$) und sind zwischen der AS- und der RT-Gruppe nicht vorhanden. HT-Patienten haben mit 65,52 Punkten [61,92; 68,91] den niedrigsten Ausgangswert und bleiben nahezu konstant auf diesem Niveau. Die LQ der WW-Patienten steigt bis T3 (1,5 Jahre) konsekutiv um 10,6 Punkte an, um sich danach wieder dem Ausgangsniveau anzugleichen. Im Vergleich mit der HT-Gruppe besteht nur bei T3 ein signifikanter Unterschied ($p = 0,007$).

Diskussion

Für die Behandlung des lokal begrenzten PCa mit niedrigem Risikoprofil ist die Notwendigkeit einer invasiven Therapie nicht hinreichend geklärt. Die Gründe hierfür liegen in der Biologie des Tumors. Offenbar hat ein Tumor mit einem Gleason-Score ≤ 6 kaum Metastasierungspotenzial (7), sodass OP oder RT eine Übertherapie darstellen. Zwei Studien aus den 1980er und 1990er Jahren, die die OP mit einer Nicht-Intervention (WW) verglichen haben, kamen bei einer Beobachtungszeit von 10 beziehungsweise 13 Jahren zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der amerikanischen PIVOT-Studie konnte nur bei Patienten mit einem initialen PSA-Wert >10 ng/mL ein Unterschied im karzinomspezifischen Überleben zugunsten der OP festgestellt werden (11), die schwedische SPCG-4-Studie wies eine Überlegenheit der OP nur bei Patienten < 65 Jahren nach (12). Damals wurden mehr klinisch auffällige Tumoren eingeschlossen, als dies heute zu erwarten ist, da die meisten Tumoren durch PSA-Bestimmung erkannt werden. In der SPCG-4-Studie hatten 75 % der Patienten einen palpablen Tumor ($\geq T2$), der mittlere PSA-Wert betrug 13,0 ng/mL. Zum Vergleich: Der Anteil der T2-Tumoren in der (nur AS-Patienten rekrutierenden) PRIAS-Studie beträgt 14,9 % (26), in der HAROW-Studie 39,1 %; der mittlere PSA-Wert liegt bei 5,6 ng/mL beziehungsweise 9,4 ng/mL.



Die verschiedenen Therapien nach Beendigung der aktiven Beobachtung („active surveillance“ [AS]) zum Zeitpunkt Studienende HAROW (Juli 2013) und nach der gesonderten Nachbeobachtungszeit der AS-Gruppe (April 2015). Zu Studienbeginn wurden 468 Patienten in eine AS eingeschlossen. Diese wurde am Ende der HAROW-Studie bei 284 Patienten (60,7 %) und am Ende der gesonderten Nachbeobachtungszeit bei 201 Patienten (42,9 %) beibehalten.

OP, radikale Prostatektomie; RT, Radiotherapie; HT, Hormontherapie; WW, "watchful waiting"

HAROW-Gesamt

Die Verteilung der T-Kategorie und des Gleason-Scores in der HAROW-Studie entspricht dem bekannten Stadien-Shift; es überwiegen nicht palpable Tumoren ($\leq cT1c = 61,9$ %) mit einem Gleason-Score ≤ 6 (57,9%). Sie ist mit Daten anderer aktueller Studien zum lokal begrenzten PCa vergleichbar (14, 27). Die Zuordnung zu den Therapiegruppen zeigt, dass zwischen kurativen und palliativen Strategien richtig differenziert wird, da jüngere Patienten und solche mit niedrigem CCI häufig durch AS oder OP behandelt wurden und in der WW und der HT-Gruppe ältere Patienten mit einem höheren CCI zu finden sind. Der hohe Anteil der Patienten mit niedrigem Risikoprofil nach d'Amico (82,5 %) in der AS-Gruppe sowie die deutlichen Alters- und Komorbiditätsunterschiede zwischen AS und WW lassen vermuten, dass die teilnehmenden Ärzte die Indikation zur AS im Sinne der S3-LL beziehungsweise der HAROW-Empfehlungen häufig richtig stellen. Die Indikation zur AS wurde in 33,5 % der Patienten mit niedrigem Risikoprofil gewählt, wohingegen die Präferenz der OP von 44,9 % in diesem Risikoprofil die in der Literatur beschriebene Überbehandlung zu untermauern scheint (3, 9).

Aktive Überwachung

Einen Einblick in den Versorgungsalltag ermöglichen die Behandlungswechsel unter AS. In einer systematischen Übersichtsarbeit, die 10 klinische AS-Serien mit mehr als

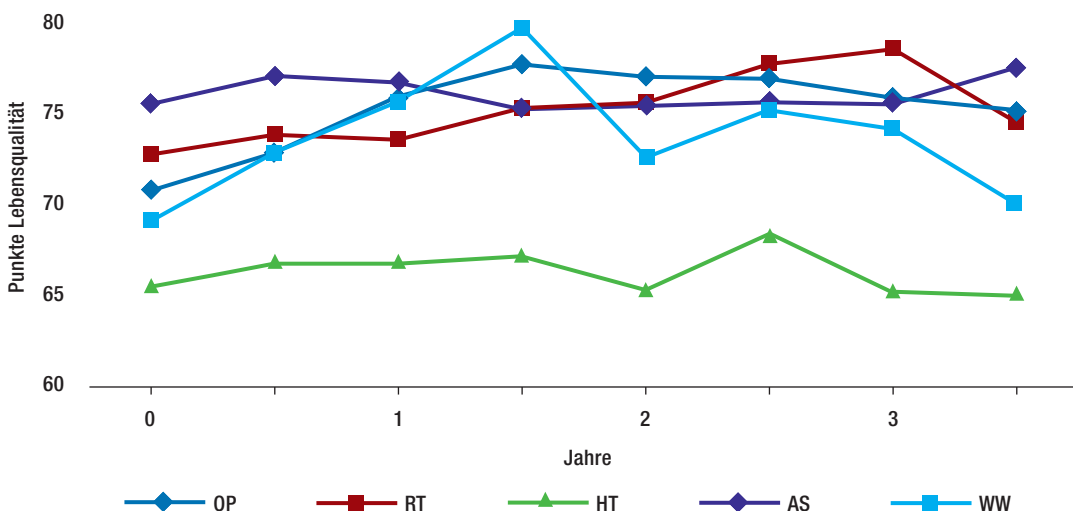
Entwicklung der globalen Lebensqualität nach QLQ-C30 (EORTC)

über 3,5 Jahre stratifiziert nach Therapieoptionen; adjustiert für in Tabelle 2 dargestellte Patientenmerkmale

Bei manchen Patienten konnten nur die LQ-Daten des ersten Erhebungszeitpunktes ermittelt werden. Die in die Analysen einbezogene Zahl der Patienten betrug zu T0 n = 2 258 und zu T7 n = 494.

OP, radikale Prostatektomie;
RT, Radiotherapie;
HT, Hormontherapie;
AS, aktive Überwachung (Active Surveillance);
WW, Watchful Waiting
MW, Mittelwert;
95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; n, Fallzahl

GRAFIK 3



		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5
OP	MW	70,90	72,93	75,92	77,76	77,10	76,95	75,94	75,18
	95%-KI	69,77; 72,03	71,74; 74,13	74,60; 77,24	76,40; 79,12	75,53;78, 66	75,36; 78,55	74,04; 77,85	72,74; 77,62
	n	1337	1059	839	725	624	516	416	293
RT	MW	72,82	73,94	73,61	75,33	75,66	77,79	78,63	74,60
	95%-KI	70,52;- 75,13	71,65; 76,23	71,17;-76 ,06	72,81; 77,85	72,84; 78,49	74,87; 80,72	75,16; 82,10	69,62; 79,58
	n	305	273	231	202	180	145	118	66
HT	MW	65,52	66,79	66,77	67,26	65,29	68,55	65,15	65,01
	95%-KI	61,92; 68,91	63,19; 70,40	62,83; 70,71	63,15; 71,36	60,89; 69,90	63,88; 73,22	59,31; 70,99	56,79; 73,24
	n	148	126	101	86	78	67	47	28
AS	MW	75,56	77,14	76,77	75,36	75,44	75,66	75,60	77,61
	95%-KI	73,43; 77,69	75,02; 79,27	74,49; 79,05	72,98; 77,73	72,71; 78,17	72,81; 78,51	72,08; 79,12	73,05; 82,18
	n	392	350	295	249	212	170	128	88
WW	MW	69,17	72,85	75,59	79,79	72,61	75,25	74,23	70,13
	95%-KI	64,52; 73,82	67,79; 77,91	69,84; 81,35	73,88; 85,71	65,89; 79,32	68,28; 82,21	65,73; 82,73	60,39; 79,87
	n	76	57	42	37	33	26	21	19

3 500 Patienten einschließt, wechselten in den ersten 5 Jahren 33 % der Patienten zu invasiven Therapien (28); in der HAROW-Studie waren es innerhalb von knapp 4 Jahren 36,3 %. Eine interessante Beobachtung in der HAROW-Studie ist der Wechsel von AS zu WW. Viele Studienärzte leiteten ihre Patienten, die aus bestimmten Gründen (Alter, Komorbiditäten) für eine kurative Therapie nicht mehr in Frage kamen oder diese nicht mehr wünschten, von AS in das palliative WW über. Innerhalb von 28,5

Monaten hatten 6,3 % der Patienten in ein WW gewechselt, nach 47,6 Monaten waren es 15,9 % (27/170).

Lebensqualität

Unter der Annahme, dass beim PCa mit niedrigem Risikopotenzial die Therapieoptionen aus onkologischer Sicht gleichwertig sind, gewinnen die zu erwartenden Nebenwirkungen und deren Einfluss auf die LQ an Bedeutung. Nach OP stehen die erektile Dysfunktion (29–100 %) und

die Belastungsinkontinenz (4–50 %) im Vordergrund (10), nach RT vor allem urogenitale (34 %) und gastrointestinale (30 %) Nebenwirkungen (29); die Entwicklung einer erektilen Dysfunktion als Langzeitfolge einer RT betrifft nach zwei Jahren ungefähr 61% der Patienten (30). Dagegen ergab eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit zur LQ unter AS hohe Werte ohne wesentliche negative psychologische Auswirkungen (31). Eine Untersuchung zur qualitätsadjustierten Lebenserwartung zeigte für AS höhere Werte als für invasive Therapieformen (32). In der HAROW-Studie war erstmals eine Längsschnittuntersuchung der LQ unter allen fünf Therapieoptionen möglich. Bei den kurativen Optionen bestehen im Vergleich zur AS signifikant niedrigere LQ-Werte ausschließlich bei den OP-Patienten zu T0 und T1, was mit dem Eingriff und der anschließenden Rekonvaleszenzphase erklärbar ist. Im Langzeitverlauf unterscheidet sich die LQ der drei Behandlungsformen (AS, RT, OP) nicht signifikant.

Bei den kurativen Optionen bestehen die im Vergleich zur AS niedrigeren LQ-Werte der OP und RT-Patienten nur im ersten Studienjahr, was mit dem Eingriff und der anschließenden Rekonvaleszenzphase erklärbar ist; die niedrigen LQ-Werte sind zudem nur für OP-Patienten an zwei Zeitpunkten (T0, T1) signifikant. Bei den palliativen Optionen zeigt sich der starke Anstieg der LQ der WW-Patienten vor allem in den ersten 1,5 Jahren. Das weist darauf hin, dass es zumindest zu Therapiebeginn deutliche Unterschiede in der LQ von WW- und HT-Patienten gibt. Die überwiegend fehlende Signifikanz kann in den kleinen Fallzahlen beider Gruppen begründet sein. Unter diesem Aspekt erscheint eine frühzeitige HT beim lokal begrenzten asymptomatischen PCa nicht angemessen, zumal in einer Kohortenstudie mit 66 000 Niedrigrisikopatienten kein Vorteil im karzinomspezifischen Überleben für eine frühzeitige HT festgestellt werden konnte (33). Ein verbessertes progressionsfreies Überleben durch sofortige HT wurde nur für Patienten mit fortgeschrittenem PCa festgestellt.

In der AS-Gruppe haben die 88 bis T7 verbliebenen Patienten zu T0 eine LQ von 77,68 Punkten, welche oberhalb der mittleren LQ aller ~~WW~~-Patienten bei T0 liegt (75,56 Punkte). Dies legt eine positive Selektion (Attrition Bias) nahe, welche vornehmlich ein Problem von Gruppen mit kleinen Patientenzahlen ist. In der WW-Gruppe haben die 19 bis T7 verbliebenen Patienten zu T0 eine LQ von 72,22 Punkten (Mittelwert aller WW-Patienten bei T0: 69,17 Punkte). Ein Attrition Bias konnte auch bei den HT- und RT-Patienten festgestellt werden.

Limitationen

Einerseits haben VF-Daten generell eine geringere Evidenzstufe als Daten randomisierter kontrollierter Studien (RCT), unter anderem wegen fehlender Vergleichsgruppen und weniger stringenten Einschlusskriterien. Andererseits spiegelt die VF die Versorgungsrealität besser wider, da diese in RCTs nicht simuliert werden kann (35). Speziell für HAROW kommt limitierend hinzu, dass die Beobachtungsdauer von 28,4 Monaten (beziehungsweise 47,6 Monaten für die AS-Gruppe) für einen langsam wachsenden Tumor hinsichtlich der Metastasierung be-

ziehungsweise tumorspezifischen Mortalität relativ kurz ist. Die histologischen Ergebnisse wurden nicht durch einen Referenzpathologen begutachtet, was allerdings auch im Versorgungsalltag selten erfolgt. Die Auswahl der Studienärzte ist nicht repräsentativ, denn sie wurden wegen der Teilnahme an der Studie zu einem vergleichsweise frühen Zeitpunkt über die (damals neue) AS-Strategie informiert, wodurch ein Bias nicht auszuschließen ist.

Ausblick

Die Ergebnisse der HAROW-Studie zeigen, dass die Studienärzte gut zwischen kurativen und palliativen Therapiestrategien differenzieren. Die Präferenz der OP bei der Mehrzahl der Tumoren mit niedrigem Risikoprofil deutet auf eine Überbehandlung hin. Für die kommenden Jahre ist eine Therapieverlagerung – weg von der OP, hin zur AS – wünschenswert. Neben der Diagnostik und der Beratung über mögliche Therapieoptionen obliegt den niedergelassenen Urologen mit der Durchführung der AS ein wesentlicher Teil der Behandlung. In diesem Zusammenhang empfiehlt die aktualisierte S3-Leitlinie, den Zeitpunkt der ersten Rebiopsie von 12–18 Monaten auf 6 Monate vorzulegen (10). Die britischen Guidelines (34) sehen seit 2014 die Durchführung eines multiparametrischen Magnetresonanztomogramms vor AS vor.

Nichtonkologische Aspekte wie zum Beispiel die LQ, Umsetzbarkeit von Therapien und Kosten-Nutzen-Abwägungen zu betrachten, kommt bei anzunehmend gleichen onkologischen Ergebnissen verschiedener Behandlungsoptionen eine besondere Bedeutung zu. Hier liegt ein Aufgabengebiet der VF.

Es bleibt abzuwarten, ob die fehlenden Unterschiede in der globalen LQ bei den kurativen Therapieformen in den weiteren Dimensionen des QLQ-C30 (Funktions- und Symptomskalen) bestätigt werden können.

KERNAUSSAGEN

- HAROW ist die erste deutsche Versorgungsforschungsstudie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom.
- Es besteht anhand der Literatur keine Notwendigkeit einer invasiven Therapie beim „niedrig-Risiko“ (\leq cT2a, Gleason-Score \leq 6, PSA \leq 10ng/mL) Prostatakarzinom.
- Der hohe Anteil (44,9%) an operierten Patienten mit einem „niedrig-Risiko“ Prostatakarzinom spricht für eine Übertherapie.
- Die Einschlusskriterien für die „active surveillance“ wurden weitgehend beachtet.
- Mit der Zunahme von Tumoren mit günstigem Risikoprofil ist davon auszugehen, dass der Stellenwert der defensiven Behandlungsoptionen „active surveillance“ und „watchful waiting“ zukünftig steigen wird; dafür sprechen die Zahl der früh erkannten Tumoren mit niedrigem Risiko und die demografische Entwicklung.

Ethikvotum

Alle beschriebenen Untersuchungen erfolgten mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer, im Einklang mit nationalem Recht sowie der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen Fassung). Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Die HAROW-Studie wurde durch die Stiftung Männergesundheit initiiert sowie durchgeführt und von Gazprom Germania finanziell unterstützt.

Interessenkonflikt

Prof. Weißbach wurde honoriert für Beratungstätigkeit von der AOK (Wido). Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zuteil von der Firma Gazprom Germania.

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 31.7.2015, revidierte Fassung angenommen: 21.12.2015

LITERATUR

1. Rki: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 23 September 2015)
2. Pashayan N, Pharoah P, Neal DE, et al.: Stage shift in PSA-detected prostate cancers—effect modification by Gleason score. *J Med Screen* 2009; 16: 98–101.
3. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, et al.: Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol* 2014; 15: e234–42.
4. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al.: Fifteen-year outcomes following conservative management among men aged 65 years or older with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2015; pii: S0302–2838(15)00230–4.
5. Penney KL, Stampfer MJ, Jahn JL, et al.: Gleason grade progression is uncommon. *Cancer Res* 2013; 73: 5163–8.
6. Parker C: Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 101–6.
7. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI: Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1346–52.
8. Kweldam CF, Wildhagen MF, Bangma CH, van Leenders GJ: Disease-specific death and metastasis do not occur in patients with Gleason score ≤ 6 at radical prostatectomy. *BJU Int* 2015; 116: 230–5.
9. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al.: Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65: 1046–55.
10. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-0220L.html (last accessed on 7 June 2015).
11. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al.: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–13.
12. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al.: Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932–42.
13. Parulekar WR, McKenzie M, Chi KN, et al.: Defining the optimal treatment strategy for localized prostate cancer patients: a survey of ongoing studies at the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol* 2008; 15: 179–84.
14. Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al.: Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1109–18.
15. Wiegel T, Albers P, Bussar-Maatz R, et al.: PREFERE—the German prostatic cancer study: questions and claims surrounding study initiation in January 2013. *Urologe A* 2013; 52: 576–9.
16. Scriba PC: [Health services research—physicians' competence]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1577–8.
17. Schnell D, Schön H, Weissbach L: [Therapy of local prostate carcinoma. Questions answered by outcome research]. *Urologe A* 2009; 48: 1050–5.
18. Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations. *World J Urol* 2008; 26: 437–42.
19. Choo R, Klotz L, Danjoux C, et al.: Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002; 167: 1664–9.
20. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH: Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. *Eur Urol* 2007; 52: 1560–3.
21. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–37.
22. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–74.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
24. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, et al.: The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365–76.
25. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, et al.: The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd Edition. Brussels: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
26. Bul M, van den Bergh RCN, Zhu X, et al.: Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012; 110: 1672–7.
27. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–35.
28. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P: Active surveillance for clinically localized prostate cancer - a systematic review. *J Surg Oncol* 2014; 109: 830–5.
29. Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, et al.: Moderate risk-adapted dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer from 70 to 74 Gy. First report on 5-year morbidity and biochemical control from a prospective Austrian-German multicenter phase II trial. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 94–100.
30. Potosky AL, Legler J, Albertsen PC et al.: Health outcomes after prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1582–92.
31. Bellardita L, Valdagni R, van den Bergh R, et al.: How does active surveillance for prostate cancer affect quality of life? A systematic review. *Eur Urol* 2015; 67: 637–45.
32. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al.: Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer: a decision analysis. *JAMA* 2010; 304: 2373–80.
33. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, Yao SL: Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1460–7.
34. National Institute for Clinical Excellence: NICE clinical guideline 175. Prostate cancer: diagnosis and treatment. www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-recommendations#localised-and-locally-advanced-prostate-cancer-2 (last accessed on 21 April 2015).
35. Schrappe M, Pfaff H: [Health services research: concept and methods]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 381–6.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Jan Herden
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
jan.herden@uk-koeln.de

Zitierweise

Herden J, Ansmann L, Ernstmann N, Schnell D, Weißbach L: The treatment of localized prostate cancer in everyday practice in Germany—a multicenter prospective observational study (HAROW) in 2957 patients. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: ■■■■■.
DOI: 10.3238/arztebl.2016.0■■■



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

eKasten:

www.aerzteblatt.de/■Jahr■m■1.Seitenz.oderüberQR-Code

Zusatzmaterial zu:

Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinom im deutschen Versorgungsalltag

Eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie (HAROW) mit 2 957 Patienten

Jan Herden, Lena Ansmann, Nicole Ernstmann, Dietrich Schnell, Lothar Weißbach

Dtsch Arztebl Int 2016; 113: ■■■■■. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0■■■

eKASTEN

Methodendarstellung

Die HAROW-Studie wurde durch die Stiftung Männergesundheit (Berlin) durchgeführt und von Gazprom Germania finanziell unterstützt. Die Rekrutierung der Studienärzte erfolgte über den Berufsverband Deutscher Urologen (BDU). Über dessen Adressenliste wurden potenzielle Teilnehmer kontaktiert und zu einem HAROW-Symposium auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2007 eingeladen, bei der sich jeder Interessent anmelden konnte. Alle Symposiums-Teilnehmer wurden im Nachgang nochmals angeschrieben. Somit handelte es sich bei der Auswahl um eine willkürliche Stichprobe. Die im Vorfeld geplante Rekrutierung von 250 Studienärzten wurde erreicht. Bei der Fallzahlplanung wurde von einer jährlichen Rekrutierung von 1 % der damaligen Neuerkrankungsrate ausgegangen. Bei ca. 65 000 Neuerkrankungen im Jahr 2007 waren dies über 5 Jahre ca. 3 000 Patienten.

Studienärzte waren dazu angehalten, ihre Patienten konsekutiv in die Studie aufzunehmen. Allerdings war die Teilnahme an der Studie eine individuelle Entscheidung. Eine willkürliche Entscheidung über einen Studieneinschluss kann in der VF nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben, wurden durch ihre behandelnden Ärzte regulär außerhalb des Protokolls behandelt. Wenn ein Teilnehmer sein Einverständnis zurückzog, wurde er bei einer Beobachtungszeit unter 6 Monaten (1. Verlaufsbeobachtung) ausgeschlossen. Ansonsten wurden die Daten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens verwendet. Insgesamt wurden 3 169 Patienten rekrutiert, 212 Patienten wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt wegen Studienabbruchs noch vor der ersten Verlaufsbeobachtung oder weil eine Zuordnung in eine primäre Therapiegruppe nicht möglich war.

Bei der Auswertung der Daten wurden fehlende Werte als „missing value“ erfasst und dementsprechend in der Auswertung berücksichtigt. Außerdem wurden Bereinigungen im Auswertungsdatenbestand vorgenommen: durch ein Expertenboard erfolgte eine Überprüfung der Therapiegruppenzuordnung; anhand von Einzelfallentscheidungen wurden Änderungen bei nicht plausiblen Einträgen für Therapiewechsel, Progression, Verlauf, Prostata-spezifisches Antigen (PSA), PSA-Verdopplungszeit, T-Kategorie und Gleason-Score vorgenommen.

Die krankheitsspezifischen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 21 ausgewertet. Die metrischen Variablen wurden univariat mit der Varianzanalyse, die kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test bewertet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 5 % angenommen. Bei multiplen Testen wurde keine Anpassung nach Bonferroni vorgenommen.

Die Daten zur LQ wurden nach Therapiegruppe und über den Verlauf von bis zu 3,5 Jahren deskriptiv ausgewertet. Patienten wurden nach einem Therapiewechsel nicht mehr berücksichtigt. Um für die unterschiedliche Verteilung von Patientenmerkmalen in den Therapiegruppen zu adjustieren, wurden Kovarianzanalysen (ANOVA) berechnet, in der die globale Lebensqualität als abhängige Variable, die Therapiegruppe als Faktor sowie alle in Tabelle 2 aufgeführten Patientenmerkmale als Kovariaten betrachtet wurden. Mittels des Sidak-Post-hoc-Tests wurden die Unterschiede zwischen den Therapiegruppen in den adjustierten Daten auf Signifikanz geprüft. Im Rahmen der Adjustierung reduzierte sich durch „missing values“ die Zahl der für die LQ auswertbaren Fälle auf 2 258.