

Studienprotokoll

Stand 16.03.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Organisation.....	3
2	Abkürzungen.....	4
3	Einleitung.....	5
3.1	Früherkennung des Prostatakarzinoms	5
3.2	Prostatastanzbiopsie	6
3.3	MRT in der Diagnostik des PCa	7
4	MRT Technik.....	10
5	Konzeption des Studiendesigns	11
5.1	Studienziele.....	11
5.2	Studiendesign.....	11
5.2.1	Bildgebung.....	11
5.2.2	Psychosoziale Belastung.....	12
6	Patienten und teilnehmende Ärzte	13
6.1	Durchführung der Untersuchung.....	13
6.2	Begründung und Berechnung der Fallzahl.....	14
7	Studienablauf	15
7.1	Zeitlicher Ablauf und Milestones.....	15
7.2	Chronologischer organisatorischer Ablauf.....	15
8	Untersuchung und Dokumentation	16
8.1	Durchzuführende Untersuchung und Dokumentation (Übersicht).....	16
8.2	Dokumentationsregeln	18
8.3	Untersuchung und Dokumentation im Einzelnen	19
8.3.1	Baseline Dokumentation.....	19
8.3.2	Folgedokumentation	19
8.3.3	Unerwünschte Ereignisse.....	19
8.3.4	Abbruchbogen.....	20
8.3.5	Patientenfragebogen.....	20
9	Qualitätssicherung.....	20
9.1	Dokumentierte Daten	20
9.2	Datenabgleich und Source Data Verification (SDV)	20
9.3	Ethikvotum.....	21
10	Auswertung und Berichterstattung.....	21
10.1	Deskriptive Statistische Auswertung	21
10.2	Weitere Statistische Analyse.....	21
10.3	Biometrischer Bericht	21
10.4	Statistischer Report und Publikationen	21
11	Verschiedenes	22
11.1	Honorierung	22
12	Quellenangaben.....	23

1 Organisation

Wissenschaftliche Studienleitung
und Projektleitung Urologie (1)

Priv.-Doz. Dr. Frank König
ATURO
Mecklenburgische Str. 27
14197 Berlin
Tel. 030-88663500
Fax 030-886635025
e-mail: info@aturoberlin.de

Wissenschaftliche Studienleitung
und Projektleitung Radiologie (2)

Prof. Dr. med. Bernd Hamm
Direktor
Institut für Radiologie
Büro: Standort Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Luisenstraße 13 (intern)
E2/024

Durchführung der Studie (Studienbüro)

SMG Forschungsgesellschaft mbH
Claire-Waldoff-Str. 3
10117 Berlin
Telefon 030-6521260
Fax 030-652126112

Organisation, Datenmanagement
und Abwicklung

SMG Forschungsgesellschaft mbH
Claire-Waldoff-Str. 3
10117 Berlin
Telefon 030-652126104
Fax 030-652126112

Datenabgleich/Query Management

Björn Geissler Wissenschaftlicher
Mitarbeiter SMG
Forschungsgesellschaft mbH
Telefon 030-652126103
Fax 030-652126112

Statistische Auswertung

Gerd Kallischnigg
Telefon 030-81487328
Fax 030-39806055

2 Abkürzungen

AS	Active Surveillance (Aktive Überwachung)
BCR	biochemisches Rezidiv
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
cT	Klinisches Tumorstadium
CT	Computertomographie
DRU	Digital Rektale Untersuchung
mpMRT	multiparametrisches MRT
MRT	Magnetresonanztomogramm
PCa	Prostatakarzinom
PI-RADS	Strukturiertes Befundschema für das mpMRT (Prostate Imaging Reporting and Data System)
PSA	Prostataspezifisches Antigen
pT-Kategorie	Pathologisches Tumorstadium
RP	Radikale Prostatektomie (radikale operative Prostataentfernung)
S3-Leitlinie	Leitlinie mit dem höchsten Signifikanzniveau
T-Kategorie	Tumorkategorie der TNM-Klassifikation nach UICC 2010
TNM-Klassifikation	Tumor-, Nodus-, Metastasen-Klassifikation
TRUS	transrektaler Ultraschall (ungenau Bezeichnung für die transrektale sonographische Untersuchung der Prostata)

3 Einleitung

3.1 Früherkennung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) ist in Deutschland mit 26,1% der häufigste Tumor des Mannes und mit 10,8% die dritthäufigste Krebstodesursache (Robert Koch-Institut, 2013). Das Lebenszeitrisko am PCa zu erkranken, beträgt 13,2%, das Sterberisiko 3,3%. Die Zahl der jährlich in Deutschland entdeckten Neuerkrankungen erhöhte sich zwischen 1987 und 2010 von 17.000 auf etwa 65.800. Betrug die 5-Jahres-Überlebensrate in den USA in den Jahren 1973-77 noch 70%, so lag sie zwischen 1988-89 bei 94% (Jemal et al., Cancer statistics, 2005). In Deutschland liegt sie aktuell bei 93% (Robert Koch-Institut, 2013). Dies wird auf eine in den letzten Jahrzehnten deutlich zunehmende Früherkennung und der Annahme einer damit einhergehenden höheren Heilungsrate zurückgeführt (Welch und Albertsen, J Natl Cancer Inst 2009).

Es gilt jedoch inzwischen als gesichert, dass im Rahmen der Früherkennung vermehrt Niedrig-Risiko-Karzinome der Prostata mit sehr geringer Wachstumstendenz festgestellt werden ("Überdiagnose") und dass diese häufig keiner möglichst frühen radikalen Therapie bedürfen ("Übertherapie") (Welch und Black, J Natl Cancer Inst 2010). Dies hat zu erheblicher Kritik an den Früherkennungsuntersuchungen des PCa geführt (Robra et al. (in: Klauber/Geraedts/Friedrich/Wasem (Hrsg.): Krankenhaus-Report 2013).

Stattdessen muss es das Ziel sein, die Tumoren rechtzeitig zu diagnostizieren, die durch eine radikale Behandlung geheilt werden können. Diese Problematik hat zu einer verbesserten PCa-Diagnostik einerseits (MRT, Biopsieverfahren) und zu abwartenden Therapieoptionen nach Diagnose andererseits (Aktive Überwachung) geführt (Weißbach und Altwein, Dtsch Arztebl Int 2009; Studer und. Albertsen, Eur Urol 2013; Graefen et al., Bundesgesundheitsbl 2014).

Früherkennungsuntersuchungen sind die digitale rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und der transrektale Ultraschall der Prostata (TRUS).

Das PSA hat eine diagnostische Bedeutung, ermöglicht eine prognostische Beurteilung des noch unbehandelten Patienten und wird zur Verlaufsbeurteilung nach Therapie herangezogen (Stephan et al., Biochim Biophys Acta. 2014; Interdisziplinäre S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2014).

Durch den TRUS werden die Kontur der Prostata in dem für die Karzinomentstehung wichtigen dorsalen Anteil, die Abgrenzung zu Nachbarstrukturen und die genaue Volumenbestimmung möglich. Die Sensitivität und die Spezifität des TRUS sind mit 17-57% bzw. 40-63% niedrig, da die karzinomtypischen echoarmen Areale auch durch entzündliche Prozesse, Atrophien oder auch benignes hyperplastisches Gewebe bedingt sein können. Bis zu einem Drittel der Karzinome lassen sich im TRUS nicht vom benignen Gewebe unterscheiden (Walz et al, Urologe A 2013). Trotz dieser Limitationen stellt der TRUS bisher den Goldstandard für die bildgesteuerte Prostatabiopsie dar.

3.2 Prostatastanziopsie

Die TRUS-gesteuerte randomisierte transrektale Biopsie ist die von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlene Maßnahme, um erhöhte PSA-Werte und/oder verdächtiger Tastbefunde abzuklären. Als Indikation für die Prostatabiopsie gilt mindestens eines der folgenden Kriterien: eine kontrollierte PSA-Erhöhung von > 4 ng/ml, ein karzinomverdächtiges Areal im TRUS und/oder eine karzinomverdächtige Tastbefund bei der DRU. Es wird empfohlen, die Biopsie TRUS-gestützt durchzuführen und mindestens 10 Stanzzyylinder aus beiden Seitenlappen der Prostata in systematischer Weise zu entnehmen (Interdisziplinäre S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2014).

Die Prostatabiopsie gehört zu den häufigsten Interventionen in der urologischen Onkologie (Nam et al. J Urol 2010). Innerhalb der Prostata existieren häufig multiple PCa-Herde verschiedener Differenzierungsgrade nebeneinander, welche durch den Gleason-Score beschrieben und addiert werden. Der erste Gleason-Wert entspricht dem quantitativ vorherrschenden Wachstumsmuster. Während ein Gleason-Score von 3+3 einem wenig aggressiven PCa entspricht, besteht ab einem Score von 3+4 aufwärts eine Behandlungsbedürftigkeit, sofern dies in mehreren Biopsiezylindern nachgewiesen wird (Epstein et al., Am J Surg Pathol 2005). Die Bemühungen um eine Vereinfachung dieser Zuordnung wurden durch ISUP 2014 erfolgreich abgeschlossen, so dass jetzt lediglich 5 Malignitätsgrade unterschieden werden (Epstein et al. Am J Surg Pathol 2015), vgl. Tab. 1.

Tabelle 1: Wachstumsmuster, Gleason-Score, Einstufung des Malignitätsgrades und biochemisches Rezidiv (BCR) nach RP bei einer mittleren Beobachtungszeit von 3 Jahren

Wachstumsmuster	Gleason-Score	Malignitätsgrad	BCR (%)
3 + 3	6	1	4
3 + 4	7 a	2	12
4 + 3	7 b	3	37
4 + 4	8	4	52
4 + 5; 5 + 4, 5+5	9-10	5	74

In der T1c -Kategorie werden in der Mehrzahl nichtbehandlungspflichtige Tumoren entdeckt. 70-90% der meist ambulant durchgeführten Prostatabiopsien ergeben keinen Tumor oder einen nicht behandlungspflichtigen Tumor. Die Überdiagnose führt häufig zu einer Übertherapie mit den bekannten möglichen Folgen wie Impotenz und Inkontinenz (Ukimura et al. Eur Urol 2013). Aus verschiedenen Gründen bleiben aber 20-40% der aggressiven behandlungspflichtigen Karzinome durch die TRUS-gesteuerte Biopsie unentdeckt (Bokhorst et al, BJUI 2012, Washington et al. BJU Int 2012).

Die Biopsie ist außerdem nicht frei von Nebenwirkungen, wie z. B. Infektion, Nervenläsion und Blutung (Johnson JR et al. Open Forum Infect Dis. 2015, Loeb et al., J Urol 2011). Gravierend ist die zunehmende Infektionsrate durch gramnegative Erreger

mit Resistenz gegenüber den bisher erfolgreich eingesetzten Antibiotika (Wagenlehner et al., Eur Urol 2013).

3.3 MRT in der Diagnostik des PCa

Das MRT wurde in den letzten zwei Jahrzehnten zunehmend zur Detektion des PCa eingesetzt. Eine Vielzahl von Studien begründet den Stellenwert der MRT unter Verwendung verschiedener Techniken, zunächst bei der Indikation vormals Biopsie-negativer Patienten mit steigendem PSA (Beyersdorff et al., Radiology 2002; Beyersdorff et al., Am J Roentgenol. 2005).

Das multiparametrische MRT (mpMRT) verwendet die T2-gewichtete morphologische Bildgebung in Verbindung mit diffusionsgewichteter, kontrastmittelgestützter und MR-spektroskopischer Bildgebung (Franiel et al., Eur Radiol 2011; Durmus et al., Aktuell Urol. 2014). Die mpMRT-Diagnostik des PCa führt im Vergleich mit DRU und TRUS zu einer besseren Detektion behandlungsbedürftiger Tumoren (Moore et al. Eur Urol 2013; Haider et al., Cancer Care Ontario Guideline 2015; Yoo et al., Korean J Urol 2015; Bjurlin et al., J Urol. 2014; Fütterer et al., Eur Urol. 2015 in press; Okoro et al. J Endourol 2015).

Tabelle 2: MRT Untersuchungsprotokoll – Sequenzparameter

Sequenz	TR (ms)	TE (ms)	FoV (mm)	Matrix	Voxel-Größe (mm)	Schichtdicke (mm)	Hinweis
T2-TSE axial	4000	116	180	384	0,47 x 0,47 x 3	3	
T2-TSE koronar oder sagittal	4000	112	200	320	0,63 x 0,63 x 3	3	
Spin-Echo EPI-DWI	4100	56	230	160	1,44 x 1,44 x 3	3	gemessene b-Werte: 0/50/400/800 sec/mm ² zudem berechneter b-Wert b=1400 sec/mm ²
DCE (TWIST)	4.83	1.87	260	192	1,35 x 1,35 x 3	3	zeitliche Auflösung: 4,5 sec
T1-TSE axial	3500	11	320	512	0,63 x 0,63 x 5	5	

Die Daten der mpMRT können in Echtzeit zur direkten MRT-Biopsie angewendet werden, meist jedoch werden sie sekundär mit dem TRUS verschmolzen und dann zur

gezielten Prostatabiopsie verwendet (MRT/US-Fusionsbiopsie). Bildmorphologische Darstellungen suspekter Bezirke der Prostata aus der mpMRT können auch vom Untersucher gespeichert und dem Behandler zur Verfügung gestellt werden, der wiederum anhand dieser Bilder während der Biopsie die angegebenen Bezirke punktiert (kognitive Fusionsbiopsie).

Die Befundung des mpMRT erfolgt nach dem Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS) Klassifikation entsprechend der Leitlinien der „European Society of Urogenital Radiology“ (Barentsz et al., ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012; American College of Radiology. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. from <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/>). Man kann davon ausgehen, dass bis zu 50% der unter Tumerverdacht angefertigten MRT's zu einer Biopsie führen (Schoots et al., Eur Urol 2014). So konnte gezeigt werden, dass bei fehlendem Tumornachweis im mpMRT selten ein klinisch signifikantes PCa vorliegt (Thompson et al., J Urol 2014; Numao et al., J Urol 2013; Siddiqui et al, JAMA 2015; Haffner et al., BJU Int 2011;108(8 B):E171-E8; Pokorny et al., Eur Urol 2014; Wysock et al., Eur Urol 2014; Peltier et al., Biomed Res Int 2015; Park et al., Am J Roentgenol 2011; Belas et al., Prog Urol 2012; Mozer et al., BJU Int. In press).

Der Anteil beträgt bei Radtke et al 12,8%, wobei dieser Anteil höher als in anderen Studien lag, da als Vergleich zur mpMRT-Fusionsbiopsie eine Template-gesteuerte, transperineale Saturationsbiopsie durchgeführt wurde, deren Detektionsrate höher als bei einer transrektalen 10- bzw. 12-fach Biopsie liegt (Radtke et al., J Urol 2015). Übersichtsarbeiten fanden eine Rate von bis zu 12% übersehener signifikanter PCa bei negativem mpMRT (de Rooij et al., Am J Roentgenol 2014; Rouse et al., Urol Int 2011; Watanabe et al., J Magn Reson Imaging 2012).

In einer Biopsie-Studie wurden Sättigungsbiopsien (Biopsiezahl >20) bei mpMRT-negativen Patienten durchgeführt: entweder wurden keine Karzinome gefunden oder ausschließlich klinisch nichtsignifikante Gleason 3+3-Tumoren (Schoots et al, Eur Urol 2014; Futterer et al, Eur Urol 2015 in press). In einer daraufhin durchgeführten „true“ mpMRT-Screening-Studie konnten die Zahl der Prostatabiopsien um 67% reduziert werden, das heißt, bei negativem MRT-Befund wurde nicht biopsiert (Bergdahl A. Grenabo et al, Eur Urol Suppl. 14 (2): e760. 2015).

Die mpMRT-gestützte gezielte primäre Biopsie der Prostata verbessert gegenüber der TRUS-systematischen Biopsie nicht grundsätzlich die allgemeine Detektionsrate, sondern die der klinisch signifikanten Karzinome. Eine kürzlich durchgeführte deutsche Studie über die Fusion von MRT und TRUS zur gezielten Biopsie suspekter Prostataherde nach negativer Vorbiopsie zeigt eine Karzinom-Detektionsrate von 19% im Vergleich zur systematischen Prostata-Re-Biopsie mit 37,5% (Brock et al, Dtsch Arztebl Int 2015). Der Anteil des klinisch signifikanten PCa (nach Epstein et al. 1994) war jedoch bei der gezielten MRT-Fusions-Biopsie mit 84,4% deutlich höher als bei der systematischen Biopsie mit 65,1%. Von 24 Patienten mit fehlender Läsion im MRT hatten nur drei ein klinisch signifikantes Karzinom in der systematischen Kontrollbiopsie.

Bei hypothetischem Verzicht auf eine Prostatabiopsie bei Patienten mit negativem mpMRT wäre nur in 12,5% der Fälle ein klinisch signifikantes Karzinom übersehen worden im Gegensatz zu 19,3% übersehener signifikanter Karzinome bei alleiniger TRUS-gesteuerter Biopsie.

Somit entdeckt die systematische Biopsie in Übereinstimmung mit weiterer Literatur zwar zahlenmäßig mehr Tumoren, diese sind aber zu einem großen Anteil nicht behandlungsbedürftig (Omer et al., Diagn Interv Radiol 2015; Haffner et al., BJU Int. 2011; Delongchamps et al., J Urol 2013; Komai et al., J Urol 2013; Wysock et al., Eur Urol 2014; Abd-Alazeez et al., Prostate Cancer and Prostatic Dis 2014; Mozer et al., BJU Int 2015; Pokorny et al., Eur Urol 2014; Zhang et al., Molecular medicine reports 2014).

Die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie optimiert die Detektionsrate des PCa nach negativer Vor-Biopsie und sollte im Rahmen der Sekundärbiopsie eingesetzt werden (Hoeks et al., Eur Urol 2012; Vourganti et al., J Urol 2012; Cornelis et al., Radiology 2013; Costa et al., Magn Reson Imaging 2013; Pepe et al., Anticancer Res 2013; Abd-Alazeez et al., Urol Oncol 2014; Sonn et al., Eur Urol 2014; Pinto et al., J Urol. 2011; Zhang et al., Acad Radiol 2014; Lee et al., J Endourol 2012; Roethke et al., World J Urol 2012).

Man darf demnach davon ausgehen, dass ein MRT generell die Entdeckung behandlungsbedürftiger Karzinome der Prostata verbessert.

In dem systematischen Review von Moore et al. konnten folgende Vorteile einer MRT-gestützten Biopsie der Prostata postuliert werden: Insgesamt müssen weniger Männer biopsiert werden. Eine höhere Anzahl klinisch signifikanter und damit behandlungswürdiger Karzinome werden entdeckt; seltener nicht behandlungsbedürftige.

Die deutsche interdisziplinäre S3-Leitlinie zum PCa empfiehlt das mpMRT in ihrer 2011 erfolgten Überarbeitung lediglich als Sekundärdiagnostik nach negativer Prostatabiopsie (Interdisziplinäre S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2014). Aktuelle Arbeiten und die kanadische Leitlinie aus Ontario geben folgende Empfehlungen ab:

- Die mpMRT-gestützte gezielte Biopsie der Prostata sollte (noch) nicht anstelle, sondern in Verbindung mit der TRUS-systematischen Biopsie in der primären Prostatabiopsie eingesetzt werden (Haider et al., Cancer Care Ontario Guideline 2015; Yoo et al., Korean J Urol 2015).
- Die mpMRT-gestützte gezielte Biopsie sollte auch in der Wiederholungs-Prostatabiopsie nach bereits erfolgter negativer Biopsie derzeit (noch) zusammen mit einer systematischen Biopsie eingesetzt werden (Salami et al., BJU Int. 2015).

Das MRT soll außerdem zur Verlaufskontrolle von AS-Patienten eingesetzt werden, um die Rate der Kontrollbiopsien zu senken (NICE 2014, Okoro et al. J Endourol 2015, Abdi et al., Urology 2015). Damit gewinnt die Aktive Überwachung für die Betroffenen an Attraktivität. Möglicherweise kann auch die Kontrolle fokaler Therapie verbessert werden.

Unser geplantes Projekt prüft diese Hypothesen nicht.

4 MRT Technik

Das mpMRT ist ein Verfahren der Bildgebung, welches nach bisherigen Ergebnissen signifikante Tumoren (Gleason > 3+3) genauer nachweist (Siddiqui MM et al., Eur Urol 2013). Die mpMRT-Untersuchung wird im Rahmen der Studie ausschließlich an 3-Tesla-Geräten mit einer Oberflächenspule (keine Endorektalspule) vorgenommen. Diese Einschränkung beinhaltet keine Wertung und basiert allein auf dem Fakt, dass in der Radiologie der Charité ausschließlich diese Geräte verwendet werden. Prinzipiell wäre eine Untersuchung auch an modernen 1.5-Tesla-Geräten möglich. Die mpMRT-Untersuchung beinhaltet folgende Sequenzen entsprechend PI-RADS Version 2.0: transversale T1-Wichtung des gesamten Beckens, hochauflösende transversale und koronare (ggf. sagittale) T2-Wichtung der Prostata, außerdem eine Diffusionsgewichtete (DWI) Sequenz und eine dynamische Kontrastmittel-verstärkte (DCE) Sequenz (hoch orts- und zeitaufgelöste 3-dimensionale Gradienten-Echo-Sequenz). Entsprechende Sequenzparameter-Details sind im Anhang unter Punkt 14 aufgeführt.

Die gewonnenen Bildbefunde können auf verschiedene Art und Weise in den transrektalen oder perinealen Biopsievorgang übernommen werden:

- kognitive Fusion
- computergestützte Biopsie
- MRT-gesteuerte Biopsie

Eine enge Kooperation zwischen Radiologen (Bildgebung) und Urologen (Biopsie) wird vorausgesetzt. Die qualitativ hochwertigen MRT-Aufnahmen werden dabei nach PIRADS – Kriterien (Update 2.0) semiquantitativ bewertet (Röthke M et al. RöFo 2013, Barentsz JO et al. Eur Radiol 2012, Dickinson et al. J Magn Resn Imaging 2012, Baur et al. Investigative Radiology 2014).

Das Ziel einer MRT- Untersuchung als Baseline-Maßnahme ist die bessere Detektion signifikanter Tumoren. Die Biopsie- Indikation muss bei unauffälligem Bildbefund relativiert werden. Wir nehmen an, dass mehr als die Hälfte der Biopsien vermieden werden können (Grenabo Bergdahl et al. Eur Urol 2015). Außerdem lassen sich die Lokalisation und die Lagebeziehung zu benachbarten Organen feststellen.

Zum Nachweis von Lymphknoten- und Knochenmetastasen wird eine transversale T1-gewichtete TSE Sequenz des gesamten Beckens unter Hinzuziehung der für die Beurteilung der Prostata angefertigten diffusionsgewichteten Sequenz angewendet (Zeitaufwand unter 3 Minuten).

Vor diesem Hintergrund plant ein Initiativ-Kreis Berliner Urologen (bestehend aus niedergelassenen Ärzten und Klinikleitern) in Kooperation mit dem Institut für Radiologische Diagnostik an der Charité Berlin (Direktor Prof. Hamm) bei Patienten mit PCa-Verdacht eine Studie unter Einsatz des multiparametrischen MRT (mpMRT).

5 Konzeption des Studiendesigns

5.1 Studienziele

Die Studie soll folgende Fragestellungen untersuchen und mittels der erhobenen Daten belegen:

Primär:

1. Es wird die Zahl der durch Einsatz des mpMRT vermiedenen Prostatabiopsien ermittelt.
2. Die Detektionsrate von klinisch insignifikanten Karzinomen (Gleason 6) bei positivem mpMRT-Befund wird eruiert.
3. Es wird die Rate der übersehenen klinisch signifikanten Karzinome bei negativem mpMRT-Befund ermittelt.

Sekundär:

1. Bestimmung der Detektionsrate klinisch signifikanter Karzinome mit Hilfe der kognitiven Fusionsbiopsie im Vergleich zu anderen Formen der Fusionsbiopsie.
2. Komplikationsraten der verschiedenen Formen der Fusionsbiopsie.
3. Korrelation von histologischen Befunden der Biopsie bzw. der Ektomiepräparate nach radikaler Prostatektomie mit dem mpMRT-Ergebnis.
4. Es wird die Zahl der durch die Verwendung des Rotterdam Risk- Calculators 3 möglicherweise vermeidbaren primären mpMRT Untersuchungen ermittelt.
5. Es wird geprüft, ob und inwieweit eine psychosoziale Belastung vor der mpMTR-Untersuchung und nach histologischer Diagnose eines PCa besteht.

5.2 Studiendesign

5.2.1 Bildgebung

Nach sorgfältiger, leitlinienkonformer Indikationsstellung zur Prostatabiopsie wird der Patient vom niedergelassenen Urologen in die Studie eingeschlossen und zunächst zum mpMRT überwiesen. Alle Patienten werden retrospektiv mit ihren positiven und negativen histologischen Biopsiefunden mit den Ergebnissen des Rotterdam-Risk-Calculators 3 verglichen.

Nach standardisierter mpMRT-Bildgebung und –Beurteilung gibt es zwei Befundkonstellationen hinsichtlich des weiteren Vorgehens:

Studienarm A:**Kein Tumornachweis im mpMRT (PI-RADS 1-2):**

Auf die Biopsie wird verzichtet; es wird lediglich der weitere Verlauf dieser Patienten dokumentiert (DRU, TRUS und PSA). Sollte sich eine Indikation zur Biopsie entwickeln (z. B. hohe PSA-Werte, niedriges f-PSA%, hohe PSA-Dichte oder kurze PSA-Verdopplungszeit), so entscheidet der zuständige Urologe über die Indikation zur erneuten Biopsie. Diese wird - mit oder ohne erneutem mpMRT - vorgenommen und der histologische Biopsiefund wird dokumentiert.

Studienarm B:**Tumorverdacht im mpMRT (PI-RADS \geq 3)**

Bei Hinweis auf einen Tumor wird der Patient vom Urologen in Kenntnis des ausführlichen MRT-Befundes (einschließlich grafischer Darstellung der suspekten Herde) unter Dokumentation der jeweiligen Fusionsart biopsiert. Die Biopsie wird nach der S3- Leitlinie vorgenommen (mindestens 10 Biopsien) unter besonderer Berücksichtigung (zusätzliche Biopsie) der MRT-suspekten Areale. Alle Formen der Fusion sind dabei möglich.

Findet sich in dieser Biopsie bei Verwendung einer rein kognitiven Form kein Karzinom, wird für PI-RADS 4 und 5 eine weitere Biopsie mit digitaler Fusionstechnik empfohlen. Sie ist nicht mehr Inhalt des Studienprotokolls. Die Ergebnisse werden aber am Ende der Studie stratifiziert ausgewertet. Dadurch kann die Treffsicherheit der rein kognitiven Fusionsbiopsie im Vergleich zu digitalen Formen der Fusionsbiopsie später überprüft werden.

Die Histologie des Biopsie-Befundes wird dokumentiert, indem die positiven und negativen Befunde in die PI-RADS-Topographie übertragen werden. Wird später eine Radikal-OP der Prostata angeschlossen, so werden Tumorgrading und Tumorlokalisation auf gleiche Weise dokumentiert.

Die Auswertung der Biopsie-Gruppe hat das Ziel, Befunde der Bildgebung und der Pathologie zu vergleichen. Mit der Auswertung ist die Studie abgeschlossen.

Alle Patienten werden retrospektiv mit ihren positiven und negativen histologischen Biopsiefunden den Ergebnissen des Rotterdam- Risikokalkulators 3 (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators>) zugeordnet. Aus dieser Stratifikation kann abgeleitet werden, wann nach den Ergebnissen der Risikokalkulation ein mpMRT notwendig wird (Alberts et al. Eur. Urol. 2015).

5.2.2 Psychosoziale Belastung

Männer, bei denen ein PCa-Verdacht geäußert wird, erliegen möglicherweise einer Belastung, die sich auf praktische, familiäre, emotionale und körperliche Probleme sowie auf spirituelle/religiöse Belange erstreckt. In dieser Situation sind sie sehr auf eine gute Kommunikation mit ihren Urologen angewiesen. In einem noch stärkeren Maße gilt das für die Patienten, bei denen sich der Verdacht bestätigt, die also mit der Diagnose eines PCa belastet sind. In dem vorgesehenen Setting „Diagnose-

Verdacht/Diagnose bestätigt“ wurde der Umfang der psychosozialen Belastung noch

nicht erhoben.

Ebenso wenig ist die Zufriedenheit der Betroffenen mit dem Kommunikationsverhalten der Urologen bekannt. Demgegenüber sind die psychischen Belastungen von radikal prostatektomierten Patienten während des stationären Aufenthaltes und danach (Mehnert et al., aus einer Nachsorge-Ambulanz (Mehnert, A. et al., Eur J Cancer Care 2010) und zu Beginn einer Rehabilitation (Mehnert et al., Onkologie 2007) bekannt. Hierzu wird als Screening-Instrument das Distress-Thermometer eingesetzt, das die Belastung von 0 (gar nicht belastet) bis 10 (extrem belastet), auf einer Analogskala erfasst.

6 Patienten und teilnehmende Ärzte

6.1 Durchführung der Untersuchung

Für Berlin wird mit einer jährlichen Inzidenz des PCa von $n = 2.500$ gerechnet. Es ist eine Kooperation zwischen einem Initiativ-Kreis Berliner Urologen (bestehend aus Niedergelassenen und Klinikleitern) und dem Institut für Radiologische Diagnostik an der Charité Berlin vorhanden. Der Verbund niedergelassener Urologen umfasst ca. 80-100 Kolleg(inn)en. Unter Nutzung der vorhandenen MRT-Kapazitäten an drei Standorten können monatlich bis zu 50 Patienten indikationsgerecht auf Zuweisung der Urologen untersucht werden.

Es wird erwartet, dass jeder teilnehmende Arzt im Durchschnitt zehn Patienten aufnimmt.

Ein-/Ausschlusskriterien:

- männlicher Patient ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre
- suspekter PSA-Verlauf oder suspekter digital rektaler Tastbefund (DRU)
- Tumorkategorie: T1c (weder tastbar noch im bildgebenden Verfahren sichtbar) oder T2 (begrenzt auf Prostata)
- kein klinischer Anhalt für Metastasen
- keine vorherige Biopsie der Prostata
- Patient ist für die MRT- Untersuchung geeignet (Keine Schrittmacher, implantierte Insulin- oder Schmerzpumpen, Gefäßclips aus Metall, Neurostimulatoren, ältere Mittelohr- oder Cochlea-Implantate, magnetisch haftende Zahnimplantate)
- keine Teilnahme an anderen interventionellen Studien

Der Patient erklärt mit seiner Unterschrift in der Einwilligungserklärung zum Datenschutz sein Einverständnis zur Weitergabe seiner pseudonymisierten klinischen Daten. Ohne diese schriftliche Einwilligungserklärung dürfen keine klinischen Daten (Dokumentationen) vom behandelnden Arzt an Dritte weitergegeben werden.

6.2 Begründung und Berechnung der Fallzahl

Die Fallzahlabstschätzung basiert auf den in 5.1. definierten primären Studienzielen.

- Es wird die Zahl der durch Einsatz des mpMRT vermiedenen Prostatabiopsien ermittelt.
- Die Detektionsrate von klinisch nichtsignifikanten Karzinomen (Gleason 6) bei positivem mpMRT-Befund wird eruiert.
- Es wird die Rate der übersehenen klinisch signifikanten Karzinome bei negativem mpMRT- Befund bestimmt.

Die drei primären Zielgrößen sind als Anzahlen bzw. Raten definiert. Die in der Studie beobachteten Raten werden als Schätzungen für die Grundgesamtheit angesehen, um das Ergebnis zu verallgemeinern. Die Fallzahlberechnung basiert daher darauf, eine genügende Präzision in die Schätzungen dieser Raten für alle Zielgrößen zu erhalten.

Tabelle 1 zeigt die Präzision für verschiedene Stichprobenumfänge auf, die für eine Rate erwartet werden kann. Der hier dargestellte Stichprobenumfang gibt den Umfang für die Netto-Stichprobe an, d.h. für Anzahl auswertbarer Patienten an.

600 Patienten sollen in die Studie einbezogen werden, so dass bei einer Drop-Out Rate von 20% die für 480 auswertbare Patienten angegebene Präzision bei unterschiedlichen Raten gilt. Die Genauigkeit der Schätzer können dann mit maximal +/- 4.5% angegeben werden.

Bei einer höheren Drop-Out Rate von bis zu 40% ist die Präzision der Schätzer noch mit max. +/- 5% als gut anzusehen.

Tabelle 3: Stichprobenumfang und Präzision für eine kategoriale Variable

Anzahl auswertbarer Patienten	Erwartetes 95% Konfidenzintervall für eine beobachtete Rate					
	5%/95%	10%/90%	20%/80%	30%/70%	40%/60%	50%
480	+/- 1,9%	+/- 2,7%	+/- 3,6%	+/- 4,1%	+/- 4,4%	+/- 4,5%
420	+/- 2,1%	+/- 2,9%	+/- 3,8%	+/- 4,4%	+/- 4,7%	+/- 4,8%
390	+/- 2,2%	+/- 3,0%	+/- 4,0%	+/- 4,5%	+/- 4,9%	+/- 5,0%
360	+/- 2,3%	+/- 3,1%	+/- 4,1%	+/- 4,7%	+/- 5,1%	+/- 5,2%
300	+/- 2,5%	+/- 3,4%	+/- 4,5%	+/- 5,2%	+/- 5,5%	+/- 5,7%

7 Studienablauf

Zwei wissenschaftliche Studienleiter (Priv. Doz. Dr. König, Urologe und Prof. Dr. Hamm, Radiologe) sind für dieses interdisziplinäre Projekt verantwortlich. Außerdem wird die Studie getragen von einem Initiativkreis Berliner Urologen, der aus Klinikleitern und niedergelassenen Ärzten besteht.

Alle administrativen Aufgaben und die Studiendurchführung werden der SMG Forschungsgesellschaft mbH übertragen. Für die administrativen Aufgaben werden darüber hinaus für die Laufzeit der Studie zwei wissenschaftliche Hilfskräfte eingestellt. Mit der statistischen Auswertung wird ein erfahrener Biometriker beauftragt.

Die Studienleiter entscheiden in Abstimmung mit dem Initiativkreis gemeinsam die Nutzung und Verbreitung der wissenschaftlichen Daten.

7.1 Zeitlicher Ablauf und Milestones

Die Studie soll, unter Berücksichtigung der vorbereitenden Arbeiten und anschließenden Auswertung und Berichterstellung, über einen Zeitraum von insgesamt fünf Jahren durchgeführt werden.

- Start der Patientenaufnahme: geplant für Juni 2016
- Letzte Aufnahme von Patienten muss spätestens bis zum 30.06.2017 erfolgen
- Ende der Dokumentation: 30.06.2020
- Beobachtungsdauer pro Patient ohne Karzinomnachweis im MRT drei Jahre

7.2 Chronologischer organisatorischer Ablauf

- Aushändigung der Studienunterlagen durch das Studienbüro
- Unterzeichnung des Vertrages und Sendung an das Studienbüro
- Aufnahme von Patienten mit Verdacht auf ein behandlungsbedürftiges Prostatakarzinom (PCa)
- Aufklärung und Aushändigung der Patienteninformation durch den behandelnden Arzt, Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Patienten
- Ausfüllen der Baseline-Dokumentation
- Verlaufsdokumentation: halbjährlicher Folgedokumentationsfragebogen (insgesamt 5x)
- ggf. Dokumentation Abbruchbogen
- ggf. Dokumentation Unerwünschter Ereignisse

- Patientenfragebogen
- Honorierung der erfolgten MRT-Untersuchung durch das Studienbüro
- Parallel zum Eingang der Dokumentation: Abgleich mit „Source Data Verification“ (SDV) (siehe Abschnitt 9.2)
- Datenerfassung und statistische Analyse, Zwischenauswertung nach zwei Jahren, Anfertigung des statistischen Ergebnisberichtes nach Studienabschluss
- Veröffentlichung der Ergebnisse
- Projektabschluss

8 Untersuchungen und Dokumentation

8.1 Durchzuführende Untersuchungen und Dokumentation (Übersicht)

Grundsätzlich sind, mit Ausnahme des mpMRT, alle vorgesehenen Untersuchungen nur dann zu dokumentieren, wenn sie im Rahmen der praxisüblichen Diagnostik und Therapie erhoben wurden.

Es sind am oder mit dem Patienten keinerlei Maßnahmen zu ergreifen, die über das normale Maß der üblichen ärztlichen Routine hinausgehen.

Sollten in den Dokumentationsbögen vorgesehene Fragen nicht ohne weiteres beantwortet werden können, so sind diese Fragen mit dem Kürzel „k.A.“ (keine Angabe) zu versehen.

Tabellarische Darstellung der ärztlichen Dokumentationsparameter und Erhebungszeitpunkte:

Dokumentationsübersicht PROKOMB									Zuordnung Item zu Studienziel							
Nr.	Frage	ED	F01	F02	F03	F04	F05	Abbruch	P1	P2	P3	S1	S2	S3	S4	S5
01	Alter des Patienten	•							-	-	-	-	-	-	-	-
02	Patient erfüllt Einschlusskriterien	•							-	-	-	-	-	-	-	-
03	Dem Patienten wurde die „Patient Dokumentation“ ausgehändigt.	•	•	•	•	•	•		-	-	-	-	-	-	-	-
04	PSA in ng/ml	•	•	•	•	•	•	•	x	x	x					
05	DRU (digitale rektale Unters.)	•	•	•	•	•	•	•	x	x						
06	TRUS	•							x							
07	TRUS- suspekt		•	•	•	•	•	•	x							
08	Prostatavolumen in ml	•														x
09	Rotterdam Risk Calculator Ergebnis in %	•														x
Ergebnis PI-RADS MRT		•							-	-	-	-	-	-	-	-
10	Tumornachweis des Patienten								x	x	x		x	x	x	
10.1	genauer Wert für PI-RADS > 2								x	x	x		x	x	x	
11	Anzahl der suspekten Herde								x	x	x		x	x	x	
12	Ort der Tumor-suspekten Herde								x	x	x	x	x	x	x	
13	Zuordnung zum Studienarm	•							-	-	-	-	-	-	-	-
14	Biopsie durchgeführt		•	•	•	•	•	•	x	x	x	x	x	x		x
15	Fusionsbiopsie durchgeführt		•	•	•	•	•	•	x	x	x	x	x	x		x
16	Art der Fusionsbiopsie		•	•	•	•	•	•								
16.1	welche		•	•	•	•	•	•	x	x	x	x	x	x		x
17	Anzahl der Stenzen gesamt		•	•	•	•	•	•	x	x	x	x	x	x		x
17.1	Wenn andere, Anzahl		•	•	•	•	•	•	x	x	x	x	x	x		x
18	Anzahl der positiven Stenzen		•	•	•	•	•	•	x	x	x		x	x		x
19	Biopsiequotient		•	•	•	•	•	•	x	x	x		x	x		x
20	Gleasonscore-Summe		•	•	•	•	•	•		x	x	x	x	x		x
21	Primär		•	•	•	•	•	•		x	x		x	x		x
22	Sekundär		•	•	•	•	•	•		x	x		x	x		x
23	Tertiär		•	•	•	•	•	•		x	x		x	x		x
24	Karzinomtyp		•	•	•	•	•	•		x			x	x		x
24.1	wenn Anderer, welcher									x			x	x		x
25	1.Gleasonscore (je pos. Stanze)		•	•	•	•	•	•					x	x		x
25.1	Anteil in %		•	•	•	•	•	•					x	x		x
26	2.Gleasonscore (je pos. Stanze)		•	•	•	•	•	•					x	x		x
26.1	Anteil in %		•	•	•	•	•	•					x	x		x
27	Ektomiepräparat		•	•	•	•	•	•						x		
28	Unerwünschtes Ereignis		•	•	•	•	•	•					x			x
29	Schweregrad		•	•	•	•	•	•					x			x
30	Zusammenhang mit dem mpMRT		•	•	•	•	•	•					x			x
31	Zusammenhang mit den Biopsien		•	•	•	•	•	•					x			x
32	Maßnahmen												x			x
33	Maßnahmen, welche		•	•	•	•	•	•					x			x
34	Behandlungsart		•	•	•	•	•	•					x			x
35	Schwerwiegend		•	•	•	•	•	•					x			x
36	Ausgang UE		•	•	•	•	•	•					x			x

8.2 Dokumentationsregeln

- Es sind nur Patienten mit Verdacht auf ein behandlungsbedürftiges PCa in die Studie aufzunehmen.
- Der Patient ist über die Teilnahme an der Studie aufzuklären, da – seine Einwilligung vorausgesetzt – seine klinischen Daten pseudonymisiert an Dritte weitergegeben, eingesehen und EDV-technisch verarbeitet werden. Die entsprechende Einwilligungserklärung muss den vollen Namen des Patienten enthalten und ist vom Patienten eigenhändig zu unterschreiben. Das Original der Einwilligungserklärung verbleibt in der Patientenakte, die Durchschrift erhält der Patient.

Wichtig: Der teilnehmende Arzt bestätigt im Dokumentationsbogen mit der Angabe des Datums der Einwilligungserklärung und seiner abschließenden Unterschrift, dass die vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung vorhanden ist. Falls ein Patient die Einwilligung zum Datenschutz ablehnt, dürfen bereits dokumentierte Krankheitsdaten vom teilnehmenden Arzt nicht weitergegeben werden. Versehentlich eingereichte Dokumentationen, bei denen die unterschriebene Einwilligungserklärung nicht bestätigt ist, werden an den Arzt zurückgesandt.

- Jedem Studienordner ist eine Patienten-Identifikationsliste beigelegt. Der teilnehmende Arzt trägt hier die wichtigsten Merkmale zur Identität jedes einzelnen in die Studie aufgenommenen Patienten ein, um auch später eine (praxisinterne) Zuordnung der pseudonymisiert erhobenen Daten zum jeweiligen Patienten zu gewährleisten. Zudem dient diese Identifikationsliste der Zuordnung der Patienten bei eventuell anfallenden Rückfragen.
- Für die Dokumentation der Patientendaten werden nummerierte Fragebögen verwendet, wobei jedem Patienten eine eindeutige Studiennummer zugewiesen wird.
- Die Fragebögen sind mit blauem oder schwarzem Kugelschreiber gut lesbar auszufüllen. Korrekturen werden mit Kürzel und Datum abgezeichnet. Es sollen keine Löschungen (z. B. „Tipp-Ex“) oder Radierungen vorgenommen werden.
- Um eine möglichst hohe Zahl von auswertbaren Verlaufsdocumentationen zu erzielen, sind die Dokumentationsbögen immer vollständig auszufüllen
- Sofern unerwünschte Ereignisse oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, soll der beiliegende Meldebogen vollständig ausgefüllt und an das Studienbüro gesendet werden.

8.3 Untersuchungen und Dokumentationen im Einzelnen

Die Dokumentation erfolgt mittels standardisierter, nummerierter Patientendokumentationsbögen durch den Arzt und Patienten in schriftlicher Form. Der Patient erhält halbjährlich einen Patientenfragebogen mit ca. 10 DIN A4 Seiten. Der vollständige Satz an Dokumentationsbögen für den Arzt umfasst insgesamt ca. 40 DIN A4 Seiten, zuzüglich Meldebögen für Unerwünschte Ereignisse und enthält folgende Abfragen und Hinweise:

8.3.1 Baseline-Dokumentation

Grundsätzlich soll die Baseline-Dokumentation nur für die Patienten erfolgen, bei denen sich der behandelnde Arzt zuvor auf der Grundlage der bereits erfolgten Indikationsstellung für eine mpMRT Untersuchung entschieden hat.

- 1 Aufklärung des Patienten, dass – sein Einverständnis vorausgesetzt – seine klinischen Daten pseudonymisiert weitergegeben und verarbeitet werden. Danach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zum Datenschutz durch den Patienten. Aufbewahrung der unterschriebenen Erklärung in der Patientenakte.
- 2 Eintragung der Patienten-Merkmale (Name, Geburtsdatum, Studiennummer) in die beigefügte Patienten-Identifikationsliste.
- 3 Auf dem Dokumentationsbogen werden soziodemographische Merkmale sowie Befunde und Laborparameter abgefragt.

8.3.2 Folgedokumentation (halbjährlich)

In der Regel werden bis zum Ende der Beobachtungszeit von drei Jahren alle sechs Monate insbesondere Art und Befunde ggf. weiterer durchgeführter Biopsien, PSA und mögliche Pathologiebefunde erhoben.

8.3.3 Unerwünschte Ereignisse

Grundsätzlich wird der Patient, mit Ausnahme des mpMRT, gemäß der Leitlinie im Rahmen der praxisüblichen Diagnostik und Therapie behandelt. Die Eignung des Patienten für die Untersuchung mit dem mpMRT wird durch den Arzt vor dem Studieneinschluss festgestellt.

Biopsiekomplikationen (Blutung, Infektion, Harnverhalt u.a.) werden nach dem üblichen Stand der Wissenschaft ambulant oder wenn notwendig stationär behandelt. Patienten, die ein übersehenes PCa entwickeln, werden ausgewertet, je nachdem ob sie sich im Arm A oder B befinden. Falls die MRT-Untersuchung abgebrochen werden muss, scheidet der Patient aus der Studie aus.

Im Rahmen der halbjährlichen Folgedokumentation erfolgt eine allgemeine Abfrage, ob im zurückliegenden Zeitraum ein unerwünschtes Ereignis eingetreten ist. Sollte der Arzt diese Frage mit „ja“ beantwortet, wird er darauf hingewiesen, zusätzlich einen Meldebogen auszufüllen und an das Studienbüro zu senden.

8.3.4 Abbruchbogen

Sofern ein Patient innerhalb der Beobachtungszeit von drei Jahren vorfristig aus der Studie ausscheidet, ist vom Arzt ein Abbruchbogen mit dem Grund des Abbruchs auszufüllen.

8.3.5 Patientenfragebogen

Der Patient erhält alle sechs Monate einen Patientenfragebogen (unter Verwendung des Distress-Thermometer), um sein derzeitiges Befinden und die psychische Belastungssituation im Umgang mit der Krebserkrankung zu erfragen.

9 Qualitätssicherung

9.1 Dokumentierte Daten

Ziel der Qualitätssicherung bei den Dokumentationen ist es, die Vollständigkeit und Validität der Daten zu sichern, sowie Mängel frühzeitig zu erkennen und zu beheben. Der gesamte Ablauf der Studie und die übermittelten Dokumentationen werden deshalb kontinuierlich von einem neutralen Auftragsforschungsinstitut überwacht (SMG Forschungsgesellschaft mbH). Jeder Dokumentationsbogen wird in einem ersten Schritt auf Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (auch Verdachtsfälle) sowie die Bestätigung der vorliegenden unterschriebenen Einwilligungserklärung überprüft, ggf. beanstandet.

Alle unbeanstandeten Dokumentationsbögen werden durch geschultes Fachpersonal des Auftragsforschungsinstituts in eine Access-Datenbank eingegeben. Während der Datenerfassung erfolgt die Überprüfung der Daten, im Hinblick auf deren Plausibilität und Konsistenz durch eigens für diesen Zweck erstellte Programmroutinen.

Im Rahmen der programmgestützten Kontrollen auftretende gravierende Implausibilitäten und/oder Inkonsistenzen in den Dokumentationen werden seitens des Auftragsforschungsinstituts dokumentiert. In Absprache mit der Projektleitung wird durch einen Wissenschaftlichen Mitarbeiter im Rahmen des Monitorings beim teilnehmenden Arzt (vgl. Abs. 9.2) nachgefragt und es erfolgt ggf. eine entsprechende Korrektur. Minder gravierende Dokumentationsfehler bei ausgesuchten Items, die durch die Projektleitung definiert werden, werden gemäß schriftlich fixierter Anweisungen während der Dateneingabe korrigiert.

9.2 Datenabgleich und Source Data Verification (SDV)

Zur weiteren Verbesserung der Datenqualität wird durch einen Monitor bei einer nach dem Zufallsprinzip ausgewählten Stichprobe teilnehmender Ärzte ein Originaldatenvergleich (SDV) in der Praxis durchgeführt, unabhängig davon, ob die Dokumentationen einwandfrei oder fehlerhaft waren. Ggf. können auch fehlerhafte Dokumentationen Anlass für einen Monitoringbesuch sein.

Nach telefonischer Ankündigung und Terminvereinbarung wird im Rahmen des Monitorings ein Abgleich der Patienten-Identifikationsliste mit den eingegangenen

Dokumentationsbögen vorgenommen und es werden u.a. folgende Daten überprüft: Datum und Korrektheit der Einwilligungserklärung, Datenabgleich vom Radiologiebefund mit den dokumentierten Daten, Abgleich der dokumentierten Laborwerte und Befundungen mit der Krankenakte.

9.3 Ethikvotum

Vor Beginn der Studie wird bei der für den wissenschaftlichen Leiter zuständigen Ethikkommission ein entsprechendes Ethikvotum eingeholt. Eine entsprechende Kopie wird dem Studienordner beigelegt.

10 Auswertung und Berichterstattung

10.1 Deskriptive statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten aller auswertbaren Patienten erfolgt auf Basis eines statistischen Analyseplans (SAP). Der SAP beschreibt genau die statistische Auswertung der einzelnen Variablen.

Diskrete Variablen werden kategorisiert in Form von Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie den 95% Konfidenzintervallen (95% CI) dargestellt. Kontinuierliche Variablen werden mit Anzahl (n), arithmetischer Mittelwert, Median, Standardabweichung, 1. Und 3. Quartil, Min, Max sowie den 95% CI beschrieben.

Fehlende Daten (missings) werden in den jeweiligen Tabellen ausgewiesen. Daten über unerwünschte Begleiterscheinungen werden in codierter Form und mit den beobachteten Häufigkeiten beschrieben.

10.2 Weitere Statistische Analysen

Weitere statistische Auswertungen zur Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Befunde sowie zum Vergleich der eingesetzten Methoden werden mit Hilfe von adäquaten statistischen Testverfahren deskriptiv erstellt. Zusammenhänge werden durch Korrelation und Regression statistisch untersucht. Alle Ergebnisse sind explorativ zu interpretieren.

10.3 Biometrischer Bericht

Alle Ergebnisse der statistisch- biometrischen Auswertung werden in einem Bericht einschließlich der Tabellen, Graphiken und Listings zusammengestellt.

10.4 Statistischer Report und Publikationen

Die Kernergebnisse sollen innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Studie veröffentlicht und mit Hilfe eines adäquaten Mediums einem breiten Fachpublikum zugänglich gemacht werden.

"...Entsprechend dem Vorschlag des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) werden innerhalb von sechs Monaten nach Erscheinen einer

zukünftigen Studienpublikation alle Daten, aus denen die Ergebnisse errechnet wurden (u.a. Resultate in Tabellen, Abbildungen, Anhänge oder zusätzliche Online-Materialien) mit anderen Wissenschaftlern geteilt. (Taichman et al., Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 41-3).”

11 Verschiedenes

11.1 Honorierung

Es erfolgt eine Honorierung von 100 Euro/Patient zur Kompensation des mit der Studiendokumentation verbundenen Aufwandes der teilnehmenden Ärzte. Diese Honorierung erfolgt für ca. 50 min. Arbeitsaufwand (gängiges Honorar für eine Arztstunde von 120 Euro) zur Identifikation des Patienten, ausführlichem Aufklärungsgespräch, Datenübermittlung an die CRO und Dokumentation in der Krankenakte.

Eine Aufwandsentschädigung für die teilnehmenden Patienten ist nicht vorgesehen. Die teilnehmenden Ärzte können die Patienten innerhalb der Studie im Rahmen Ihrer Behandlung zum mpMRT schicken. Für die Patienten ist diese Untersuchung kostenfrei. Eine Aufwandsentschädigung für die Patienten ist darüber hinaus nicht vorgesehen.

Wissenschaftliche Studienleitung
und Projektleitung Radiologie

Prof. Dr. med. Bernd Hamm
Charité Berlin
Direktor Institut für Radiologie

Datum

Unterschrift

Wissenschaftliche Studienleitung
und Projektleitung Urologie

Priv.-Doz. Dr. Frank König
ATURO

Datum

Unterschrift

Organisation, Datenmanagement
und Abwicklung

Elke Hempel
SMG Forschungsgesellschaft mbH
Geschäftsführerin

Datum

Unterschrift

12 Quellenangaben

Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2013.

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al.. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10.

Bernt-Peter Robra, Enno Swart und David Klemperer. Überdiagnose und Übertherapie des Prostata-Karzinoms – ein unterschätztes Problem. In: Klauber/Geraedts/Friedrich/Wasem (Hrsg.): Krankenhaus-Report 2013; Mengendynamik: mehr Menge, mehr Nutzen? Kapitel 14. Schattauer-Verlag, Stuttgart, ISBN: 978-3-7945-2884-4 (Print)

Welch GH, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostatespecific antigen screening: 1986 – 2005. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1325–9.

Welch GH, Black WC: Overdiagnosis in cancer. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 605–13.

Weißbach, Lothar; Altwein, Jens E. Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom? Dtsch Arztebl Int 2009; 106(22): 371-6

Urs E. Studer, Peter C. Albertsen. It's Time to Change the Treatment Paradigm for Prostate Cancer! Eur Urol 2013 (63):97-100

M. Graefen. T. Schlomm, T. Steuber, G. Sauter. Aktuelle Ergebnisse zur PSA-basierten Früherkennung des Prostatakarzinoms. Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:312–317

Stephan C, Ralla B, Jung K. Prostate-specific antigen and other serum and urine markers in prostate cancer. Biochim Biophys Acta. 2014 Aug;1846(1):99-112.

Walz J, Loch T, Salomon G, Wijkstra H. Bildgebung der Prostata. Urologe A 2013 Apr;52(4):490-6.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 3.1 – 2. Aktualisierung – Oktober 2014, AWMF-Register-Nummer 043/022OL

R. K. Nam, R. Saskin, Y. Lee, Y. Liu, C. Law, L. H. Klotz, D. A. Loblaw, J. Trachtenberg, A. Stanimirovic, A. E. Simor, A. Seth, D. R. Urbach and S. A. Narod. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy: J Urol 2010; 183: 963-969.

Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189:12–7.

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad L and the ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005, 29:1228-1249.

Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013; 63:214–30.

Leonard P. Bokhorst , Xiaoye Zhu , Meelan Bul , Chris H. Bangma , Fritz H. Schröder and Monique J. Roobol. Positive predictive value of prostate biopsy indicated by prostate-specific-antigen-based prostate cancer screening: trends over time in a European randomized trial. *BJU International* 2012; 110(11).

Washington SL, Bonham M, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Jul; 110(1):50-5.

Johnson JR, Polgreen PM, Beekmann SE. Transrectal prostate biopsy-associated prophylaxis and infectious complications: report of a query to the emerging infections network of the infectious diseases society of America. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Jan 27; 2(1)

Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011; 186:1830–4.

Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64:876–92.

Wagenlehner FME, Bartoletti R, Cek M, et al. Antibiotic stewardship: a call for action by the urologic community. *Eur Urol* 2013; 64: 358–60.

Beyersdorff D, Taymoorian K, Knösel T, Schnorr D, Felix R, Hamm B, Bruhn H. MRI of prostate cancer at 1.5 and 3.0 T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Nov; 185(5):1214-20.

Beyersdorff D, Taupitz M, Winkelmann B, Fischer T, Lenk S, Loening SA, Hamm B. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology.* 2002 Sep; 224(3):701-6.

Franiel T, Hamm B, Hricak H. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 616–626

Durmus T, Baur A, Hamm B. Multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer. *Aktuelle Urol.* 2014 Mar; 45(2):119-26.

Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013; 63:125–40.

Haider MA, Yao X, Loblaw DA, Finelli A, and the MRI in Prostate Cancer Guideline Development Group. Multiparametric MRI in the Diagnosis of clinically significant Prostate Cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2015 Aug 5. Program in Evidence-based Care Guideline No.: 27-2.

Sangjun Yoo, Jeong Kon Kim, In Gab Jeong. Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists. *Korean J Urol* 2015;56:487-497.

Salami SS, Ben-Levi E, Yaskiv O, Ryniker L, et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015;115:562-70.

Marc A. Bjurlin, Xiaosong Meng, Julien Le Nobin, James S. Wysock, Herbert Lepor, Andrew B. Rosenkrantz, and Samir S. Taneja. Optimization of Prostate Biopsy: the Role of Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Detection, Localization and Risk Assessment. *J Urol.* 2014 September; 192(3): 648–658.

Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol.* In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.013>

Okoro C, George AK, Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Walton-Diaz A, Shakir NA, Rothwax JT, Raskolnikov D, Stamatakis L, Su D, Turkbey B, Choyke P, Merino MJ, Parnes HL, Wood BJ, Pinto P. MRI/TRUS Fusion Prostate Biopsy Significantly Outperforms Systematic 12-Core Biopsy for Prediction of Total MRI Tumor Volume in Active Surveillance Patients. *J Endourol.* 2015 Apr 21. [Epub ahead of print]

Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012 Apr; 22(4):746-57. doi: 10.1007/s00330-011-2377-y. Epub 2012 Feb 10

American College of Radiology. MR Prostate Imaging Reporting and Data System version 2.0. from <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/>

Schoots IG, et al. Magnetic Resonance Imaging–targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037m>

Thompson JE, Moses D, Shnier R, Brenner P, Delprado W, Ponsky L, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol*. 2014; 192(1):67-74.

Numao N, Yoshida S, Komai Y, Ishii C, Kagawa M, Kijima T, et al. Usefulness of pre-biopsy multiparametric magnetic resonance imaging and clinical variables to reduce initial prostate biopsy in men with suspected clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(2):502-8.

Siddiqui MM et al, Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer. *JAMA* 2015; 313(4):390-397

Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 2011; 108(8 B):E171-E8.

Pokorny MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by trans-rectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014; 66: 22–9.

Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014; 66: 343–51.

Peltier A, Aoun F, Lemort M, Kwizera F, Paesmans M, Van Velthoven R. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 571708. doi: 10.1155/2015/571708. Epub 2015 Jan 27.

Park BK, Park JW, Park SY, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. *Am J Roentgenol* 2011; 197: W876–81.

Belas O, Klap J, Cornud F, et al. Prebiopsy multiparametric MRI of the prostate: the end of randomized biopsies? *Prog Urol* 2012; 22:583–9.

Mozer P, Roupret M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. First round of targeted biopsies with magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion images compared to conventional ultrasound-guided trans-rectal biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *BJU Int*. 2015; 115(1):50-7.

Radtke JP, Kuru TH, Boxler S, Alt CD, Popeneciu IV, Huettenbrink C, Klein T, Steinemann S, Bergstraesser C, Roethke M, Roth W, Schlemmer HP, Hohenfellner M, Hadaschik BA. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance. *J Urol*. 2015 Jan; 193(1):87-94.

de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2014; 202: 343–51.

Rouse P, Shaw G, Ahmed HU, Freeman A, Allen C, Emberton M. Multi-parametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. *Urol Int* 2011; 87: 49–53.

Watanabe Y, Terai A, Araki T, et al. Detection and localization of prostate cancer with the targeted biopsy strategy based on ADC Map: a prospective large-scale cohort study. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35:1414–21.

Bergdahl A, Grenabo et al, *Eur Urol Suppl*. 14 (2): e760. 2015

Brock M, von Bodman C, Palisaar J, Becker W, Martin-Seidel P, Noldus J.

Detecting Prostate Cancer: A Prospective Comparison of Systematic Prostate Biopsy With Targeted Biopsy Guided by Fused MRI and Transrectal Ultrasound. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Sep 11;112(37): 605-11.

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non palpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368–74.

Omer Acar, Tarık Esen, Bulent Colakoğlu, Metin Vural, Aslıhan Onay, Yeşim Sağlıcan, Barış Turkbey, İzzet Rozanes. Multiparametric MRI guidance in first-time prostate biopsies: what is the real benefit? *Diagn Interv Radiol* DOI 10.5152/dir.2015.46014

Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 2011; 108(8 B):E171-E8.

Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, Beuvon F, Bouazza N, Flam T, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol*. 2013; 189(2):493-9.

Komai Y, Numao N, Yoshida S, Matsuoka Y, Nakanishi Y, Ishii C, et al. High diagnostic ability of multiparametric magnetic resonance imaging to detect anterior prostate cancer missed by transrectal 12-core biopsy. *J Urol*. 2013; 190(3):867-73.

Abd-Alazeez M, Kirkham A, Ahmed HU, Arya M, Anastasiadis E, Charman SC, et al. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: A paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard. *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2014; 17(1):40-6.

Zhang J, Xiu J, Dong Y, Wang M, Han X, Qin Y, et al. Magnetic resonance imaging-directed biopsy improves the prediction of prostate cancer aggressiveness compared with a 12-core transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Molecular medicine reports.* 2014; 9(5):1989-97.

Hoeks CMA, Schouten MG, Bomers JGR, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-Van De Kaa CA, Hambrock T, et al. Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol.* 2012; 62(5):902-9.

Vourganti S, Rastinehad A, Yerram NK, Nix J, Volkin D, Hoang A, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol.* 2012; 188(6):2152-7.

Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y, Coutouly X, Hubrecht R, Yacoub M, et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: Diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology.* 2013; 269(1):159-66.

Costa DN, Bloch BN, Yao DF, Sanda MG, Ngo L, Genega EM, et al. Diagnosis of relevant prostate cancer using supplementary cores from magnetic resonance imaging-prompted areas following multiple failed biopsies. *Magn Reson Imaging.* 2013; 31(6):947-52.

Pepe P, Garufi A, Priolo G, Candiano G, Pietropaolo F, Pennisi M, et al. Prostate cancer detection at repeat biopsy: can pelvic phased array multiparametric MRI replace saturation biopsy? *Anticancer Res.* 2013; 33(3):1195-200.

Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al. The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy and elevated PSA level--can it rule out clinically significant prostate cancer? *Urol Oncol.* 2014; 32(1): 45 e17-22.

Sonn GA, Chang E, Natarajan S, Margolis DJ, Macairan M, Lieu P, et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014; 65(4):809-15.

Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala Jr AA, Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer

detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2011; 186(4):1281-5.

Zhang ZX, Yang J, Zhang CZ, Li KA, Quan QM, Wang XF, et al. The value of magnetic resonance imaging in the detection of prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2014; 21(5):578-89.

Lee SH, Chung MS, Kim JH, Oh YT, Rha KH, Chung BH. Magnetic resonance imaging targeted biopsy in men with previously negative prostate biopsy results. *J Endourol*. 2012; 26(7):787-91.

Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, Werner M, Wagner P, Kruck S, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol*. 2012; 30(2):213-8.

Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline. NICE 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG175/resources>

Abdi H, Pourmalek F, Zargar H, Walshe T, Harris AC, Chang SD, Eddy C, So AI, Gleave ME, Machan L, Goldenberg SL, Black PC. Multiparametric magnetic resonance imaging enhances detection of significant tumor in patients on active surveillance for prostate cancer. *Urology*. 2015 Feb; 85(2):423-8.

Arnout R. Alberts, Ivo G. Schoots, Leonard P. Bokhorst , Geert J. van Leenders, Chris H. Bangma, Monique J. Roobol. Risk-based Patient Selection for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsy after Negative Transrectal Ultrasound-guided Random Biopsy Avoids Unnecessary Magnetic Resonance Imaging Scans. *EURURO*-6539

Anwar R. Padhani, Giuseppe Petralia, Francesco Sanguedolce. Magnetic Resonance Imaging before Prostate Biopsy: Time to Talk. *EURURO*-6331

Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, Margolis D, Schnall MD, Shtern F, Tempany CM, Thoeny HC, Verma S. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan; 69(1):16-40