

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document: 037
ISSN-online: 1992-0496

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2010

Projektteam

Projektleitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH
Projektbearbeitung: Dr. med. Marisa Warmuth, MIPH
Mag. phil. Tim Johansson, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons)
Externe Begutachtung: Univ.-Prof. Dr. Günter Janetschek, Universitätsklinik für
Urologie und Andrologie, Landeskrankenhaus Salzburg
Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Korrespondenz:

Marisa Warmuth, Garnisongasse 7/ 20, 1090 Wien, Austria, mari-
sa.warmuth@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Warmuth M, Johansson T. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Systematic Review. Decision Support Document Nr. 037; 2010.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

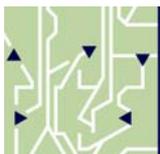
Im Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6. Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Document: 037
ISSN-online: 1992-0496

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Hochintensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des Prostatakarzinoms	5
1.1 Hintergrund	5
1.1.1 Epidemiologie	5
1.1.2 Diagnose	5
1.1.3 Staging/ Grading	6
1.1.4 Therapie	6
1.1.5 Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie	7
1.1.6 Therapieversagen	7
1.1.7 Empfehlungen zu HIFU in Guidelines	7
1.2 Beschreibung der Leistung	9
1.2.1 Geräte	9
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	11
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten	11
1.4.1 Ablatherm®	11
1.4.2 Sonablate®	11
2 Literatursuche und -auswahl	13
2.1 Fragestellung	13
2.2 Einschlusskriterien	13
2.3 Literatursuche	14
2.4 Literaturauswahl	15
3 Beurteilung der Qualität der Studien	17
4 Datenextraktion	17
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	17
4.2 Wirksamkeit	26
4.2.1 Ablatherm®	26
4.2.2 Sonablate®	27
4.3 Sicherheit und Mortalität	28
4.3.1 Ablatherm®	28
4.3.2 Sonablate®	29
5 Stärke der Evidenz	31
6 Diskussion	35
7 Empfehlung	39
8 Literaturverzeichnis	41

Tabellenverzeichnis

Table 1.2-1: Comparison between the two currently commercially available HIFU devices.....	10
Table 2.2-1: Einschlusskriterien.....	13
Table 4.1-1: Description of included studies of Ablatherm®-HIFU.....	18
Table 4.1-2: Description of included studies of Sonablate®-HIFU.....	22
Table 4.1-3: Description of included studies of Salvage-HIFU.....	24
Table 4.1-4: Abbreviations/ Definitions.....	25
Table 5-1: Studiendesigns und Qualitätsstufen	31
Table 5-2: Evidence profile - Efficacy and safety of Ablatherm®-HIFU	32
Table 5-3: Evidence profile - Efficacy and safety of Sonablate®-HIFU.....	33
Table 5-4: Evidence profile – Efficacy and safety of Salvage-HIFU	34
Table 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	39

Abbildungsverzeichnis

Figure 2.4-1: Literature selection process (PRISMA Flow Diagram)	15
------------------------------------------------------------------------	----

1 Hochintensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des Prostatakarzinoms

1.1 Hintergrund

1.1.1 Epidemiologie

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Österreich [1]. Die seit Jahren steigende Inzidenz bei gleichbleibender Mortalität ist auf vermehrtes Screening, insbesondere mittels Tumormarkern, wie prostata-spezifischem Antigen (PSA), zurückzuführen. Die Neuerkrankungsrate betrug 78,4 pro 100.000 Männer im Jahr 2007 und hat sich damit seit 1983 mehr als verdoppelt. Die Sterberate hingegen ist mit 15,3 pro 100.000 Männer seit 1983 nur geringen Schwankungen unterworfen, weil in mehr als der Hälfte der Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein auf die Prostata beschränkter, lokalisierter Tumor vorliegt, was die Prognose begünstigt [1].

**häufigste
Krebserkrankung bei
Männern**

Bekannte Risikofaktoren sind familiär gehäuftes Auftreten von Prostatakrebs, die ethnische Herkunft sowie zunehmendes Alter des Patienten, wobei exogene Faktoren, wie zum Beispiel Ernährung, Sexualverhalten und Alkoholkonsum eine zusätzliche Rolle zu spielen scheinen [2].

**endogene und exogene
Risikofaktoren**

Eine zusätzliche Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms in Österreich kann aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer älter werdenden Bevölkerung erwartet werden.

**steigende Inzidenz mit
zunehmendem Alter**

1.1.2 Diagnose

Die Diagnose Prostatakrebs wird in Zeiten des PSA-Screenings meist durch erhöhte Serum-PSA Werte, seltener durch eine digitale rektale Untersuchung gestellt. Ein erhöhter PSA-Wert sollte im Rahmen einer wiederholten Untersuchung nach einigen Wochen verifiziert werden. Im Anschluß daran ist bei Verdacht auf Prostatakarzinom eine Prostatabiopsie indiziert [2].

PSA-Screening

Es gibt keinen definierten PSA-Grenzwert, der als „normal“ gilt [2]. Die Diagnose Prostatakrebs wird häufig schon bei PSA-Werten <4 Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) gestellt, wobei die Wahrscheinlichkeit eines malignen Geschehens mit steigendem PSA zunimmt, sodass bei PSA-Werten von 4 – 10 ng/ml eine Biopsie ratsam ist und bei einem PSA >10 ng/ml eine Biopsie generell empfohlen wird [3].

**PSA-Grenzwert nicht
definiert**

Die Stanzbiopsie der Prostata ist der Gold-Standard für die Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms. Diese wird transrektal unter Ultraschallkontrolle durchgeführt, wobei acht bis zwölf Gewebezylinder entnommen und histopathologisch untersucht werden sollten [2, 4]. Der Eingriff soll unter antibiotischer Abschirmung und mit einem peri-prostatichen Block zur Analgesie erfolgen [2, 4].

**Stanzbiopsie = Gold-
Standard**

Die betroffenen Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist asymptomatisch. Wenn Symptome auftreten, sind dies meist Miktionsstörungen, erektile Dysfunktion sowie – seltener – Hämaturie und Hämaturpermie. Symptome einer generalisierten Erkrankung im Rahmen einer

Metastasierung, wie zum Beispiel Knochenschmerzen, treten sehr selten auf [3].

1.1.3 Staging/ Grading

TNM: klinische Stadieneinteilung

Die klinische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der TNM-Klassifikation der 2002 American Joint Committee on Cancer (AJCC), wobei T die Ausbreitung des Primärtumors beschreibt und N/ M die Metastasierung in regionale Lymphknoten/ periphere Organe widerspiegeln [4]. Eine detaillierte Darstellung erfolgt in Tabelle 4.1-4.

Gleason Score: histopathologische Klassifikation

Die histopathologische (feingewebliche) Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt anhand des Gleason-Scores, wobei die Tumorzellen entsprechend des Entdifferenzierungsgrades in fünf Grade eingeteilt werden. Grad 1 entspricht dabei sehr gut differenzierten Tumorzellen und Grad 5 beschreibt schlecht differenzierte/ undifferenzierte Tumorzellen. Die Summe der Beurteilung einerseits der vorherrschenden Tumorzellpopulationen und andererseits der Tumorzellpopulation mit der schlechtesten Differenzierung ergibt schließlich einen kombinierten Gleason-Score von 2 bis 10 [2].

1.1.4 Therapie

mehrere Faktoren beeinflussen Therapiewahl

Die Auswahl einer geeigneten Therapie ist abhängig vom Tumorstadium, dem PSA-Wert, dem Gleason-Score, dem Alter des Patienten, den Begleiterkrankungen, der Lebenserwartung und der Patientenpräferenz.

aktive Überwachung, Operation, Bestrahlung

Primäre Therapieoptionen umfassen die „Aktive Überwachung“ beziehungsweise „Abwartendes Beobachten“, die radikale Prostatektomie, die Radiotherapie (perkutane Strahlentherapie und Brachytherapie), die Hormontherapie sowie eine Kombination aus Radiotherapie und Hormontherapie [2, 4].

abwartendes Beobachten, Operation, Bestrahlung, Hormontherapie

Sekundäre Therapieoptionen nach primärer radikaler Prostatektomie umfassen „Abwartendes Beobachten“, die perkutane Salvage-Strahlentherapie sowie die Hormontherapie [2, 4]. Zu sekundären Therapieoptionen bei Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie gehören die Salvage-Prostatektomie, interstitielle Brachytherapie sowie Hormontherapie [2, 4].

Therapieoption HIFU

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) ist eine neue Methode der Behandlung des Prostatakarzinoms und wird sowohl für die Primär- als auch für die Sekundärtherapie des Prostatakarzinoms eingesetzt. HIFU wird als sogenannte minimal-invasive Methode bezeichnet, wobei über eine transrektal eingeführte Sonde gezielt Ultraschallwellen auf das Prostatagewebe gerichtet werden, wodurch dieses erhitzt und zerstört wird.

Hormontherapie

Bei metastasiertem Prostatakarzinom (symptomatisch oder asymptomatisch) kann die Behandlung mittels Hormontherapie (Androgenblockade), welche sowohl medikamentös als auch operativ durchgeführt werden kann, erfolgen [2, 4].

Schmerzen vermindern, Lebensqualität erhöhen

Patienten mit ausgedehnter und symptomatischer Knochenmetastasierung sollten palliativ behandelt werden. Ziele dieser Behandlung sind vor allem eine Schmerzreduktion zu erreichen und die Lebensqualität durch Minderung von belastenden Symptomen zu verbessern [2, 4].

1.1.5 Nachsorge nach kurativ intendierter Therapie

Die Nachsorge besteht routinemäßig aus Anamnese, Serum-PSA Bestimmung und ev. digitaler rektaler Untersuchung. Entsprechend den Leitlinien der EAU sollte diese 3, 6 und 12 Monate nach erfolgter Therapie durchgeführt werden. Anschließend wird die Nachsorge halbjährlich für weitere drei Jahre und im weiteren Verlauf jährlich empfohlen [2]. Die DGU empfiehlt vierteljährliche Kontrollen in den ersten zwei Jahren, halbjährliche Kontrollen im dritten und vierten Jahr und jährliche Kontrollen ab dem fünften Jahr nach erfolgter Intervention [4].

**unterschiedliche
Nachsorge-Intervalle
empfohlen**

1.1.6 Therapieversagen

Zeichen für ein Rezidiv können ein PSA-Anstieg sowie ein palpabler Knoten in der digitalen rektalen Untersuchung sein. Anhaltspunkt für ein Residuum/ Rezidiv nach radikaler Prostatektomie sind zwei konsekutive Serum-PSA Werte von >0.2 ng/ml [2]. Nach Radiotherapie entspricht dies einem Serum-PSA Anstieg von ≥ 2 ng/ml über den PSA-Nadir, welcher definiert ist als der niedrigste erreichte PSA-Wert nach Therapie, unabhängig von der Konzentration des PSA-Nadirs [2].

**biochemisches
Therapieversagen**

Die Unterscheidung zwischen lokalem Tumorrezidiv und regionaler oder systemischer Metastasierung ist ausschlaggebend für die Wahl der geeigneten Salvage-Therapie und kann mit Hilfe der PSA-Kinetik und anhand des histopathologischen Befundes getroffen werden [2].

**lokales Rezidiv vs.
systemische
Metastasierung**

1.1.7 Empfehlungen zu HIFU in Guidelines

Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms wird von drei Fachgesellschaften in Großbritannien und jeweils einer Fachgesellschaft in Italien und in Frankreich empfohlen [5-7]. Von den anderen unten angeführten Fachgesellschaften sowie vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) wird HIFU entweder nicht oder ausschließlich im Rahmen kontrollierter, klinischer Studien im Vergleich mit konventionellen Interventionen empfohlen [2, 4, 8-10].

**kontroverse
Empfehlungen**

Eine systematische Übersichtsarbeit der *Association Française d'Urologie* kam zu dem Schluss, HIFU als Primärtherapie für folgende Patienten zu empfehlen: Alter ≥ 70 Jahre, klinisches Stadium T1-T2N0M0, Gleason-Score <7 , PSA <15 ng/ml, Prostatavolumen <40 ml, insbesondere wenn diese Patienten eine radikale Therapie verweigern oder für diese nicht geeignet sind. Die Autoren betonen jedoch auch die Notwendigkeit, die Wirksamkeit und Sicherheit von HIFU als Primärtherapie des Prostatakarzinoms im Vergleich mit anderen Therapien sowie Aktiver Überwachung in randomisiert kontrollierten Studien zu evaluieren [6].

**HIFU als Primärtherapie
empfohlen**

Laut den Leitlinien der *Associazione Urologi Italiani* kann HIFU für die Primärtherapie von Patienten vorgeschlagen werden, die folgende Kriterien erfüllen: Alter >70 Jahre, lokalisierter Tumor, Gleason-Score <7 , PSA <10 ng/ml, $\leq 50\%$ positive Stanzbiopsien, Lebenserwartung <10 Jahre, wenn die Patienten für eine radikale Prostatektomie ungeeignet sind oder diese verweigern und für eine Radiotherapie ungeeignet sind. Weiters kann HIFU zur Behandlung von Patienten vorgeschlagen werden, deren Gesundheitszu-

**HIFU als Primärtherapie
und bei Radiotherapie-
Versagen empfohlen**

stand ein chirurgisches Verfahren als Sekundärtherapie nach Versagen einer Radiotherapie nicht zuläßt. Es wird betont, dass zusätzlich eine detaillierte Aufklärung der Patienten über Standard-Therapieoptionen des jeweiligen Tumorstadiums erfolgen sollte [5].

**HIFU als Primär- und
Salvage-Therapie
empfohlen**

Drei *Fachgesellschaften in Großbritannien* kommen zu dem Schluss, dass HIFU sowohl als Primärtherapie (für Patienten mit Tumorstadium T1 – T3) als auch als Salvage-Therapieoption angeboten werden kann, wobei die Voraussetzungen eine positive Biopsie und fehlender Hinweis einer Metastasierung in der Magnetresonanztomografie sowie Knochenszintigrafie darstellen [7].

**fehlende
Langzeitergebnisse**

Die *American Urological Association* empfiehlt HIFU aufgrund der begrenzten Erfahrung mit dieser Methode und fehlenden Langzeitergebnissen nicht [8].

experimentell

Die *European Association of Urology (EAU)* bezeichnet HIFU als „noch experimentell“ und empfiehlt diese Methode aufgrund fehlender Langzeitergebnisse nicht [2]. Die EAU verwendet zur Bewertung der Qualität der Evidenz ein Schema, in dem insgesamt 6 Evidenzgrade (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4) unterschieden werden, wobei Evidenzgrad 1a der Evidenz von Meta-Analysen und randomisiert kontrollierten Studien und Evidenzgrad 4 der Evidenz von Expertenberichten oder der Meinung/ klinischen Erfahrung anerkannter Persönlichkeiten entspricht. In diesem Schema werden Fallberichte im Evidenzgrad 3 eingestuft. Weiters unterscheidet die EAU zwischen drei Empfehlungsstufen A, B und C, wobei eine Empfehlung der Stufe C trotz des Fehlens direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität abgegeben wird. HIFU ist dementsprechend mit dem Empfehlungsgrad C gekennzeichnet [2].

**nur in kontrollierten,
klinischen Studien**

Das *National Collaborating Centre for Cancer* des National Institute for Health and Clinical Excellence empfiehlt HIFU aufgrund eines Mangels an Evidenz bezüglich Lebensqualitätsverbesserung und Langzeitüberleben nicht. Eine HIFU Behandlung als Primär- und Sekundärtherapie wird ausschließlich im Rahmen kontrollierter, klinischer Studien empfohlen, die HIFU mit bereits etablierten Interventionen vergleichen [9].

**fehlende Studiendaten,
fehlender Vergleich mit
anderen
Therapieoptionen**

Ein Expertenkonsens der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) ergab, dass der routinemäßige Einsatz von HIFU zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aufgrund fehlender Studiendaten derzeit nicht gerechtfertigt ist. Weiters soll HIFU aufgrund der sehr begrenzten Studiendaten und des fehlenden Vergleiches mit anderen Therapieoptionen nicht zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eingesetzt werden [4]. Die DGU verwendet die Graduierung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) mit insgesamt 8 Evidenzgraden (1+, 1-, 2+, 2-, 3, 4) und ordnet Fallserien im Evidenzgrad 3 an [4]. Die Empfehlungsgrade A, B und C entsprechen den Empfehlungen „soll“, „sollte“ und „kann“. Weiters werden 4 Konsensusstärken unterschieden: <50% kein Konsensus, >50 – 75% mehrheitliche Zustimmung, >75 – 95% Konsens, >95% starker Konsens. Für die Empfehlung für HIFU als Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (siehe Kapitel 1.1.7) besteht dementsprechend Expertenkonsens (83%). Für die Empfehlung für HIFU als Primärtherapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gelten Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 3 sowie Expertenkonsens (92%) [4].

In den Leitlinien des Arbeitskreises Urologische Onkologie der *Österreichischen Gesellschaft für Urologie*, welche jedoch aus dem Jahr 2003 stammen, wird HIFU als Therapieoption beim Prostatakarzinom nicht erwähnt [10].

nicht erwähnt

1.2 Beschreibung der Leistung

HIFU ist eine neue Methode zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Derzeit stehen zwei kommerziell erhältliche Systeme für diese Behandlungsmethode zur Verfügung, Ablatherm® und Sonablate®, welche sich hauptsächlich in der Lagerung des Patienten, der Bildgebung, dem Behandlungsplan sowie einigen technischen Details unterscheiden [11, 12].

Ablatherm® und
Sonablate®

Mit beiden Geräten erfolgt die Behandlung des Prostatakarzinoms transrektal, wobei der Patient mit dem Ablatherm®-Gerät in Rechtsseitenlage und mit dem Sonablate®-500 Gerät in Steinschnittlagerung entweder in Voll- oder Teilnarkose behandelt wird [11, 12]. Das Prinzip der HIFU Methode ist, dass das Prostatagewebe mittels hochintensivem fokussierten Ultraschall erhitzt und sowohl durch thermische als auch mechanische (Kavitation) Effekte zerstört wird. Der Ultraschall kann dabei gezielt auf bestimmte Areale der Prostata gerichtet werden und verursacht dort zigarrenförmige Koagulationsnekrosen unter Schonung des umliegenden Gewebes. Durch gleichzeitige Kühlung des Rektums wird dieses ebenfalls geschont. Die Nekrosen sind im weiteren Verlauf entzündlichen Umbauvorgängen unterlegen und werden letztendlich durch Granulationsgewebe (=Narbengewebe) ersetzt [11, 13]. Die Behandlungsdauer ist abhängig vom Prostatavolumen und beträgt zwischen ein und vier Stunden [11, 13]. Aufgrund der durch die Behandlung ausgelösten Ödembildung muss im Anschluss an die Therapie von den Patienten für circa zwei Wochen ein transurethraler oder suprapubischer Harnkatheter getragen werden [11]. Eine Behandlung mit HIFU kann gegebenenfalls auch mehrfach wiederholt werden.

Prostatagewebe wird
erhitzt und zerstört und
durch Narbengewebe
ersetzt

Behandlung
wiederholbar

Kontraindikationen für eine HIFU-Behandlung umfassen Zustand nach Rektumamputation oder höhergradige Rektumstenosen, Rezidiv nach Brachytherapie, hochgradige Verkalkungen der Prostata sowie ein großes Prostatavolumen (>40ml) [14, 15]. Indikation siehe Kapitel 1.3.

Kontraindikationen

1.2.1 Geräte

Die beiden kommerziell erhältlichen HIFU-Geräte werden vor allem in Europa und Japan eingesetzt. In den Vereinigten Staaten von Amerika besteht keine Zulassung durch die United States Food and Drug Administration (FDA), sodass die beiden Systeme nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden dürfen [16, 17]. Tabelle 1.2-1 zeigt einen Vergleich von Ablatherm® Integrated Imaging und Sonablate® 500.

keine FDA-Zulassung

Ablatherm®

Das Ablatherm® System wurde zu Beginn der 1990er Jahre von der Herstellerfirma EDAP TMS S.A., Vaulx-en-Velin, Frankreich, welche 1979 gegründet wurde, und INSERM, dem Staatlichen Französischen Institut für Gesundheit und Medizinische Forschung, entwickelt. Die CE-Kennzeichnung erfolgte erstmals im Jahre 2000 [16]. Der erste Prototyp wurde im Jahr 1993

3 Gerätegenerationen
seit 1993, Ablatherm®
Integrated Imaging seit
2005

hergestellt, gefolgt von mehreren Prototyp-Versionen und schließlich Ablatherm® Maxis im Jahr 2000. Seit 2005 wird mit Ablatherm® Integrated Imaging die dritte Gerätegeneration vertrieben [14].

Sonablate®

3 Gerätegenerationen
seit 1992, Sonablate®
500 seit 2001

Das Sonablate® System wird von der Firma Focus Surgery, Inc., Indianapolis, Indiana, USA hergestellt und wurde in der klinischen Anwendung zeitlich nach dem Ablatherm® System eingeführt. Dem Prototyp Sonablate® 1 (1992), welcher als proof of concept diente, folgten in der klinischen Anwendung Sonablate® 200 (1995) und schließlich Sonablate® 500 (2001). Sonablate® 500 trägt ebenfalls die CE-Kennzeichnung [17].

Table 1.2-1: Comparison between the two currently commercially available HIFU devices

	Ablatherm® Integrated Imaging [11, 16, 18]	Sonablate® 500 [11, 17-19]
Company	EDAP TMS S.A., France	Focus Surgery, Inc., USA
since	2005	2001
Approval	Europe: CE-mark for the treatment of localised prostate cancer; Australia; Canada; Russia; South Korea	Europe: CE-mark for the treatment of pts with primary prostate cancer or recurrent prostate cancer following prior therapy
Table	integrated table	standard operating table
Anesthesia	general, epidural, spinal	general, epidural, spinal
Patient position	right lateral decubitus	lithotomy or supine
Mode of administration	trans-rectal	trans-rectal
Software	automated – "Ablaview"	semi-automated
Treatment algorithm(s)	3	1
Power	pre-defined for each treatment algorithm: primary, salvage after EBRT-failure, or repeat-HIFU	adjusted manually by user
Treatment probe/ Transducer	single treatment probe containing two ultrasound transducers	single treatment probe containing two ultrasound transducers of different focal lengths (either 30/ 40 mm or 45/ 50 mm for larger prostate glands)
Frequency	7.5 MHz for imaging/ treatment planning, 3 MHz for treatment	4 MHz for imaging/ treatment planning and treatment
Focal point	45 mm from crystal	30-50 mm from crystal
Treatment planning	prostate is divided into a series of blocks	prostate is divided into treatment regions: anterior, middle, posterior on both right/ left side
Ablation volume	adjustable ablation volume from 19x1.7x1.7 to 26x1.7x1.7; total 29-36 mm ³	3x3x10-12 mm by each acoustic pulse; total 21-47 mm ³
Ablation temperature	>85°C	80-98°C
Imaging	real-time	real-time
Active cooling system	yes	yes – "Sonachill™"
Real-time rectal wall distance monitoring	yes	yes
Real-time rectal wall temperature monitoring	yes	yes
Procedure time	~3 hours	~3 hours
Postoperative treatment	temporary urinary catheter (urethral/ suprapubic)	prophylactic antibiotics, analgesics
Costs		
Device costs	€ 550,000	€ 300,000
Maintenance costs	€ 45,000 per year	€ 25,000 per year
Disposables	€ 550 - "Aplapack"	€ 100

CE = Conformité Européenne = European Conformity

MHz = megahertz

mm³ = cubic millimetre

EBRT = External beam radiation therapy

pts = patients

°C = degree Celsius

HIFU = High-intensity focussed ultrasound

mm = millimetre

€ = Euro

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Laut eingereichtem Vorschlag an das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) wurden folgende Indikationsgebiete beleuchtet:

- ✳ Die Behandlung des primären, lokalisierten Prostatakarzinoms (Tumorstadium T1-T2, N0-Nx, M0)
- ✳ Die Behandlung des primären, lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (Tumorstadium T3-T4, N0-Nx, M0)
- ✳ Die Behandlung eines Lokalrezidivs nach Prostatektomie oder perkutaner Radiotherapie.

Das therapeutische Ziel ist abhängig vom Tumorstadium und reicht von der Kuration bis zur Palliation.

**Primärtherapie und
Sekundärtherapie des
Prostatakarzinoms**

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Laut eingereichtem Vorschlag an das BMG wurden im Jahr 2009 an der Urologischen Abteilung des einreichenden Krankenhauses 19 Patienten mit Prostatakarzinom mit HIFU als Primärtherapie behandelt. Die Therapie dieser Patienten erfolgte in Vollnarkose und erforderte einen vollstationären Aufenthalt von mindestens 4 bis maximal 7 Tagen.

**2009: 19 Patienten,
ausschließlich
Primärtherapie,
Vollnarkose, 4 - 7 Tage
stationär**

1.4.1 Ablatherm®

Das Ablatherm® Gerät kostet € 550.000, und die jährliche Wartung beläuft sich auf € 45.000.¹ Im Rahmen einer Leihgabe von der Herstellerfirma betragen die Gesamtkosten für eine Behandlung € 3.503,19. Davon entfällt der Großteil auf die Leihgebühr von € 2.750 pro Behandlung, gefolgt von Personalkosten (€ 691,8) und Materialaufwand (€ 61,39).²

In Österreich besteht ein Mietvertrag mit zwei Krankenhäusern. Laut Auskunft der Herstellerfirma muß das Patientenaufkommen für einen Kauf oder eine dauerhafte Aufstellung mindestens 50 Patienten pro Jahr betragen.²

1 Behandlung ~ € 3.503

**2 österreichische
Krankenhäuser**

1.4.2 Sonablate®

Das Sonablate® 500 Gerät kostet € 300.000, die jährliche Wartung beträgt € 25.000. Die Leihgebühr für einen Tag beläuft sich auf ungefähr € 5.000.³

**1 österreichisches
Krankenhaus**

¹ Korrespondenz mit der Controlling-Abteilung des einreichenden Krankenhauses

² Korrespondenz mit Dr. Horst Nausch für EDAP TMS GmbH, Österreich

³ Korrespondenz Denise Parker für UKHIFU Limited, 19 Old Mills Estate, Paulton, Bristol, BS39 7SU

Laut Auskunft von UKHIFU Limited wurden bisher keine Sonablate Geräte in Österreich verkauft. Ein Gerät wurde einer österreichischen Universitätsklinik zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

- 1) Ist hochintensiver, fokussierter Ultraschall zur primären Behandlung von Männern mit klinisch lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine wirksame und sichere Alternative zu konventionellen chirurgischen und nicht-chirurgischen Behandlungsmethoden, wie radikaler Prostatektomie, Radiotherapie (mit/ ohne Hormontherapie bei lokal fortgeschrittenem Tumor) oder aktiver Überwachung?
- 2) Ist hochintensiver, fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Männern mit Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie oder externer Radiotherapie eine wirksame und sichere Alternative zu radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie (mit/ ohne Hormontherapie)?

PIKO-Fragestellungen

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien

Table 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Männer mit lokalisiertem (T₁-T₂, N₀-N_x, M₀), primären Prostatakarzinom ✳ Männer mit lokal fortgeschrittenem (T₃-T₄, N₀-N_x, M₀), primären Prostatakarzinom ✳ Männer mit Lokalrezidiv eines Prostatakarzinoms bei Therapieversagen einer radikalen Prostatektomie oder externen Strahlentherapie
Intervention	<p>Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ Ablatherm[®] (Prototypen, Maxis, Integrated Imaging) by EDAP TMS, France ✳ Sonablate[®] (200, 500) by Focus Surgery, Inc., USA
Kontrollintervention	<ul style="list-style-type: none"> ✳ Radikale Prostatektomie mit oder ohne pelviner Lymphknotendisektion ✳ Externe Radiotherapie (mit oder ohne Hormontherapie) oder interstitielle Brachytherapie ✳ Aktive Überwachung
Outcomes (Zielvariablen)	<p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ Klinisch (Surrogatparameter): PSA-Kinetik, Histologie ✳ Patientenrelevant: 5-Jahres-Überleben, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Lebensqualität <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✳ Morbidität: akute/chronische Harnentleerungsstörung, Harninkontinenz, Harnwegsinfektion, Strikturen/ Stenosen (Harnblasenhals/ Harnleiter), erektile Dysfunktion, urethrorektale Fistel, chronischer Schmerz ✳ Mortalität
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> ✳ für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien, >50 Patienten ✳ für Sicherheit: alle prospektiven Studien, > 50 Patienten

2.3 Literatursuche

systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken

Die systematische Literatursuche wurde am 29.01.2010 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ All EBM Reviews via Ovid
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✿ INAHTA-Datenbank

Literatursuche im Internet

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

2000-2010, Studien an Menschen, Englisch und Deutsch

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2000 bis 2010, Studien an Menschen und auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Der Zeitraum 2000 bis 2010 wurde gewählt, weil das Sonablate® 500 Gerät erst 2001 auf den Markt gebracht wurde. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 379 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Kontaktieren der Herstellerfirmen ergänzende Handsuche

An die Hersteller der beiden kommerziell erhältlichen HIFU Geräte wurden Anfragen bezüglich Literatur und Informationen gestellt.

Durch Handsuche wurden zusätzliche 41 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 420 erhöhte.

2.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 420 Arbeiten für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt.

420 bibliografische Zitate

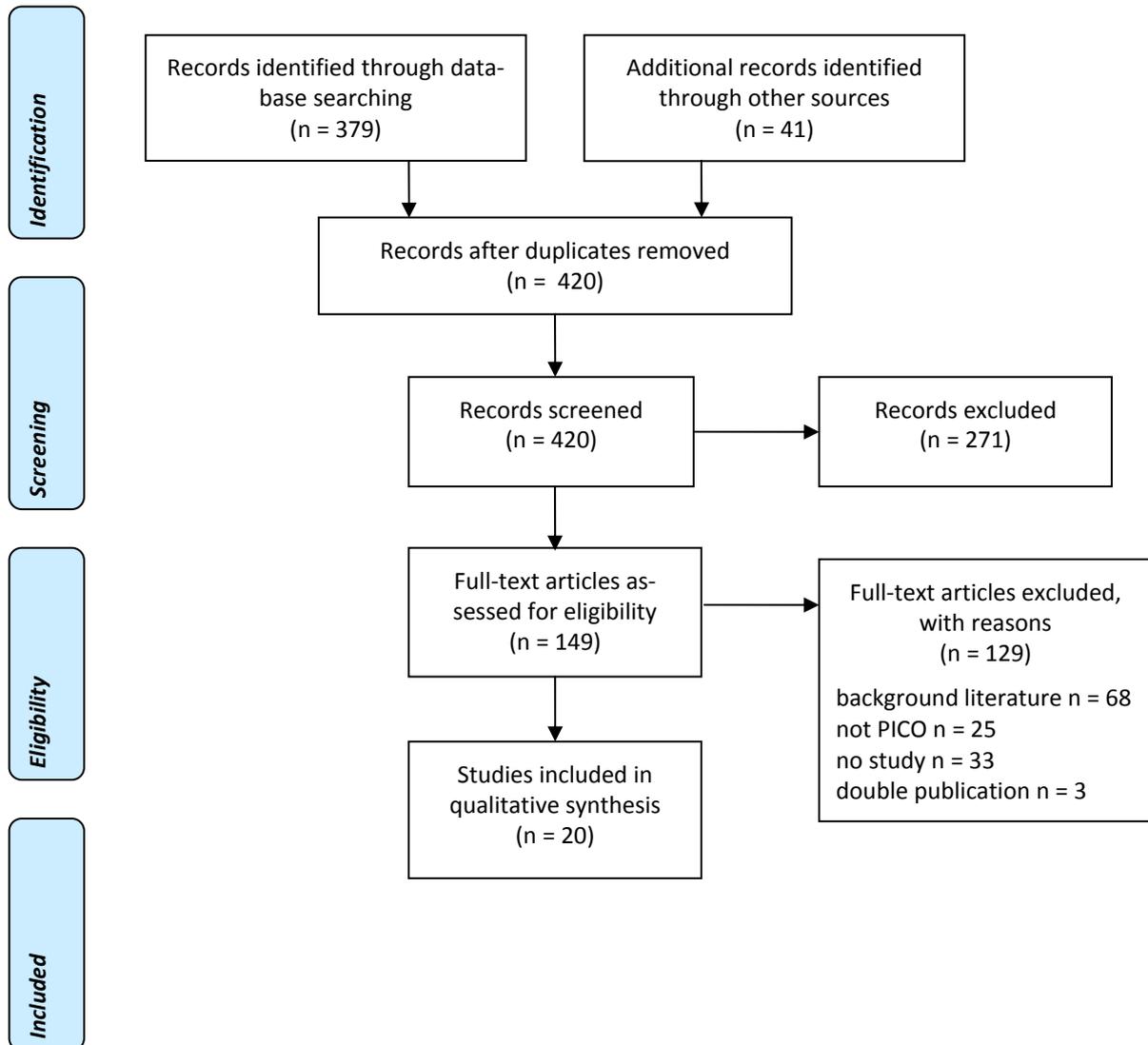


Figure 2.4-1: Literature selection process (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [20].

2 WissenschaftlerInnen beurteilten Qualität der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Insgesamt wurden anhand der PIKO-Kriterien 20 Studien eingeschlossen, wobei es sich ausschließlich um Fallserien handelt [21-40]. Zu den genannten Fragestellungen konnten keine kontrollierten Studien identifiziert werden, sodass als beste Evidenz sowohl für Wirksamkeit als auch für Sicherheit prospektive Fallserien mit einer Mindestpatientenanzahl von mehr als 50 Patienten eingeschlossen wurden.

20 prospektive, unkontrollierte Fallserien, Einschlusskriterium >50 Patienten

Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgt getrennt für die Primärtherapie und die Sekundärtherapie des Prostatakarzinoms mit HIFU. Bezüglich Primärtherapie werden die Ergebnisse aufgrund der oben angeführten Unterschiede der beiden kommerziell erhältlichen HIFU-Geräte sowohl für Ablatherm® [22-27, 29, 31, 34, 35, 40] als auch für Sonablate® [21, 32, 33, 36-39] in den Tabellen 4.1-1 und 4.1-2 getrennt dargestellt. Für die Sekundärtherapie eines Lokalrezidivs liegen ausschließlich Daten für das Ablatherm® System [27, 28, 30], nicht jedoch für das Sonablate® System vor. Diese werden in Tabelle 4.1-3 präsentiert.

getrennte Darstellung der Primär- und Sekundärtherapie für Ablatherm® und Sonablate®

Table 4.1-1: Description of included studies of Ablatherm®-HIFU

Author, year, reference number	Blana 2008 [22] ¹	Poissonnier 2007 [34] ²	Colombel 2006 [27] ²	Lee 2006 [31]	Blana 2004 [23] ¹	Walter 2004 [40] ¹	Chaussy et Thüroff 2003 [25] ³	Thüroff 2003 [35] ³	Chaussy et Thüroff 2001 [24] ^{3,4}	Gelet 2001 [29]	Chaussy et Thüroff 2000 [26] ³
Country	DE/ FR: 2 centres	FR	FR	KR	DE	DE	DE	DE/ FR/ NL : 6 centres	DE	FR	DE
Funding	NA	NA	NA	Grant CRS 104502 from Samsung Medical Center	NA	NA	NA	NA	NA	EDAP-Technomed, Apicil-Arcil, Fondation Rhône-Alpes Futur	NA
HIFU device	Ablatherm prototype/ Maxis	Ablatherm prototype 1-3 and final device	Ablatherm	Ablatherm	Ablatherm	Ablatherm	Ablatherm	Ablatherm, several prototypes	Ablatherm	Ablatherm, several prototypes	Ablatherm V2.32
Study design	case-series	case-series, consecutive	case-series	case-series	case-series, consecutive	case-series, consecutive	case-series	phase II/III, uncontrolled – interim analysis	case-series	case-series, consecutive	case-series
Number of patients	140	227	242	58	146	70	271 (A: prospective: HIFU 96, B: retrospective: TURP + HIFU 175)	402	184	102	65 (A: global, n=NA vs. B: selective treatment, n=NA)
Patient characteristics											
Age of patients	M: 70 (45-87)	Ø 69 ± 6	Ø 71 ± 6	Ø 70 ± 6	Ø 70 ± 7	Ø 67 ± 6	A: Ø 66 ± 8, B: Ø 68 ± 7	Ø 70 ± 7	Ø 72 (r: 59-81)	Ø 71 ± 6	NA
Tumour stage	T1a-T2cNxMo	T1-T2	T1c-T2	T1-T2	T1-T2NoMo	T1-T2bNoMo	T1-T2c	T1-T2No-NxMo	T1-T2NxMo	T1b-T2	localised
Gleason score (% of pts)	2-6 (84) 7 (16)	2-6 (67) 7 (33)	NA	2-6 (52) 7 (29) 8-10 (19)	Ø 5 ± 1	Ø 5 ± 1	2-6 (A: 70, B: 74) 7 (A: 26, B: 22) 8-10 (A: 4, B: 4)	2-4 (13) 5-7 (78) 8-10 (9)	2-4 (10) 5-7 (80) 8-10 (11)	2-6 (54) 7-10 (46)	4-7 (92) 8-10 (8)
Pre-HIFU PSA level (ng/mL)	Ø 7 ± 4	Ø 7 ± 3	Ø 9 ± 6	Ø 11 ± 6	Ø 8 ± 3	Ø 7 ± 4	A: Ø 9 ± 3, B: Ø 8 ± 3	Ø 11 ± 9	Ø 12, M: 10 (0-20)	Ø 8 ± 5	NA
Risk categories (% of pts) according to	AJCC: low (51) intermediate (49)	NA	D'Amico: low (NA) intermediate (NA) high (NA)	NA low (22) intermediate (45) high (33)	NA	NA	NA low (A: 39, B: 41) intermediate (A: 58, B: 54) high (A: 4, B: 5)	pre-defined criteria: low (28) intermediate (48) high (24)	NA	NA	NA
Pre-HIFU prostate volume (mL)	Ø 26 ± 11	Ø 24 ± 10	Ø 24 ± 10	Ø 37 ± 16	Ø 23 ± 8	Ø 32 ± 12	A: Ø 22 ± 7, B: Ø 21 ± 10	Ø 28 ± 13	Ø 26	Ø 33 ± 17	Ø 25 (r: 11-78)

Table 4.1-1 continued: Description of included studies of Ablatherm®-HIFU

Author, year, reference number	Blana 2008 [22] ¹	Poissonnier 2007 [34] ²	Colombel 2006 [27] ²	Lee 2006 [31]	Blana 2004 [23] ¹	Walter 2004 [40] ¹	Chaussy et Thüroff 2003 [25] ³	Thüroff 2003 [35] ³	Chaussy et Thüroff 2001 [24] ^{3,4}	Gelet 2001 [29]	Chaussy et Thüroff 2000 [26] ^{3a}
Neoadjuvant ADT (% of pts)	16	33	NA	29	43	NA	NA	0	NA	8	NA
HIFU procedure and follow-up											
TURP prior to/ combined with HIFU (% of pts)	NA	78	100	91	NA	100	65	NA	NA	NA	NA
Anesthesia	NA	NA	NA	spinal	spinal	spinal	spinal	spinal	spinal	spinal, general	spinal
Number of treatments/patient (% of pts)	1 (71) 2 (28) 3 (1)	1 (57) 2 (38) ≥3 (4)	NA	1	1 (84) 2 (14) 3 (2)	1 (91) 2 (9)	1 (A: 75, B: 96) 2 (A: 25, B: 4)	1 (62): 1999 onwards 2 (28): 1995-1998	NA	NA	NA
Duration of treatment (min)	NA	NA	NA	NA	Ø 160	NA	NA	NA	Ø 90	NA	NA
Hospital stay (d)	NA	NA	NA	Ø 4	NA	NA	NA	NA	<1	NA	NA
Catheterisation time (d)	NA	Ø 7	NA	Ø 15	Ø 13	Ø 7 ± 4	A: Ø 45 ± 31, B: Ø 14 ± 17	NA	Ø 29	Ø 9	NA
Follow-up (m)	Ø 77 ± 12	Ø 28 ± 20 ; M : 21 (12-107)	NA	Ø 14 ± 4	Ø 23 (r: 4-62)	Ø 15 ± 7	A: Ø 19 ± 12, B: Ø 11 ± 6	Ø 14 (r: 0-51 m)	Ø 6, M: 4 (0-30)	Ø 19 (r: 3-76)	Ø 10 (r: 1-18)
Loss to follow-up (n)	16	7	NA	NA	9	0	NA	NA	0	6	NA
Outcomes											
Biochemical treatment failure according to	PHOENIX	pre-defined criteria	pre-defined criteria	ASTRO	NA	NA	ASTRO	NA	NA	pre-defined criteria	NA
PSA (ng/mL) at 3 m/ 6 m/ 12 m/ last determination	NA/ NA/ NA/ Ø 1.9 ± 3.3 at ? m	NA	NA	NA/ NA/ NA/ M: 0.6 (0.0-15.4) at ? m	NA/ NA/ NA/ M: 0.2 (0-12) at 22 m	NA/ NA/ NA/ Ø 0.2 ± 0.4 at ? m	NA	NA	NA/ NA/ NA/ Ø 2.6, M: 1.3 (0.0-14.3) at ? m	NA	NA
PSA nadir (ng/mL)/ at X months	Ø 0.6 ± 1.2, M: 0.2 (0.0-9.1)/ Ø 5 m	Ø 0.3 ± 0.7, M: 0.1/ 4 m	M: 0.1/ 3 m	M: 0.2/ Ø 2 ± 1 m	M: 0.1 (0.0-5.7)/ 3 m	Ø 0.1 ± 0.3/ 3 m	A: Ø 0.5 ± 1.1/ Ø 4 m, B: Ø 0.3 ± 0.9/ Ø 4 m	assessed in 212/402 pts: Ø 1.8/ Ø 5 m	Ø 1.8, M: 1.3 (0.0-8.2)/ NA	NA	<4.0/ 1 to 1.5 m
Biochemical disease-free survival rate % (risk categories)/ at X years	77/ 5 y; 69/ 7 y	66/ 5 y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table 4.1-1 continued: Description of included studies of Ablatherm®-HIFU

Author, year, reference number	Blana 2008 [22] ¹	Poissonnier 2007 [34] ²	Colombel 2006 [27] ²	Lee 2006 [31]	Blana 2004 [23] ¹	Walter 2004 [40] ¹	Chaussy et Thüroff 2003 [25] ³	Thüroff 2003 [35] ³	Chaussy et Thüroff 2001 [24] ^{3,4}	Gelet 2001 [29]	Chaussy et Thüroff 2000 [26] ³
Negative biopsy rate % (risk categories)/ at X months	86 (114/132)/ NA	86 (196/227)/ NA	86/ 3 m	NA	93/ NA	94/ NA	A: 66/ after first HIFU, 88/ at last follow-up B: 71 after first HIFU, 82/ at last follow-up	assessed in 288/402 pts: overall 87; 92 (low), 86 (intermediate), 82 (high)/ NA	80/ NA	75/ last follow-up at ? m	A: 83/ NA, B: 65/ NA
Actuarial disease-free survival rate % (risk categories)/ at X years	66/ 5 y; 59/ 7 y	66/ 5 y	78 (low); 61 (intermediate); 50 (high)/ NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	66/ NA	NA
Overall survival rate %/ at X years	90/ 5 y; 83/ 8 y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Prostate cancer specific survival rate %/ at X years	100/ 5 y; 98/ 8 y	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Questionnaires	NA	IEFF at ? m: >16 (31%) 7-15 (38%)	NA	NA	Ø IPSS at 0 m/ last follow-up: 8 ± 6/ 7 ± 6; QoL Score: NA	IPSS at 0 m/ last follow-up: M: 8 (0-21)/ M: 6 (0-18); QoL Score at 0 m/ last follow-up: M: 2 (0-6)/ M: 1 (0-6)	Ø IPSS at 0/3 m: A: 6 ± 7, B: 7 ± 7/ A: 9 ± 11, B: 3 ± 3; Ø QoL at 0/3 m: A: 1 ± 1, B: 2 ± 1/ A: 2, B: 2	NA	QoL Score increased from 1.8 to 2.1 on a 6 point scale; IPSS decreased from 5 to 4 on a 35 point scale	questionnaires on urinary incontinence and erectile function: NA	NA
Adverse events (%)											
Bladder neck/ urethral stricture/ stenosis	NA	12	12-16	7	12	14	NA (deobstruction procedure needed in 27% in A and 8% in B)	4	NA	17	2
Prolonged urinary retention	14	NA	NA	3	NA	NA	NA	9	NA	5	NA
Urinary tract infection	7	2	NA	NA	5	NA	A: 48, B: 11	14	58 (first 96 treatments), 8 (last 100 treatments)	8	NA

Table 4.1-1 continued: Description of included studies of Ablatherm®-HIFU

Author, year, reference number	Blana 2008 [22] ¹	Poissonnier 2007 [34] ²	Colombel 2006 [27] ²	Lee 2006 [31]	Blana 2004 [23] ¹	Walter 2004 [40] ¹	Chaussy et Thüroff 2003 [25] ³	Thüroff 2003 [35] ³	Chaussy et Thüroff 2001 [24] ^{3,4}	Gelet 2001 [29]	Chaussy et Thüroff 2000 [26] ³
Urinary incontinence	34 (during 3 m postoperatively); 6 (at last evaluation)	13	6-10	16	10 (postprocedure); 6 (last follow-up)	7	A: 15, B: 7	14	24 (first 96 treatments), 1 (last 100 treatments)	23	2
Impotence/ erectile dysfunction	43 (35/81) at last evaluation	39 (16/41)	70	NA	53	NA	A: 42, B: 18	35 pts reported loss of potency; pre-HIFU data NA	33 – 66 depending on focal/ global treatment	61 (25/41)	NA
Retrograde ejaculation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rectal burn	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15 (first 96 treatments), 0 (last 100 treatments)	NA	NA
Recto-urethral fistula	NA	NA	NA	NA	1	0	NA	1	3 (first 96 treatments), 0 (last 100 treatments)	1	2
Stooly incontinence	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Epididymitis	NA	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	NA
Pain	6	3	1-2	NA	2	1	NA	NA	NA	2	NA

¹ The studies by Blana 2008 [22], Blana 2004 [23] and Walter 2004 [40] likely include the same patient population.

² The studies by Poissonnier 2007 [34] and Colombel 2006 [27] likely include the same patient population.

³ The studies by Chaussy et Thüroff 2003 [25], Thüroff 2003 [35], Chaussy et Thüroff 2001 [24] and Chaussy et Thüroff 2000 [26] likely include the same patient population.

⁴ identical with Thüroff et Chaussy 2001 [41]; same patient population as Chaussy et Thüroff 2000 [42] and Thüroff et Chaussy 2000 [43].

Table 4.1-2: Description of included studies of Sonablate®-HIFU

Author, year, reference number	Ahmed 2009 [21]	Mearini 2009 [32]	Uchida 2009 [39]*	Muto 2008 [33]	Uchida 2006 [38]*	Uchida 2006 [37]*	Uchida 2005 [36]*
Country	GB: 2 centres	IT: 2 centres	JP	JP	JP	JP	JP: multicentre
Funding	Misonix/ Focus Surgery, UK; Prostate Research Campaign, UK; Prostate Cancer Research Centre, UK; Negma Lerads, France; Pelican Cancer Foundation charity, UK;	NA	NA	Shigeo Horie (co-author)	NA	NA	NA
HIFU device	Sonablate 500	Sonablate 500	Sonablate 200/500/500 V4	Sonablate 500	Sonablate 500	Sonablate 500	Sonablate 500
Study design	case-series	case-series, consecutive	case-series, consecutive	case-series	case-series, consecutive	case-series	case-series, consecutive
Number of patients	172	163	517	70 (A: full ablation 41, B: focal ablation 29)	181	63	72
Patient characteristics							
Age of patients	Ø 64 ± 8 (47-88)	M (IQR): 72 (68-75)	M: 68 (45-88)	M: 72 (61-80)	M: 70 (45-88)	M: 71 (45-87)	M: 72 (45-79)
Tumour stage	≤T1c-T3bNoMo	T1c-T3aNoMo	T1c-T3NoMo	T1c-T2NoMo	T1c-T2bNoMo	T1c-T2bNoMo	T1c-T2bNoMo
Gleason score (% of pts)	≤6 (55) 7 (39) >7 (6)	2-4 (14) 5-7 (77) 8-10 (9)	2-4 (7) 5-7 (80) 8-10 (13)	≤5 (7) 6 (46) 7 (30) 8-10 (11) unknown (6)	2-4 (13) 5-7 (74) 8-9 (13)	2-4 (21) 5-7 (73) 8-10 (6)	2-4 (13) 5-7 (76) 8-10 (8) unknown (3)
Pre-HIFU PSA level (ng/mL)	Ø 8	M (IQR): 7 (5-10)	M: 9 (3-50)	M: 5 (0-30)	M: 10 (3-90)	M: 9 (3-57)	M: 8 (2-20)
Risk categories (% of pts) according to	D'amico: low (28) intermediate (38) high (35) unavailable (21)	D'amico: low (49) intermediate (29) high (9) very high (14): cT3a	AJCC: low (27) intermediate (38) high (34)	D'amico: low (NA) intermediate (NA) high (NA)	NA low (29) intermediate (45) high (26)	NA low (35) intermediate (41) high (24)	NA
Pre- HIFU prostate volume (mL)	NA	M (IQR): 32 (25-40)	M: 22 (5-69)	Ø 33 (9-63)	M: 22 (7-69)	M: 26 (13-69)	M: 22 (9-53)
Neoadjuvant ADT (% of pts)	29	0	66	34	52	0	0
HIFU procedure and follow-up							
TURP prior to/ combined with HIFU (% of pts)	0	0	NA	NA	NA	0	NA
Anesthesia	general	general, spinal	general, spinal, epidural	general	spinal, epidural	spinal, epidural	general, spinal, epidural, intravenous
Number of treatments/ patient (% of pts)	1	1 (83) 2 (17)	1 (80) 2 (17) 3 (3) 4 (0.4)	NA	1 (86) 2 (12) 3 (2)	1 (79) 2 (21)	1 (81) 2 (19)
Duration of treatment (min)	NA	M: 190 (165-210)	M: 142 (35-390)	A: Ø 110 ± 39, B: Ø 72 ± 28	M: 152 (51-390)	M: 149 (55-356)	M: 169 (65-485)
Hospital stay (d)	M: 0.2 (=5 hours)	M: 1 (1-4)	NA	1	M: 4 (2-20)	M: 4 (2-20)	M: 5 (2-55)
Catheterisation time (d)	Ø 14 ± 8	M: 13 (7-20)	NA	A: Ø 20 ± 8, B: Ø 15 ± 4	NA	M: 14 (0-31)	NA
Follow-up (m)	Ø 12 ± 8 (5-25)	M: 24 (12-41)	M: 24 (2-88)	M: 34 (8-45)	M: 18 (4-68)	M: 22 (3-63)	M: 14 (2-24)
Loss to follow-up (n)	13	3	NA	NA	NA	NA	12

Table 4.1-2 continued: Description of included studies of Sonablate®-HIFU

Author, year, reference number	Ahmed 2009 [21]	Mearini 2009 [32]	Uchida 2009 [39]*	Muto 2008 [33]	Uchida 2006 [38]*	Uchida 2006 [37]*	Uchida 2005 [36]*
Outcomes							
Biochemical treatment failure according to	NA	PHOENIX	PHOENIX	ASTRO	ASTRO	ASTRO	ASTRO
PSA (ng/mL) at 3 m/ 6 m/ 12 m/ last determination	Ø 0.3 (0.2-0.5)/ 0.5 (0.3-0.7)/ 0.7 (0.3-1.0)/ 0.6 (0.1-1.0) at 24 m	M (IQR): 0.3 (0.1-1.2)/ 0.5 (0.2-1.5)/ NA/ 1.0 (0.0-55.0) at ? m	NA	Ø 1.8 ± 2.6/ 2.3 ± 2.9/ 2.7 ± 2.7/ 1.9 ± 1.5 at 36 m	NA	NA	NA
PSA nadir (ng/mL)/ at X months	NA	M (IQR): 0.2 (0.1-0.6)/ NA	NA	NA	NA	Ø 1.4 ± 2.6/ 1 to 2 m	NA
Biochemical disease-free survival rate % (risk categories)/ at X years	NA	86 (low), 80 (intermediate), 56 (high), 20 (very high)/ 3 y	overall 72/ 5 y; 84 (low), 64 (intermediate), 45 (high)/ 5 y	86 (low) (A: 91, B: 83), 51 (intermediate) (A: 50, B: 54), 0 (high)/ 2 y	84/ 1 y, 80/ 3 y, 78/ 5 y	84 (low), 69 (intermediate), 51 (high)/ 3 y	78/ 1 y, 76/ 2 y
Negative biopsy rate % (risk categories)/ at X months	NA	76 (low), 77 (intermediate), 36 (high), 19 (very high)/ 6 m	83 (401/483)/ NA	88 (A: 87, B: 89)/ 6 m, 82 (A: 84, B: 77)/ 12 m;	NA	87/ NA	68/ 6 m
Questionnaires	Ø IPSS at 0/ 3/ 6/ 12 m: 7 ± 6/ 12 ± 9/ 9 ± 8/ 8 ± 7; Ø IIEF-15 at 0/ 3/ 6/ 12 m: 34 ± 22/ 18 ± 15/ 39 ± 22/ 28 ± 21	IPSS (point in time not specified): M: 7 (6-15); IIEF-5 (point in time not specified): M: 16 (6-20)	IIEF-5: NA	Ø IPSS at 0/ 6/ 12m: A: 9 ± 7, B: 10 ± 6/ A: 7 ± 7, B: 10 ± 7/ A: 8 ± 6, B: 9 ± 7; Ø UCLA-PCL at 0/ 6/ 12m: A: 81 ± 19, B: 84 ± 13/ A: 89 ± 19, B: 75 ± 32/ A: 86 ± 24, B: 80 ± 21;	questionnaires on urinary incontinence and erectile function: NA	questionnaires on urinary incontinence and erectile function: NA	IPSS at 0/ 3/ 12 m: 10/ 9/ 9; FACT general at 0/ 3/ 12 m: 49/ 47/ 46; FACT prostate at 0/ 3/ 12 m: 14/ 14/ 13
Adverse events (%)							
Bladder neck/ urethral stricture/ stenosis	30 (urethral catheter 40, suprapubic catheter 19; p=0.005)	15	17	A: 9, B: 4	22	24	18
Prolonged urinary retention	NA	NA	13	6	1	2	NA
Urinary tract infection	24	NA	NA	A: 11, B: 4	NA	NA	NA
Urinary incontinence	8	12	1	6 (3/52)	1	2	1
Impotence/ erectile dysfunction	30	NA	29 (33/114)	NA	20 (9/45)	24 (8/34)	39 (12/ 31)
Retrograde ejaculation	NA	NA	20	NA	9 (9/97)	3	1
Rectal burn	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Recto-urethral fistula	0	1	1	NA	1	2	NA
Stooly incontinence	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Epididymitis	8	NA	4	NA	6	3	8
Pain	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

*The studies by Uchida 2009 [39], Uchida 2006 [38], Uchida 2006 [37], and Uchida 2005 [36] likely include the same patient population.

Table 4.1-3: Description of included studies of Salvage-HIFU

Author, year, reference number	Colombel 2006 [27]*	Gelet 2004 [30]*	Gelet 2000 [28]*
Country	FR	FR	FR
Funding	NA	Edap SA, Apicil-Arcil, Fondation Rhône-Alpes Futur	Edap-Technomed, Apicil-Arcil, Fondation Rhône-Alpes Futur
Device	Ablatherm	Ablatherm, different prototypes	Ablatherm
Study Design	case-series	case-series	case-series, consecutive
Number of patients	71	71	82
Patient characteristics			
Age of patients	NA	Ø 67 ± 6	Ø 71 ± 6
Tumour stage	local recurrence	local recurrence (T1-T3)	T1-T2
Primary treatment	EBRT	EBRT	EBRT
Gleason score (% of pts)	<8 (52)	2-6 (34) 7 (10) 8-10 (48)	2-4 (10) 5-6 (49) 7 (26) 8-10 (16)
Pre- HIFU PSA level (ng/mL)	Ø 8	Ø 8 ± 8; M: 6	Ø 8 ± 5
Risk categories (% of pts) according to	NA	NA	pre-defined criteria: low (39) moderate (61)
Pre- HIFU prostate volume (mL)	Ø 21	Ø 21 ± 11	Ø 35 ± 17
Neoadjuvant ADT (% of pts)	NA	30	9
HIFU procedure and follow-up			
TURP prior to/ combined with HIFU (% of pts)	NA	NA	NA
Anesthesia	NA	general, spinal	general, spinal
Number of treatments/ patient (% of pts)	NA	NA	1 (41) 2 (39) 3 (11) 4 (7) 5 (1)
Duration of treatment (min)	NA	NA	NA
Hospital stay (d)	NA	NA	NA
Catheterisation time (d)	NA	Ø 5	Ø 9
Follow-up (m)	Ø 15	Ø 15 (r: 6-86)	Ø 18
Loss to follow-up (n)	NA	4	7
Outcomes			
Biochemical treatment failure according to	NA	ASTRO	pre-defined criteria
PSA (ng/mL) at 3 m/ 6 m/ 12 m/ last determination	NA	NA	NA/ NA/ NA/ Ø 2.1 ± 3.8
PSA nadir (ng/mL)/ at X months	NA	Ø 2.0 ± 4.6/ NA	Ø 1.0 ± 1.5/ NA
Negative biopsy rate % (risk categories)/ at X months	80/ Ø 15 m	80/ at last follow-up	78/ NA
Actuarial disease-free survival rate % (risk categories)/ at X years	NA	38/ 2.5 y	83 (low)/ 5y, 68 (moderate)/ 5y
Questionnaires	NA	NA	questionnaire on urinary incontinence and erectile function: NA
Adverse events (%)			
Bladder neck/ urethral stricture/ stenosis	17	17	17
Prolonged urinary retention	NA	NA	6
Urinary tract infection	NA	1	6
Urinary incontinence	7	35	17
Impotence/ erectile dysfunction	NA	NA	77 (27/35)
Retrograde ejaculation	NA	NA	NA
Rectal burn	NA	NA	NA
Recto-urethral fistula	6	6	1
Stooly incontinence	NA	NA	NA
Epididymitis	NA	NA	NA
pain	NA	NA	1

*All three studies [27, 28, 30] likely include the same patient population.

Table 4.1-4: Abbreviations/ Definitions

NA = not available
 pts = patients
 min = minutes
 d = days
 m = months
 y = years
 n = number
 % = percent
 ng/ml = nanogram per millilitre
 ml = millilitre
 \bar{O} = mean, sd = standard deviation, r = range; presented as $\bar{O} \pm sd$ (r)
 M = median, r = range, IQR = interquartile range; usually presented as M (r); specified, if presented as M (IQR)
TNM Staging System (according to the 2002 American Joint Committee on Cancer = AJCC)

- T = primary tumour
 - Tx = primary tumour cannot be assessed
 - T0 = no evidence of primary tumour
 - T1 – T2 = primary tumour confined to the prostate
 - T3 – T4 = primary tumour extends through the prostate capsule or invades adjacent structures
- N = regional lymph nodes
 - Nx = regional lymph nodes were not assessed
 - N0 = no regional lymph node metastasis
 - N1 = metastasis in regional lymph nodes
- M = distant metastasis
 - Mx = distant metastasis cannot be assessed
 - M0 = no distant metastasis
 - M1 = distant metastasis (M1a = non-regional lymph node, M1b = bone, M1c = other side with or without bone disease)

D'amico risk categories (1998)

- low: PSA ≤ 10 ng/mL, Gleason ≤ 6 , stage $\leq T2a$ (all parameters must be met)
- intermediate: PSA 10.1 – 20 ng/mL or Gleason ≤ 7 or stage T2b (any one of these parameters must be met, or a combination of all parameters must be met, provided no high-risk parameters are present)
- high: PSA ≥ 20 ng/mL or Gleason 8 – 10 or stage $\geq T2c$ (any of these parameters must be met)

American Joint Committee on Cancer risk factors:

- low: less than or equal to stage T2a, Gleason ≤ 6 , and PSA < 10 ng/mL
- intermediate: less than or equal to stage T2b and/or Gleason score 7 and/or PSA 10.1 – 20 ng/mL
- high: more than or equal to stage T2c, Gleason score ≥ 8 and/or PSA > 20 ng/mL

ASTRO definition 1996 = three consecutive increases in PSA after the PSA nadir (at midpoint between PSA nadir and first increase); defines biochemical failure following radiotherapy

PHOENIX definition 2005 = revised ASTRO definition = increase of ≥ 2 ng/mL above the nadir PSA (at the time of identification); defines biochemical failure following external-beam radiation therapy \pm short-term hormonal therapy

IPSS = International Prostate Symptom Score, available from <http://www.gp-training.net/protocol/docs/ipss.doc>

IIEF = International Index of Erectile Function (5 item version, 15 item version); available from <http://www.menshealthboston.com/forms/IIEF.pdf>

QoL Score = Quality of Life Score

UCLA-PCI = University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index

FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy

4.2 Wirksamkeit

Messung der Wirksamkeit mit Surrogatparametern

Die Wirksamkeit sowohl von Ablatherm[®]-HIFU als auch von Sonablate[®]-HIFU wurde anhand verschiedener Surrogatparameter, wie PSA-Kinetik und Biopsiebefunden, gemessen, wobei biochemisches Therapieversagen (PSA-Anstieg nach erfolgter Behandlung) mittels unterschiedlicher Kriterien definiert wurde. Weiters wurden die Lebensqualität der Patienten betreffende Endpunkte mittels Fragebögen erhoben.

Die Evidenzprofile zu Wirksamkeit von Ablatherm[®]-HIFU und Sonablate[®]-HIFU sind in den Tabellen 5-2, 5-3 und 5-4 dargestellt.

4.2.1 Ablatherm[®]

Primärtherapie

11 Fallserien von 4
Studiengruppen

Für die Primärtherapie des Prostatakarzinoms mit Ablatherm[®]-HIFU wurden 11 Fallserien identifiziert [22-27, 29, 31, 34, 35, 40], welche von 4 Studiengruppen in Deutschland, Frankreich und Korea durchgeführt wurden.

58 - 402 Patienten, ~70
Jahre, PSA ~10 ng/ml,
Gleason-Score ≤7

In diesen Fallserien wurde HIFU ausschließlich zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms (T1-T2, N0-Nx, M0) angewendet. Es wurden zwischen 58 und 402 Patienten behandelt, welche in 4 Fallserien konsekutiv rekrutiert wurden [23, 29, 34, 40]. Das durchschnittliche Patientenalter lag zwischen 66 und 72 Jahren, der durchschnittliche pre-operative PSA betrug 7 – 12 ng/ml, der Gleason Score war beim Großteil der Patienten ≤7 und das durchschnittliche pre-operative Prostatavolumen betrug 21 – 37 ml. Die Patienten erhielten zwischen 1 und 3 HIFU Behandlungen, wobei der Großteil 1 Behandlung erhielt. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag zwischen 6 und 77 Monaten.

biochemisch
krankheitsfreie
Überlebensrate 69%
nach 7 Jahren, negative
Biopsierate 86% nach 3
Monaten

Die biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate wurde in 2 Fallserien präsentiert und betrug 66% beziehungsweise 77% nach 5 Jahren und 69% nach 7 Jahren [22, 34]. Die negative Biopsierate wurde in 10 Studien erhoben und variierte zwischen 65% und 94%, wobei der Zeitpunkt der Biopsie nicht angegeben wurde [22-26, 29, 34, 35, 40]. In einer Studie betrug die negative Biopsierate 86% nach 3 Monaten [27].

In 6 Fallserien wurden die Lebensqualität der Patienten betreffende Endpunkte vor/ nach Therapie mittels Fragebögen erhoben [23-25, 29, 34, 40], wobei sich hier kontroverse Ergebnisse beziehungsweise geringe Unterschiede zeigten.

Salvage-Therapie bei Lokalrezidiv nach externer Radiotherapie

3 Fallserien von 1
Studiengruppe

Für die Sekundärtherapie mit Ablatherm[®]-HIFU bei Lokalrezidiv eines Prostatakarzinoms nach perkutaner Radiotherapie wurden Daten von 3 Fallserien identifiziert [27, 28, 30], welche in einem Zentrum in Frankreich erhoben wurden.

71 – 82 Patienten, ~70
Jahre, PSA ~8 ng/ml,
Gleason-Score ≤10

Es wurden zwischen 71 und 82 Patienten mit HIFU als Sekundärtherapie behandelt, welche als Primärtherapie eine externe Bestrahlung erhalten hatten. In einer Fallserie wurden die Patienten konsekutiv rekrutiert [28]. Das durchschnittliche Alter lag zwischen 67 und 71 Jahren, der pre-operative PSA betrug durchschnittlich 8 ng/ml, der Gleason Score war beim Großteil

der Patienten ≤ 10 und das durchschnittliche pre-operative Prostatavolumen wurde mit 21 – 35 ml angegeben. Die Patienten erhielten bis zu 5 HIFU Behandlungen und wurden durchschnittlich über einen Zeitraum von 15 bis 18 Monaten beobachtet.

Die biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate wurde nicht angegeben. Die negative Biospieerate betrug 78 - 80%, wobei der Zeitpunkt der Erhebung in einer Fallserie mit 15 Monaten [27] und in den anderen beiden Studien nicht angegeben wird [28, 30].

**negative Biospieerate 78
– 80% nach ~15
Monaten**

In 1 Fallserie wurden die Lebensqualität der Patienten betreffende Endpunkte mit einem Fragebogen erhoben, die Daten jedoch nicht präsentiert [28].

Salvage-Therapie bei Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie

Für die Sekundärtherapie mit Ablatherm[®]-HIFU bei Lokalrezidiv eines Prostatakarzinoms nach radikaler Prostatektomie liegt keine Evidenz vor.

keine Evidenz

4.2.2 Sonablate[®]

Primärtherapie

Für die Primärtherapie des Prostatakarzinoms mit Sonablate[®]-HIFU wurden 7 Fallserien identifiziert [21, 32, 33, 36-39], welche von 3 Studiengruppen in Großbritannien, Italien und Japan durchgeführt wurden.

**7 Fallserien von 3
Studiengruppen**

Es wurden zwischen 63 und 517 Patienten mit Sonablate[®]-HIFU behandelt, welche in 4 Fallserien konsekutiv rekrutiert wurden [32, 36, 38, 39]. Es wurden sowohl lokalisierte (T1-T2, N0, M0) als auch lokal fortgeschrittene (T3, N0, M0) Prostatakarzinome mit HIFU behandelt. Das durchschnittliche/ mediane Patientenalter lag zwischen 64 und 72 Jahren, der durchschnittliche/ mediane PSA betrug 5 bis 10 ng/ml. Der Gleason Score war beim Großteil der Patienten ≤ 7 und das mediane pre-operative Prostatavolumen betrug 22 bis 33 ml. Die Patienten erhielten zwischen 1 und 4 HIFU Behandlungen, wobei der Großteil 1 Behandlung erhielt. Der durchschnittliche/ mediane Beobachtungszeitraum lag zwischen 12 und 34 Monaten.

**63 – 517 Patienten, ~68
Jahre, PSA ~8 ng/ml,
Gleason-Score ≤ 7**

Die biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate wurde in 6 Fallserien dargestellt und betrug 78 - 84% nach 1 Jahr, 0 - 91% nach 2 Jahren, 20 - 86% nach 3 Jahren und 45 - 84% nach 5 Jahren [32, 33, 36-39]. Die negative Biopsierate wurde in 5 [32, 33, 36, 37, 39], der Zeitpunkt der Biopsie in 3 Studien präsentiert. Die negative Biopsierate betrug dementsprechend 19 - 89% nach 6 Monaten und 77 - 84% nach 12 Monaten [32, 33, 36].

**biochemisch
krankheitsfreie
Überlebensrate 45 –
84% nach 5 Jahren,
negative Biospieerate 77
– 84% nach 1 Jahr**

In allen Fallserien wurde die Lebensqualität der Patienten betreffende Endpunkte mittels Fragebögen erhoben, Ergebnisse wurden in 4 Studien dargestellt [21, 32, 33, 36]. Dabei zeigte sich eine Verschlechterung des IEF⁴ um durchschnittlich 6 Punkte 12 Monate nach HIFU-Behandlung im Vergleich zu Werten vor Therapie [21]. Im Vergleich dazu zeigte der IPSS⁵ Verbesserungen oder Verschlechterungen von ± 1 Punkt.

⁴ IEF = International Index of Erectile Function (30 Punkte Skala)

⁵ IPSS = International Prostate Symptom Score (35 Punkte Skala)

Salvage-Therapie

keine Evidenz Für die Sekundärtherapie eines Lokalrezidivs mit Sonablate[®]-HIFU liegt keine Evidenz vor.

4.3 Sicherheit und Mortalität

**NW: Harntrakt,
Rektum,
Potenzstörungen,
Schmerzen**

Mit HIFU assoziierte unerwünschte Nebenwirkungen wurden in allen Fallserien erhoben und umfassten vor allem Nebenwirkungen des Harntraktes (Verengungen der ableitenden Harnwege, Harnretention, Harnwegsinfektionen, Harninkontinenz), des Rektums (Verbrennungen der rektalen Schleimhaut, rektourethrale Fistelbildungen, Stuhlinkontinenz), Potenzstörungen und Schmerzen.

Die Evidenzprofile zu Sicherheit und Mortalität von Ablatherm[®]-HIFU und Sonablate[®]-HIFU sind in den Tabellen 5-2, 5-3 und 5-4 dargestellt.

4.3.1 Ablatherm[®]

Primärtherapie

NW: 0 – 70%

Die verschiedenen Nebenwirkungen wurden in den Fallserien mit unterschiedlicher Häufigkeit dargestellt. Unerwünschte Nebenwirkungen des Harntraktes traten bei 2 – 58% der Patienten auf, solche des Rektums bei 0 - 15%. Von Impotenz/ erektilen Funktionsstörungen waren 18 – 70% der Patienten betroffen. Schmerzen traten bei 1 – 6% der Patienten auf.

**Gesamt-/
krankheitsspezifische
Überlebensrate nach 5
Jahren 90%/ 100%**

Gesamtüberlebensrate und krankheitsspezifische Überlebensrate wurden in einer rezenten Fallserie aus dem Jahr 2008 präsentiert. Demnach betragen die Gesamtüberlebensrate und krankheitsspezifische Überlebensrate 90%/ 100 % nach 5 Jahren und 83%/ 98% nach 8 Jahren [22].

Salvage-Therapie bei Lokalrezidiv nach externer Radiotherapie

**NW: 1 – 77%
Mortalität: keine
Evidenz**

Unerwünschte Nebenwirkungen des Harntraktes sowie des Rektums erfuhr 1 – 35% beziehungsweise 1 – 6% der Patienten. Impotenz/ erektilen Funktionsstörungen und Schmerzen wurden in einer Studie erhoben und betrafen 77% und 1% der Patienten [28].

Zur Mortalität liegt keine Evidenz vor.

Salvage-Therapie bei Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie

keine Evidenz

Es liegt keine Evidenz vor.

4.3.2 Sonablate®

Primärtherapie

Unerwünschte Nebenwirkungen des Harntraktes traten bei 1 – 30% der Patienten auf, solche des Rektums bei 0 – 2% der Patienten. 1 – 39% der Patienten gaben Impotenz/ erektile Funktionsstörungen an. Schmerzen wurden in keiner der Fallserien erhoben.

NW: 0 – 39%

Zur Mortalität liegt keine Evidenz vor.

Mortalität: keine Evidenz

Salvage-Therapie

Es liegt keine Evidenz vor.

keine Evidenz

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [20]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

GRADE-Schema: sehr niedrige Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von HIFU beim Prostatakarzinom

Gemäß GRADE wird die Qualität der Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien zunächst als „Hoch“ eingestuft und dann anhand der Kriterien zur kritischen Beurteilung von Studien höher oder niedriger gestuft. Beobachtungsstudien werden entsprechend GRADE anfangs als „Niedrig“ eingestuft [44]. Liegen Faktoren vor, welche die Qualität der jeweiligen Beobachtungsstudie vermindern, ist das Qualitätsniveau auf „Sehr Niedrig“ einzustufen. Solche Faktoren sind Limitationen im Studiendesign oder in der Studiendurchführung, Inkonsistenz der Ergebnisse, Indirektheit der Evidenz, ungenaue/ spärliche Daten sowie Publikationsbias. Eine Anhebung auf moderate oder hohe Qualität ist bei Nachweis eines großen Behandlungseffektes oder einer Dosis-Wirkungs Beziehung möglich und wenn alle möglichen Confounder das Ausmaß eines offensichtlichen Behandlungseffektes vermindern würden. Ist jedoch einmal die Einstufung der Evidenz als „sehr niedrige Qualität“ erreicht, ist es nicht mehr möglich, das Qualitätsniveau erneut anzuheben [44]. Die Qualität der Evidenz der vorliegenden 20 Fallserien zu HIFU [21-40] wurde zunächst als „Niedrig“ bewertet, jedoch aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns aller 20 Fallserien zu „Sehr Niedrig“ herabgestuft [45]. Zusätzlich besteht in 16 dieser Fallserien [22-28, 30, 34-40] der Verdacht von Publikationsbias. In Tabelle 5-1 sind die Qualitätsstufen unterschiedlicher Studiendesigns dargestellt.

Table 5-1: Studiendesigns und Qualitätsstufen

Zugrundeliegendes Studiendesign	Qualitätsstufe
Randomisiert kontrollierte Studien (RCTs)	Hoch
Herabgestufte RCTs oder hochgestufte Beobachtungsstudien	Mittel
Gut gemachte Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppe & RCTs mit schwerwiegenden Fehlern	Niedrig
Andere Studien und Evidenzquellen (z.B. Fallberichte oder Fallserien)	Sehr niedrig

Quelle: Kunz R. et al., Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis, 2. Auflage, 2007, S. 237 [45]

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegenden Fragestellungen ist in den Tabellen 5-2, 5-3 und 5-4 dargestellt.

Table 5-2: Evidence profile - Efficacy and safety of Ablatherm®-HIFU

Number of studies/ patients	Study design	Methodological quality	Consistency of results	Directness of evidence	Magnitude of effect	Other modifying factors ¹	Level of evidence
Outcome: biochemical disease-free survival rate							
2/ 367	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	no important inconsistency	direct	66 - 77% at 5y, 69% at 7y	publication bias likely	very low
Outcome: negative biopsy rate							
10/ 1,849	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	86% at 3m, 65 - 94 % at ? (point in time not specified)	publication bias likely, lack of precise data	very low
Outcome: overall survival rate							
1/ 140	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	only one trial	direct	90% at 5y, 83% at 8y	publication bias likely	very low
Outcome: prostate-cancer specific survival rate							
1/ 140	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	only one trial	direct	100% at 5y, 98% at 8y	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events urinary tract³							
4/ 702 - 11/ 1,907 ⁴	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	2 - 58%	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events potency⁵							
8/ 1,714	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	18 - 70%	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events rectum⁶							
1/ 184 - 6/ 969 ⁷	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	0 - 15%	publication bias likely	very low
Outcome: pain							
6/ 927	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	no important inconsistency	direct	1 - 6%	publication bias likely	very low
Outcome: IEFF (30 point scale)							
no evidence							
Outcome: IPSS (35 point scale)							
4/ 671	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	improved by 1 to 4 points, or worsened by 3 points (baseline vs. last follow-up)	publication bias likely	very low
Outcome: IPSS - Quality of life (6 point scale)							
3/ 525	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	no important inconsistency	direct	changed by ±1 point (baseline vs. last follow-up)	publication bias likely	very low

¹ Low incidence, lack of precise data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

² All observational studies have been downgraded from low quality to very low quality because of case-series with lack of control group; further factors lowering the quality of evidence apply, such as the likely occurrence of publication bias

³ Adverse events urinary tract: bladder neck/ urethral stricture/ stenosis, prolonged urinary retention, urinary tract infection, urinary incontinence

⁴ Not all adverse events concerning urinary tract were assessed in all studies

⁵ Adverse events potency: impotence/ erectile dysfunction, retrograde ejaculation

⁶ Adverse events rectum: rectal burn, recto-urethral fistula, stooly incontinence

⁷ Not all adverse events concerning rectum were assessed in all studies

Table 5-3: Evidence profile - Efficacy and safety of Sonablate®-HIFU

Number of studies/ pts	Study design	Methodological quality	Consistency of results	Directnes of evidence	Magnitude of effect	Other modifying factors ¹	Level of evidence
Outcome: biochemical disease-free survival rate							
6/ 1,066	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency		78 – 84% at 1y, 0 – 91% at 2y, 20 – 86% at 3y, 45 – 84% at 5y	publication bias likely	very low
Outcome: negative biopsy rate							
5/ 885	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency		19 – 89% at 6m, 77 – 84% at 12 m	publication bias likely	very low
Outcome: overall survival rate							
no evidence							
Outcome: prostate-cancer specific survival rate							
no evidence							
Outcome: adverse events urinary tract³							
2/ 242 – 7/ 1,238 ⁴	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	1 – 30%	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events potency⁵							
4/ 833 – 5/ 1,005 ⁶	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	1 – 39%	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events rectum⁷							
1/ 72 – 5/ 1,096 ⁸	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	no important inconsistency	direct	0 – 2%	publication bias likely	very low
Outcome: pain							
no evidence							
Outcome: IEFF (30 point scale)							
1/ 172	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	only one trial	direct	worsened by 6 points (baseline vs. 12m post HIFU)	no	very low
Outcome: IPSS (35 point scale)							
4/ 671	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	no important inconsistency	direct	changed by ± 1 point (baseline vs. 12m post HIFU)	publication bias likely	very low
Outcome: IPSS – Quality of life (6 point scale)							
no evidence							

¹ Low incidence, lack of precise data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

² All observational studies have been downgraded from low quality to very low quality because of case-series with lack of control group; further factors lowering the quality of evidence apply, such as the likely occurrence of publication bias

³ Adverse events urinary tract: bladder neck/ urethral stricture/ stenosis, prolonged urinary retention, urinary tract infection, urinary incontinence

⁴ Not all adverse events concerning urinary tract were assessed in all studies

⁵ Adverse events potency: impotence/ erectile dysfunction, retrograde ejaculation

⁶ Not all adverse events concerning potency were assessed in all studies

⁷ Adverse events rectum: rectal burn, recto-urethral fistula, stooly incontinence

⁸ Not all adverse events concerning rectum were assessed in all studies

Table 5-4: Evidence profile – Efficacy and safety of Salvage-HIFU

Number of studies/ pts	Study design	Methodological quality	Consistency of results	Directness of evidence	Magnitude of effect	Other modifying factors ¹	Level of evidence
Outcome: biochemical disease-free survival rate							
no evidence							
Outcome: negative biopsy rate							
3/ 224	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	80% at 15m, 78 – 80% (point in time not specified)	publication bias likely, lack of precise data	very low
Outcome: overall survival rate							
no evidence							
Outcome: prostate-cancer specific survival rate							
no evidence							
Outcome: adverse events urinary tract³							
1/ 82 – 3/ 224 ⁴	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	important inconsistency	direct	1 – 35%	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events potency⁵							
1/ 82	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	only one trial	direct	77%	publication bias likely	very low
Outcome: adverse events rectum⁶							
3/ 224	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	no important inconsistency	direct	1 – 6%	publication bias likely	very low
Outcome: pain							
1/ 82	observational, case-series	serious limitations ² (-1)	only one trial	direct	1%	publication bias likely	very low
Outcome: IEFF (30 point scale)							
no evidence							
Outcome: IPSS (35 point scale)							
no evidence							
Outcome: IPSS – Quality of life (6 point scale)							
no evidence							

¹ Low incidence, lack of precise data, strong or very strong association, high risk of publication bias, dose-efficacy gradient, residual confounding plausible

² All observational studies have been downgraded from low quality to very low quality because of case-series with lack of control group; further factors lowering the quality of evidence apply, such as the likely occurrence of publication bias

³ Adverse events urinary tract: bladder neck/ urethral stricture/ stenosis, prolonged urinary retention, urinary tract infection, urinary incontinence

⁴ Not all adverse events concerning urinary tract were assessed in all studies

⁵ Adverse events potency: impotence/ erectile dysfunction, retrograde ejaculation

⁶ Adverse events rectum: rectal burn, recto-urethral fistula, stooly incontinence

6 Diskussion

Obwohl HIFU schon seit Beginn der 1990er Jahre zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt wird, stützt sich die Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit dieses Verfahrens ausschließlich auf Fallserien ohne Kontrollgruppen mit – für das Prostatakarzinom - meist kurzen Nachbeobachtungsperioden [21-40]. Prospektive, (randomisiert) kontrollierte Studien wurden bisher nicht durchgeführt beziehungsweise publiziert.

In nur 4 von insgesamt 14 Ablatherm[®] Fallserien wurde ein Sponsor genannt [28-31], 3 davon betrafen eine Studiengruppe in Frankreich [28-30]. Von den 7 Sonablate[®] Fallserien wurde in nur 2 Studien ein Sponsor genannt [21, 33].

In den identifizierten Fallserien dienten die Messung von Surrogatparametern, nämlich der PSA-Kinetik, sowie die Erhebung negativer Biopsiefunde zum Nachweis der Wirksamkeit von HIFU. Das biochemische Therapieversagen nach HIFU, das heißt ein erneuter PSA-Anstieg nach erfolgter Behandlung, wurde anhand unterschiedlicher Kriterien definiert, wie zum Beispiel den ASTRO-Kriterien [25, 30, 31, 33, 36-38] oder PHOENIX-Kriterien [22, 32, 39], welche für Therapieversagen nach Bestrahlungstherapie validiert wurden, nicht jedoch für Therapieversagen nach HIFU-Behandlung. Diesbezüglich wurde kürzlich die sogenannte Stuttgart Definition vorgeschlagen, welche dem PSA-Nadir plus 1,2 ng/ml entspricht, um Therapieversagen nach HIFU beurteilen zu können [46]. Diese Definition muss jedoch erst im Rahmen von prospektiven Studien validiert werden [46]. In 4 Studien wurde Therapieversagen anhand pre-definierter Kriterien [27-29, 34] erhoben, in 7 Studien wurden diesbezüglich keine Angaben gemacht [21, 23, 24, 26, 27, 35, 40].

Die biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate beim lokal begrenzten Prostatakarzinom betrug bei Ablatherm[®]-HIFU 66% beziehungsweise 77% nach 5 Jahren und 69% nach 7 Jahren [22, 34], bei Sonablate[®]-HIFU 78% nach 5 Jahren [38]. Die jeweilige biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate zeigte bei Sonablate[®]-HIFU eine ausgeprägte Abhängigkeit von der operativen Risikostratifizierung, das heißt, je höher das Risiko und damit je schlechter die Prognose, desto geringer die Überlebensrate zu jedem Zeitpunkt. Für Ablatherm[®]-HIFU gab es dazu keine Angaben. Ein direkter Vergleich des krankheitsfreien Überlebens ist aufgrund der vorliegenden Datenlage nicht möglich, im indirekten Vergleich entspricht die biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate sowohl von Ablatherm[®]-HIFU als auch von Sonablate[®]-HIFU jener der radikalen Prostatektomie, welche beim lokal begrenztem Prostatakarzinom 69 - 84% nach 5 Jahren und 52 - 75% nach 10 Jahren beträgt [2].

ausschließlich unkontrollierte Fallserien, fehlende Langzeitergebnisse

Sponsoren meist nicht genannt

Surrogatparameter

unterschiedliche Versagenskriterien, nicht für HIFU validiert

biochemisch krankheitsfreie Überlebensrate nach 5 Jahren: HIFU 66 – 78% vs. Prostatektomie 69 – 84%

wieviele Patienten wann biopsiert?	Negative Biopsieraten wurden ebenfalls zum Nachweis der Wirksamkeit von HIFU herangezogen. Bei Ablatherm®-HIFU sowohl als Primärtherapie als auch als Sekundärtherapie wurde in nur einer Studie der exakte Zeitpunkt der Biopsie mit 3 Monaten beziehungsweise durchschnittlich 15 Monaten postinterventionell angegeben [27]. Bei Sonablate®-HIFU wurde der Zeitpunkt der Biopsie in 3 Fallserien berichtet [32, 33, 36]. Bei beiden HIFU-Geräten zeigten sich ausgeprägte Unterschiede in den negativen Biopsieraten zwischen Patienten mit niedrigem und solchen mit hohem Risikoprofil, wobei die negative Biopsierate mit steigendem Risikoprofil deutlich abnahm [32, 35]. In allen anderen Studien, welche negative Biopsieraten berichteten, wurde der Zeitpunkt der Biopsie nicht genannt [22-26, 28-30, 34, 35, 37, 39, 40]. Weiters wurde in keiner der Studien angegeben, wieviele Patienten sich zu welchem Zeitpunkt einer Biopsie unterzogen haben.
patientenrelevante Endpunkte selten erhoben, noch seltener publiziert	Patientenrelevante Endpunkte, wie das Gesamtüberleben oder die krankheitsspezifische Überlebensrate, wurde in nur einer von 20 Studien berichtet [22]. Obwohl Fragebögen, welche die Lebensqualität betreffende Endpunkte der Patienten erhoben, in insgesamt 14 Studien [21, 23-25, 28, 29, 32-34, 36-40] zum Einsatz kamen, wurden entsprechende Daten in nur wenigen Studien einigermäßen verwertbar präsentiert [21, 25, 33, 36].
NW: Harntrakt, Rektum, Potenz, Schmerzen	Unerwünschte Nebenwirkungen der HIFU Therapie betrafen vor allem den Harntrakt, das Rektum, Impotenz und Schmerzen. Im Vergleich umfassen Komplikationen, welche im Rahmen einer radikalen Prostatektomie auftreten können, unter anderem Harninkontinenz (0 - 50%), Obstruktion der Harnabflusswege (0 - 15%), Impotenz (29 - 100%) und Verletzungen des Rektums (0 - 5%) wobei die Inzidenz von Nebenwirkungen von der Wahl des chirurgischen Verfahrens sowie der Erfahrung des Operateurs abhängig ist. In der Literatur werden perioperative Todesfälle bei der radikalen Prostatektomie mit 0 - 2% der Patienten angegeben [2]. Weiters werden nach Radiotherapie vor allem Harninkontinenz (5%), Obstruktion der Harnabflusswege (7%) und gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Proktitis (8%) und chronische Diarrhoe (4%), beobachtet. Außerdem besteht nach Radiotherapie ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zweitmalignoms, vor allem der Harnblase und des Rektums [2].
Limitationen	Die in unserer Literaturrecherche identifizierte Evidenz bezüglich HIFU zur Behandlung des Prostatakarzinoms weist folgende Limitationen auf:
unkontrollierte Fallserien	<ul style="list-style-type: none"> ❖ In allen 20 Fallserien fehlt der Vergleich mit einer Kontrollintervention (Radikale Prostatektomie/ Radiotherapie) beziehungsweise mit keiner Intervention (Aktive Überwachung). Da der Netto-Nutzen jedoch nur im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gemessen werden kann, ist die Beurteilung des Netto-Nutzen von HIFU zur Therapie des Prostatakarzinoms nicht möglich.
Mehrfachpublikationen	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Es liegt der Verdacht von Mehrfachpublikationen nahe, nachdem die insgesamt 20 Fallserien von nur 7 (internationalen) Studiengruppen publiziert wurden. Die Gesamtanzahl der bisher mit HIFU behandelten Patienten ist daher unbekannt.
unterschiedliche Geräte – Vergleich von Endpunkten möglich?	<ul style="list-style-type: none"> ❖ In 7 Fallserien wurde im Laufe der Zeit die gleiche Patientenpopulation mit unterschiedlichen Geräten desselben Herstellers behandelt [22, 26, 29, 30, 34, 35, 39]. Dies jedoch erschwert einen Vergleich der zu Wirksamkeit und Sicherheit erhobenen Endpunkte nicht nur zwischen den Studien, sondern auch innerhalb derselben Studienpopulation.

- ❖ In nur 9 Fallserien wurden Patienten konsekutiv rekrutiert [23, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 39, 40]. Nicht-konsekutive Rekrutierung kann jedoch durch Selektion zur Verzerrung der Ergebnisse führen. Weitere Faktoren, welche die Ergebnisse verzerren könnten, sind heterogene Patientenpopulationen mit variierenden prognostischen Risikoprofilen sowie neoadjuvante Hormontherapien und neoadjuvante transurethrale Resektionen der Prostata, die bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurden.

fehlende konsekutive Rekrutierung, heterogene Populationen
- ❖ Die Anzahl der HIFU-Behandlungen variierte insgesamt zwischen 1 und 5, wobei wiederholte Behandlungen offensichtlich nicht als HIFU-Therapieversagen gewertet wurden.

1 – 5 Behandlungen
- ❖ Die durchschnittlichen/ mittleren Beobachtungszeiträume waren für eine adäquate Beurteilung des Therapieverlaufes nach HIFU eher kurz. Informationen zu Patienten, welche im Verlauf der Beobachtung verloren gingen, waren spärlich. Weiters wurde häufig nicht angegeben, an vielen Patienten und zu welchem Zeitpunkt die jeweiligen Endpunkte gemessen wurden.

loss to follow-up?
- ❖ Es ist fraglich, inwieweit biochemische Surrogatparameter und Biopsiebefunde mit klinisch patientenrelevanten Endpunkten korrelieren.

Surrogatparameter
- ❖ Durch die für das Prostatakarzinom eher kurzen Nachbeobachtungszeiträume (durchschnittlich von 0,5 bis 6 ± 1 Jahre) gibt es nur eingeschränkte Evidenz zu Langzeitergebnissen nach HIFU.

fehlende Langzeitergebnisse

Zusammenfassend ist kritisch anzumerken, dass es sich in den meisten Fallserien um Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom mit günstigen prognostischen Faktoren, die meist jünger als 70 Jahre waren, handelte. Bei dieser Patientenpopulation ist jedoch neben der radikalen Prostatektomie und der perkutanen Bestrahlungstherapie auch die Aktive Überwachung eine Option, welche zwar kurzfristige Kontrollen (digitale rektale Untersuchung, PSA-Bestimmung, Stanzbiopsie) erfordert, jedoch mit weniger Nebenwirkungen behaftet ist und die Lebensqualität der Patienten weniger stark beeinträchtigen würde als eine HIFU- Behandlung.

Informationen zu abgeschlossenen, in Planung befindlichen oder laufenden Studien können unter www.clinicaltrials.gov abgerufen werden. Derzeit laufen 8 Studien von HIFU zur Therapie des Prostatakarzinoms, wovon 6 unkontrolliert sind. Die 2 verbleibenden Studien sind nicht-randomisierte, kontrollierte Studien, in denen HIFU mit Cryo-Chirurgie (ebenfalls experimentell) beziehungsweise mit Brachytherapie verglichen wird. Aufgrund des Fehlens von abgeschlossenen, laufenden oder geplanten Studien, welche HIFU zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit konventionellen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie, Aktive Überwachung) vergleichen, ist in den nächsten zwei Jahren nicht mit einer Änderung der Evidenzlage zu diesem Thema zu rechnen. Eine neuerliche Evaluation von HIFU zur Therapie des Prostatakarzinoms in den kommenden zwei Jahren ist daher nicht empfehlenswert.

7 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen von HIFU zur Behandlung des Prostatakarzinoms beurteilen zu können. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

derzeit nicht empfohlen

Table 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

8 Literaturverzeichnis

1. Statistik Austria. *Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich 2004 (Standardpublikation)*. 2004 [cited 2010 February 10]; Available from:
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/index.html.
2. European Association of Urology. *Guidelines on Prostate Cancer*. 2009 [cited 2010 February 10]; Available from:
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online/>.
3. UpToDate. *Prostate cancer*. 2009 [cited 2010 March 04]; Available from:
http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=prost_ca/2848&selectedTitle=1%7E150&source=search_result
4. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms*. 2009 [cited 2010 February 23]; Available from: <http://www.urologenportal.de/fachbesucher.html>.
5. Association of Italian Urologists. *Guidelines on Prostate Cancer: diagnosis, staging and therapy*. 2008 [cited 2010 March 25]; Available from: <http://www.auro.it/index.php/documenti-iniziativa/linee-guida/>.
6. Rebillard, X., et al., *High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology*. BJU International, 2008. **101**(10): p. 1205-13.
7. British Uro-oncology Group (BUG), British Association of Urological Surgeons (BAUS): Section of Oncology, and British Prostate Group (BPG). *MDT (Multi-disciplinary Team) Guidance for Managing Prostate Cancer*. 2009 [cited 2010 March 25]; 2nd Edition:[Available from: http://www.baus.org.uk/baus_subspecialty_sections/section_of_oncology/guidelines.phtml].
8. American Urological Association. *Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update*. 2007 [cited 2010 February 10]; Available from:
<http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm?sub=pc>.
9. National Collaborating Centre for Cancer for the National Institute for Clinical Excellence. *Prostate cancer: Diagnosis and treatment*. February 2008 [cited 2010 February 10]; Available from:
<http://guidance.nice.org.uk/CG58>.
10. Kratzik C. für den Arbeitskreis Urologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie. *Prostatakarzinom*. 2003 [cited 2010 February 15]; Available from: <http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dsmid=82069>
11. Tsakiris, P., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound devices: a critical appraisal of the available evidence*. Journal of Endourology, 2008. **22**(2): p. 221-9.
12. Rewcastle, J.C. and J.C. Rewcastle, *High intensity focused ultrasound for prostate cancer: a review of the scientific foundation, technology and clinical outcomes*. Technology in Cancer Research & Treatment, 2006. **5**(6): p. 619-25.
13. Thuroff, S. and C. Chaussy, *HIFU in urological oncology*. Urologe - Ausgabe A, 2008. **47**(4): p. 431-440.

14. Ganzer, R., et al., *Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) - Stellenwert in der Therapie des Prostatakarzinoms*. Journal Onkologie, 2009. **04**: p. 167-71.
15. Murat, F.J., et al., *Current status of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: technology, clinical outcomes, and future*. Current Urology Reports, 2008. **9**(2): p. 113-21.
16. EDAP TMS. 2010 [cited 2010 February 10]; Available from: <http://www.edap-tms.com/>.
17. Focus Surgery Inc.. 2010 [cited 2010 February 10]; Available from: <http://www.focus-surgery.com/AboutUs.htm>.
18. Illing, R., et al., *The clinical applications of high intensity focused ultrasound in the prostate*. International Journal of Hyperthermia, 2007. **23**(2): p. 183-91.
19. Illing, R., et al., *Sonablate-500: transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer*. Expert Review of Medical Devices, 2006. **3**(6): p. 717-29.
20. Gartlehner, G., C. Wild, and R. Felder-Puig. *Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.). HTA-Projektbericht 06*. 2009 [cited 2010 March 04]; Available from: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/3/HTA-Projektbericht_06_\(2.Auflage\).pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/3/HTA-Projektbericht_06_(2.Auflage).pdf).
21. Ahmed, H.U., et al., *High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series*. British Journal of Cancer, 2009. **101**(1): p. 19-26.
22. Blana, A., et al., *First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer*. European Urology, 2008. **53**(6): p. 1194-201.
23. Blana, A., et al., *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience*. Urology, 2004. **63**(2): p. 297-300.
24. Chaussy, C., et al., *Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer*. Journal of Endourology, 2001. **15**(4): p. 437-40; discussion 447-8.
25. Chaussy, C., et al., *The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection*. Current Urology Reports, 2003. **4**(3): p. 248-52.
26. Chaussy, C.G., et al., *High-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer*. Journal of Endourology, 2000. **14**(3): p. 293-9.
27. Colombel, M., et al., *Clinical results of the prostate HIFU project*. European Urology, Supplements, 2006. **5**(6): p. 491-494.
28. Gelet, A., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer*. [Erratum appears in J Endourol 2000 Oct;14(8):697]. Journal of Endourology, 2000. **14**(6): p. 519-28.
29. Gelet, A., et al., *Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome*. European Urology, 2001. **40**(2): p. 124-9.
30. Gelet, A., et al., *Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography*. Urology, 2004. **63**(4): p. 625-9.
31. Lee, H.M., et al., *High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer*. Prostate Cancer & Prostatic Diseases, 2006. **9**(4): p. 439-43.

32. Mearini, L., et al., *Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience*. Journal of Urology, 2009. **181**(1): p. 105-11; discussion 111-2.
33. Muto, S., et al., *Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer*. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2008. **38**(3): p. 192-9.
34. Poissonnier, L., et al., *Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients*. European Urology, 2007. **51**(2): p. 381-7.
35. Thuroff, S., et al., *High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study*. Journal of Endourology, 2003. **17**(8): p. 673-7.
36. Uchida, T., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study*. Hinyokika Kyo - Acta Urologica Japonica, 2005. **51**(10): p. 651-8.
37. Uchida, T., et al., *Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound*. BJU International, 2006. **97**(1): p. 56-61.
38. Uchida, T., et al., *Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer*. International Journal of Urology, 2006. **13**(3): p. 228-33.
39. Uchida, T., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Eight-year experience: Original Article: Clinical Investigation*. International Journal of Urology, 2009. **16**(11): p. 881-886.
40. Walter, B., et al., *Combination from TUR-P and high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localized prostate cancer - Experience with 70 patients*. Journal fur Urologie und Urogynakologie, 2004. **11**(4): p. 5-10.
41. Thuroff, S., et al., *[Therapy of local prostatic carcinoma with high intensity focussed ultrasound (HIFU). Outcome and side-effects]*. Urologe (Ausz A), 2001. **40**(3): p. 191-4.
42. Chaussy, C., et al., *High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years*. Molecular Urology, 2000. **4**(3): p. 179-82.
43. Thuroff, S., et al., *High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events*. Molecular Urology, 2000. **4**(3): p. 183-7; discussion 189.
44. The GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ, 2004. **328**(19 June 2004).
45. Kunz, R., et al., *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. 2007, Deutscher Ärzte-Verlag: Köln. p. 237.
46. Blana, A., et al., *High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure*. BJU International, 2009. **104**(8): p. 1058-62.