

7.4. Follow-Up

Es soll eine Nachsorge in jährlichen Abständen erfolgen. Dafür werden dynamische Verlaufsbögen angelegt, die ein Rezidiv/Progress mittels PSA-Verlauf und ggf. gewonnener Kontrollhistologie dokumentieren. Eventuelle Bildgebungen oder klinische Untersuchungsbefunde können erfasst werden. Weiterhin umfasst die Nachsorge standardisierte Fragebögen bezüglich Miktionsprobleme, allgemeiner Lebensqualität, Kontinenz und Potenz, schließlich werden Begleit- oder Folgeerscheinungen, insbesondere stationäre Aufnahmen, operative Therapie o. ä. dokumentiert.

8. Statistische Überlegungen

Es wird mit 1000 eingeschlossenen Patienten pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland gerechnet. Eine jährliche Auswertung der Studienpopulation und Publikation der Ergebnisse ist durch die Studienkoordinatoren im Rahmen sämtlicher HIFU-Therapie-Zentren Deutschlands regelmäßig geplant.

Die hohe zu erwartende Fallzahl soll eine nachhaltige Dokumentation der Therapiequalität wie oben beschrieben dokumentieren. Neben den im Rahmen der Anwendungsbeobachtung fortlaufend erfassten Patienten, sollen auch die Patienten zahlenmäßig mit aufgenommen werden, die aus der weiteren Erfassung abgesprungen, ausgeschieden oder verlorengegangen sind. Dieses erlaubt später die Einteilung der Population in die Analysegruppen nach Protokoll bzw. nach Behandlungsabsicht. Bisherige Studien untersuchen kleine, monozentrische Kollektive mit bis zu 200 Patienten.

9. Dokumentation

Die Datenbank „@-Registry“ ist über das Internet (128 Bits Secure-Verschlüsselung) unter folgender Adresse erreichbar: <https://www.at-registry.com>. Eine Registrierung mit Benutzerdaten und PIN ist notwendig. Diese Datenbank erfüllt höchste Kriterien der Datensicherheit. Der Datensatz wird pseudonymisiert verschlüsselt gespeichert und ist nur nach Eingabe einer Benutzeridentifikation und PIN zugänglich. Im @-Registry-Datensatz finden sich keinerlei persönliche Daten des Patienten wie Name, Vorname, Initialen oder Adresse, sondern lediglich das Geburtsjahr des Betroffenen und eine verschlüsselte ID-Nummer. Die Dateneingabe wird zeitlich verfolgt und eventuelle Modifikationen sind nachvollziehbar.

Im Rahmen der Datenbank erhält der Fall eine eindeutige Identifikations-Nummer mit fünf Stellen. Zusätzlich sollte das Geburtsjahr des Patienten erfasst werden. Alle übrigen individuellen Parameter wie Name, Vorname und Adresse sind lediglich den behandelnden Kliniken des jeweiligen Patienten bekannt und werden nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen. Die datenschutzrechtliche Sicherheit der Datenbank wurde durch französische Institutionen geprüft und zertifiziert.

10. Literatur

1. Blana A, Hierl J, Rogenhofer S, Lunz JC, Wieland WF, Walter B, Bach T, Ganzer R. Factors predicting for formation of bladder outlet obstruction after high-intensity focused ultrasound in treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(5):863-7.
2. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, Coulange C, Association Francaise d'Urologie. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205-13.
3. Tsakiris P, Thuroff S, de la Rosette J, Chaussy C. Transrectal high-intensity focused ultrasound devices: a critical appraisal of the available evidence. *J Endourol* 2008;22(2):221-9.
4. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the longterm results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1194-201.
5. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009
6. http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf

Studienprotokoll

Adaptiert nach der, von der Urologischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorgelegten Originalversion des Protokolls in der Version 1.1. vom 17.8.2010 (Finales Votum vom 20.8.2010)

Anwendungsbeobachtung der Therapie mit Hochintensivem Fokussierten Ultraschall (HIFU) bei Prostatakrebs

Studienkoordinatoren für Deutschland:

Univ.-Prof. Dr. Martin Schostak
Direktor der
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Leipziger Straße 44
D - 39120 Magdeburg

Telefon: 0391 / 67-15036
Fax: 0391 / 67-15094
martin.schostak@med.ovgu.de

PD Dr. Andreas Blana
Chefarzt der
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Klinikum Fürth
Jakob-Henle-Strasse 1
D - 90766 Fürth

Telefon: 0911/ 7580-1351
Fax: 0911/ 7580-1897
andreas.blana@klinikum-fuerth.de

Teilnehmende Zentren:

Jedes in Deutschland mit Ablatherm® behandelnde HIFU-Zentrum.

Wichtigste Einschlusskriterien:
Prostatakarzinom, bei dem HIFU als mögliche lokale Therapie in Betracht kommt.

Studiendesign:
Prospektive, offene, nicht randomisierte Studie.

Wichtigste Ziele:
Nachweis der Effektivität und Verträglichkeit einer Behandlung mit HIFU.

1. Einführung und Rechtfertigung

Der Prostatakrebs als häufigste männliche Tumorerkrankung in der Bundesrepublik Deutschland ist über unterschiedlichste Therapiemaßnahmen kurativ behandelbar. Der hoch intensive fokussierte Ultraschall (HIFU) wird seit vielen Jahren klinisch angewendet. Die onkotherapeutische Effektivität und das Nebenwirkungsspektrum ist in klinischen Studien gut dokumentiert.¹⁻⁵ Allerdings fehlen Daten aus größeren Serien aus der Versorgungsforschung.

Im September 2009 wurden neue interdisziplinäre Leitlinien der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms veröffentlicht. Darin wird festgestellt, dass derzeit noch keine Studiendaten vorliegen, die eine Bewertung von HIFU ermöglichen. Ein routinemäßiger Einsatz der Therapie für die Indikation sei deshalb noch nicht gerechtfertigt. Im Hintergrundtext dieses Statements wird präzisiert, dass HIFU nach Möglichkeit im Rahmen von klinischen Anwendungsbeobachtungen durchgeführt werden sollte. Nur eine besonders hohe Erfassungsdichte der Therapiedaten kann mittelfristig eine ausreichende Basis für eine Therapieempfehlung mit besserem Evidenzgrad rechtfertigen.

Eine internetbasierte Datenbank zur Erfassung der geforderten Parameter existiert bereits seit 2009: Die sogenannte „@-Registry“. In dieser Datenbank werden die klinischen sowie epidemiologischen Daten des Patienten, die Therapieparameter und der postoperative Verlauf hinsichtlich Lebensqualität und onkotherapeutischem Ergebnis dokumentiert. Mit der hier vorliegenden Anwendungsbeobachtung streben wir ein flächendeckendes System zur nahezu lückenlosen Erfassung sämtlicher HIFU-Therapien in der Bundesrepublik Deutschland an.

2. Therapie

Sämtliche für die Anwendungsbeobachtung zu dokumentierenden Fälle werden mit den Geräten der Firma EDAP TMS (Vaulx-en-Velin, Frankreich) durchgeführt. Das verwendete Gerät heißt Ablatherm® und enthält ein 3-MHz-Therapieschallwandler sowie eine endorektale Ultraschallsonde der Firma B&K. Diese beiden Komponenten werden von einem mit speziellem Koppelmedium gefüllten Latexballon umgeben. Die bildgebende Darstellung der Prostata erfolgt in zwei Ebenen. Softwaregestützt definiert der Anwender die Grenzen des Behandlungsareals unter Berücksichtigung der Form der Prostata. Anschließend erfolgt rechnergestützt die Behandlung mit der Echtzeitkontrolle. Vor jeder Energieauslösung überprüft die Software den Abstand zwischen Schallwandler und Rektumwand. Falls nötig wird die Position korrigiert. Ein Kühlkreislauf schützt die Rektumwand durch Abtransport der während jeder Auslösung absorbierten Energie. Die Behandlung erfolgt unter Spinal- oder Vollnarkose. Die Ankopplung zwischen Ballon und Rektumwand erfolgt mit Ultraschallgel. Am Ende der Behandlung wird ein transurethraler Katheter oder ein suprapubischer Katheter eingelegt. Die HIFU-Therapie ist in Deutschland zugelassen und CE-zertifiziert, wie oben erwähnt gilt sie jedoch noch nicht als Standardtherapie.

3. Methodik

Nationale, prospektive, multizentrische Studie; offen, nicht randomisiert.

4. Patientenzahl

Nahezu alle in Deutschland mit HIFU-therapierten Patienten sollen eingeschlossen werden, d. h. ca. 1000 Patienten pro Jahr (Stand: 2009). Hauptzielkriterium ist das Gesamtüberleben der Betroffenen, Nebenzielkriterien sind das tumorspezifische Überleben und eine Analyse der Akut- und Spättoxizität des Verfahrens.

5. Patientenselektion

5.1. Einschlusskriterien

- Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen eine lokale Therapie eine Verbesserung der Krankheitssituation verspricht.
- Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung nach vollständiger Aufklärung über Natur und Zweck der Beobachtung, bestätigt durch Unterschrift auf Aufklärungsdokument.

5.2. Ausschlusskriterien

- Akute, unbehandelte Harnwegsinfektion.
- Vorbestehende Harnwegs- oder Rektumfistel.
- Analstenosen, die das Einführen des HIFU-Schallkopfes nicht ermöglichen.

6. Ethische Aspekte

Diese klinische Anwendungsbeobachtung ist entsprechend der Erklärung von Helsinki und deren Ergänzungen (Tokyo Oktober 1975, Venedig Oktober 1983, Hongkong September 1989, Somerset West Oktober 1996) und in Übereinstimmung mit dem Europäischen Standard EN 540 durchzuführen.

Eine Patienteninformation informiert über:

- Ziele der Anwendungsbeobachtung.
- Möglichkeit der vorzeitigen Beendigung der Anwendungsbeobachtung.
- Freiwilligkeit der Teilnahme.
- Möglichkeit das Einverständnis ohne Angabe von Grund zu widerrufen.
- Möglichkeit weitere Informationen anzufordern.
- Einwilligung des Patienten zur anonymen Verwendung seiner Daten im Rahmen der Datenbank.

7. Studienablauf und erfasste Details

Ist eine HIFU-Therapie bei einem Patienten mit Prostatakrebs geplant, so erfolgt im Rahmen der Aufklärung über die Therapie auch die Aufklärung über die geplante Dokumentation der klinischen Daten des Patienten im Rahmen der „@-Registry“ (<https://www.at-registry.com>). Im Verlauf werden folgende Parameter erfasst und dokumentiert:

7.1. Base-Line-Dokumentation

- Stadieneinteilung durch Beurteilung des lokalen Stadiums (T1 / T2 / T3), des Lymphknotenstadiums (N0 / NX / N1) und des Metastasierungsstadiums (M0 / MX / M1).
- Medizinische Komorbidität (inkl. Voroperationen).
- Initialer PSA-Wert und wenn bekannt weitere PSA-Werte im Verlauf.
- Der feingewebliche Befund mit Datum. Dabei wird differenziert, ob das Gewebe durch Biopsie, durch transurethrale Resektion oder anderweitig gewonnen wurde.
- Basisbildgebung: MRT /CT/ PET-Scan / Ganzkörperszintigramm / Ultraschall / transrektaler Ultraschall.

7.2. Therapieparameter

Therapieparameter der HIFU-Therapie: Datum der Therapie, Therapieprotokoll, Intention der Therapie: Komplette Drüse, fokale Therapie (ja/nein bzw. nerve-sparing geplant, wenn ja: einseitig/beidseitig), Zahl der insgesamt verabreichten Läsionen, behandeltes Volumen, Behandlungsdauer, Prostataavolumen (TRUS), Prostata-AP-Durchmesser, Prostatalänge, Prostatabreite, Anästhesieform, Vorbehandlung, insbesondere TUR-P/TUI-P/Urethrotomie o. a. (ggf. Grammzahl des im Rahmen der tran-surethralen Resektion gewonnenen Gewebes). Art der Dauerkathetereinlage (suprapubisch/transurethral), Datum der Katheterentfernung und Gesamtdauer der Katheterisierung.

7.3. Tabellarische Aufstellung der erfassten Parameter und Zeitpunkte der Dokumentation

	Baseline	Treatment	Follow-up (1x/Jahr)
Behandlungsdetails		X	
PSA	X		X
QLQ-C 30 Score	X		X
IPSS-Score	X		X
ICS – Male-Score	X		X
Zahl der Vorlagen/Tag	X		X
IIEF-Score	X		X
Biopsie Befund (Krebs ja/nein)	X		X
Verstorben?			X
Todesursache			X
Metastasen (Bildgebung)			X
Anderweitige Pca-Therapie			X
Unerwünschte Ereignisse/NW		X	X