

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/277406666>

Irreversible Elektroporation

ARTICLE in DER UROLOGE · MAY 2015

Impact Factor: 0.44 · DOI: 10.1007/s00120-015-3864-6 · Source: PubMed

READS

73

16 AUTHORS, INCLUDING:



[Johann J. Wendler](#)

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

49 PUBLICATIONS 153 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Stefan Machtens](#)

Hannover Medical School

44 PUBLICATIONS 766 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Georg Salomon](#)

University of Hamburg

201 PUBLICATIONS 1,789 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Martin Schostak](#)

University Hospital Magdeburg

205 PUBLICATIONS 1,500 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

J.J. Wendler¹ · R. Ganzer⁵ · B. Hadaschik³ · A. Blana⁴ · T. Henkel⁶ · K.U. Köhrmann⁷ · S. Machtens⁸ · A. Roosen⁹ · G. Salomon¹⁰ · L. Sentker¹¹ · U. Witzsch¹² · H.P. Schlemmer¹³ · D. Baumunk¹ · J. Köllermann² · M. Schostak¹ · U.B. Liehr¹ · Arbeitskreis für fokale und Mikrotherapie der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

¹ Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

² Institut für Pathologie, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach am Main

³ Urologische Klinik und Poliklinik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg

⁴ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fürth, Fürth

⁵ Urologische Klinik und Poliklinik, Universität Leipzig, Leipzig

⁶ Urologische Praxis Dr. Henkel & Dr. Kahmann, Berlin

⁷ Klinik für Urologie, Theresienkrankenhaus Mannheim, Mannheim

⁸ Klinik für Urologie, Marienkrankenhaus Bergisch-Gladbach, Bergisch-Gladbach

⁹ Urologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München

¹⁰ Martini-Klinik am UKE GmbH, Hamburg

¹¹ Urologische Gemeinschaftspraxis, Sinsheim

¹² Klinik für Urologie und Kinderurologie, Krankenhaus Nordwest, Frankfurt/Main

¹³ Abteilung für Radiologie, Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg, Heidelberg

Irreversible Elektroporation

Aktueller Stellenwert in der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

Hintergrund

Das Ziel einer möglichst geringen Umfeldschädigung bei vollständiger Tumorablation (fokale Therapie, FT) nimmt einen zunehmenden Stellenwert in der Onkotherapie ein. Der Entscheidungskonflikt beim Low-risk-Prostatakarzinom (-PCA) zwischen der vermeintlichen Übertherapie durch definitive Standardtherapieverfahren (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie) mit teils erheblichen Nebenwirkungen und dem Risiko einer fehlenden Tumorkontrolle bei aktiver Krankheitsüberwachung („Active Surveillance“) führt zur Suche nach Therapiealternativen [1, 2].

Bei der FT des PCA soll nur der tumortragende Teil der Prostata behandelt werden. Je nach Tumorausdehnung und -lokalisierung kann damit eine subtotale Behandlung der Prostata bis hin zur abschließlichen Behandlung des Tumors ge-

meint sein. Aufgrund ihrer kritischen Beurteilung hat die FT des PCA bislang keine Verbreitung gefunden, da bei dem häufig vorliegenden multifokalen, heterogenen Wachstum das Risiko einer Untertherapie wesentlicher Tumoreareale besteht.

In bisherigen Übersichtsarbeiten wurden die für die FT des PCA wichtigen Aspekte sowie die Eigenschaften der Ablationsverfahren hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), Kryotherapie (KT), fokale Laserablation (FLA), photodynamische Therapie (PDT) und Brachytherapie (BT) beschrieben [2, 3, 4, 5, 19]. Die irreversible Elektroporation (IRE) stellt ein seit 2007 verfügbares neuartiges Gewebeablationsverfahren dar, das mit seinen postulierten Eigenschaften die Anforderungen einer idealen fokalen Therapie erfüllen könnte.

Methodik

In dieser Arbeit wird die aktuelle Diskrepanz zwischen der bisherigen klinischen Anwendung und Studienlage und der Zulassung bzw. Marktimplementierung des Verfahrens, sowie der Mediendarstellung der IRE, insbesondere im Hinblick auf die FT des PCA, aus unterschiedlichen Blickwinkeln diskutiert. Aus Verständnisgründen erfolgt eine Diskussion in Teilbereichen vor einer abschließenden klinischen Bewertung der IRE mittels NanoKni-fe®-System (<http://www.angiodynamics.com>).

Grundlagen zur IRE

Die irreversible Elektroporation (IRE) ist ein 2005 entwickeltes nonthermales Gewebeablationsverfahren [6], das bereits seit den 1960er Jahren kommerziell als in-

dustrielles Lebensmittelsterilisationsverfahren genutzt wird [7]. Durch die lokale Applikation von repetitiven Starkstromimpulsen mit 2000–3000 V und 30–50 A im Mikrosekundenbereich über in das Zielgewebe eingebrachte nadelförmige Elektroden wird ein elektrischer Zusammenbruch der Zellmembran im Zielbereich verursacht [8]. Dabei entstehen Nanoporen (\varnothing 80–490 nm) in der Zellmembran [9], welche zum unkontrollierten Ioneneinstrom sowie Verlust von Makromolekülen mit konsekutiver Störung der Zellhomöostase und Apoptose innerhalb von 1–7 Tagen führen sollen [9, 10]. Ein Erhalt der extrazellulären Matrix wird diskutiert, ebenso die nonthermale Ablationswirkung der IRE. Bisher konnten Temperaturanstiege für eine Thermoablation nicht nachgewiesen werden [11, 12]. Aufgrund der postulierten nonthermalen Ablationswirkung der IRE (daher auch nonthermale IRE, NTIRE) sollen vaskularisationsbedingte Kühleffekte („heat-sink-effect“ wie bei der Radiofrequenzablation, RFA) keine Rolle spielen [13].

Durch die postulierte Alles-oder-Nichts-Reaktion ab einem „kritischen“ induzierten Transmembranpotential (ca. 1000 V/cm) innerhalb des Zielvolumens soll das Ablationsareal eine sehr kleine Transitionszone (≤ 1 mm) und damit scharfe Begrenzung zum unveränderten Umgebungsgewebe aufweisen [8, 14]. Die Größe des gesamten Ablationsareals ist von der verwendeten Elektrodenanzahl und -konfiguration abhängig [8, 13]. Für die IRE wird eine gewisse Gewebeselektivität postuliert, wobei unter Erhalt der extrazellulären Matrix größere Gewebestrukturen und anatomische Grenzstrukturen innerhalb des Zielvolumens oder im Randbereich geschont werden, denen ein matrixbasiertes Grundgerüst zugrundeliegt [8]. So wurde in präklinischen Untersuchungen demonstriert, dass Blutgefäße, intrahepatische Gallengänge, das Nierenbeckenkelchsystem, die Urethra und Nervenbündel trotz umgebender Parenchymablation erhalten bleiben [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Aus diesen publizierten Eigenschaften wurde ein scheinbarer klinischer Vorteil der IRE gegenüber anderen Ablationsmethoden (insbesondere gegenüber Thermoablationstechniken) postuliert [6, 8, 9, 13]. Unterschiedliche elektrische

Eigenschaften verschiedener Zielgewebe lassen jedoch eine unterschiedliche Wirkung vermuten [23]. Darüber hinaus gibt es bislang keine systematische Evaluation der spezifisch elektrischen Konduktivität in verschiedenen Tumorgeweben.

Die perkutane Platzierung der nadelförmigen IRE-Elektroden muss bildgeführt erfolgen [Sonographie, Computertomographie (CT)]. Eine MRT-gestützte (Magnetresonanztomographie) Elektrodenapplikation ist derzeit nicht möglich, da bislang kein MRT-taugliches System zur Verfügung steht [14]. Zur Vermeidung von impulsinduzierten Herzrhythmusstörungen sollte die IRE zumindest in Herznähe EKG-getriggert erfolgen. Zur Reduktion von elektroinduzierten, starken Muskelkontraktionen muss die IRE-Behandlung in tiefer Muskelrelaxation mit konsekutiv notwendiger Beatmung in Vollnarkose durchgeführt werden. Als ausgewiesene Kontraindikation für die IRE gelten nach Herstellerangaben eine unbehandelte Epilepsie, Schwangerschaft, elektronische oder metallische Implantate in direkter Nähe zum Zielvolumen, Herzrhythmusstörungen mit nicht möglicher EKG-Triggerung, ein QT-Intervall >550 ms, Herzschrittmacher oder Defibrillatoren bei v. a. intrathorakaler Applikation sowie die Anwendung im Augenbereich [14].

Allgemeine Studienlage und Zulassung zur IRE

Gegenwärtig ist ein zur klinischen Anwendung zugelassenes IRE-System verfügbar (NanoKnife®-System; AngioDynamics Inc., <http://www.angiodynamics.com>). Eine kommerzielle Zulassung erfolgte für Kanada, die Europäische Union (CE-Kennzeichnung für Medizinprodukte nach 93/42/EWG) und Australien (<http://www.investors.angiodynamics.com>). Bereits 2007 erhielt das NanoKnife®-System von der US-amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) die 510(k)-Anwendungszulassung zur Ablation von Weichgewebe ohne Beschränkung auf spezifische Erkrankungen oder Organe (<http://www.angiodynamics.com>), wobei die Behandlungsparameter an Ex-vivo-Modellen, insbesondere am Lebermodell entwickelt wurden [6, 8, 10].

Bisher liegen keine ausreichenden tumorentitätsspezifischen Wirksamkeitsnachweise vor. Die klinische Anwendung beschränkt sich bislang auf sehr kleine Patientenkohorten.

Durch das Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) des Deutschen Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erfolgte 2015 die Bekanntgabe von OPS-Kodes (Operationen- und Prozedurenschlüssel) für die IRE mittels NanoKnife® auf Beantragung durch den Hersteller AngioDynamics Inc. (<https://www.dimdi.de/dynamic/de>). Elf neue OPS-Kodes für die IRE an Gallengängen (5–513.44), Knochen (5–789.9), Leber (5–501.7), Lunge (5–339.22), Magen (5–433.7), Nebennieren (5–073.42), Nieren (5–552.9), Ösophagus (5–422.7), Prostata (5–601.8), Pankreas (5–521.3) und Rektum (5–482.e) wurden eingeführt (<https://www.dimdi.de>). Dies erscheint überraschend, erklärt sich aber durch die fehlende Notwendigkeit einer wissenschaftlichen Begründung für OPS-Kodes.

So gibt es laut internationaler Datenbanken bisher keine experimentellen und klinischen Untersuchungen zur IRE von Gallengängen, Magen, Nebennieren und Ösophagus. Weiterhin fehlen wissenschaftliche Erkenntnisse zur Anwendung am menschlichen Rektum, Ösophagus, Magen, Gallengängen und Nebennieren. Die einzigen auswertbaren Daten zur IRE bei Tumorpatienten resultieren aus prospektiven Phase-1- (Safety-)Studien zu Niere, Pankreas, Prostata, Leber und Lunge an sehr kleinen Kohorten bzw. Einzelfällen mit nur vorläufigen Ergebnissen zur Ablationseffektivität (bildgebend und bioptisch). Darüber hinaus gibt es keine Ergebnisse von prospektiven klinischen Studien mit kurativer Behandlung von lokal begrenzten, primären Tumoren [30]. Die technische Durchführbarkeit lässt nicht auf eine Wirksamkeit schließen. Irreführend erscheint deshalb die Vergabe von OPS-Kodes für die IRE an Knochen, Lunge und Gallengängen. Die Gewebeablation mittels IRE benötigt einen ausreichend engen Kontakt der nadelförmigen Elektroden zu solidem Gewebe und eine adäquate Konduktivität des Zielgewebes. Diese Bedingungen erscheinen für kleine Lungen-, Knochen-Gallengang-Karzinome und bei großen Tumorgefäßen zumin-

J.J. Wendler · R. Ganzer · B. Hadaschik · A. Blana · T. Henkel · K.U. Köhrmann · S. Machtens · A. Roosen · G. Salomon · L. Sentker · U. Witzsch · H.P. Schlemmer · D. Baumunk · J. Köllermann · M. Schostak · U.B. Liehr · Arbeitskreis für fokale und Mikrotherapie der Akademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

Irreversible Elektroporation. Aktueller Stellenwert in der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

Zusammenfassung

Hintergrund. Die irreversible Elektroporation (IRE) stellt ein seit 2007 verfügbares, neuartiges Gewebeablationsverfahren dar, das mit seinen postulierten Eigenschaften, allen voran die fehlende, thermoablativ wirkende Hitzewirkung, die Anforderungen einer idealen fokalen Therapie (FT) erfüllen könnte. Bisher liegen keine ausreichenden tumorentitätsspezifischen Wirksamkeitsnachweise vor. Die klinische Anwendung beschränkt sich bislang auf sehr kleine Patientenkohorten. Dies gilt auch für das Prostatakarzinom (PCA). Trotzdem erfolgt aktuell zunehmend eine Anwendung außerhalb von Studien. Nicht zuletzt durch aktive Werbung für das Verfahren in der Laienpresse.

Ziel der Arbeit. In dieser Arbeit wird die aktuelle Diskrepanz zwischen der bisherigen klinischen Anwendung und Studienlage und der Zulassung bzw. Marktimplementierung des Verfahrens aufgezeigt und die Mediendarstellung der IRE, insbesondere im Hinblick

auf die FT des PCA, aus unterschiedlichen Blickwinkeln diskutiert. Gefolgt von einer abschließenden klinischen Bewertung der IRE mittels NanoKnife®-System.

Diskussion. Bei der Neuzulassung eines Medikaments gelten strengste Anforderungen. Der Nachweis eines Zusatznutzens zur bestehenden Therapie ist durch Vergleichsstudien nach Arzneimittelgesetz (AMG) zu erbringen. Bei medizinisch-technischen Behandlungsverfahren werden solche Ansprüche durch Studien nach Medizinproduktegesetz (MPG) nicht eingefordert. Seit der Markteinführung des NanoKnife®-Systems wird die IRE-Anwendung auch außerhalb von Studien aktiv beworben. Dies hat in den letzten 2 Jahren zu einer Zunahme der unkontrollierten IRE-Behandlungen des PCA geführt. Die Patienten müssen in diesen Fällen die hohen Behandlungskosten selbst zahlen. Werben zusätzlich Laienpresseartikel mit vielversprechenden, aber ungeprüften Inhalten, werden

aktuell unberechtigte Hoffnungen bei den Betroffenen geweckt. Fatal, wenn dies zur Verzögerung tatsächlich wirksamer Therapieoptionen führt.

Schlussfolgerung. Grundsätzlich besitzt die IRE auch weiterhin ein hohes Potential für die Therapie von Malignomen. Ob sie tatsächlich als FT einsetzbar ist, bleibt aufgrund fehlender Daten unklar. Dies gilt auch für die Therapie des PCA. Nur wissenschaftliche Fragestellungen mit adäquater Studiendurchführung können die bislang ungeklärten Fragen zur IRE des PCA auflösen. Die dringend benötigte Entwicklung allgemeingültiger geprüfter Behandlungsstandards für die IRE wird durch wirtschaftlich gelenkte Patientenströme unnötig erschwert.

Schlüsselwörter

Gewebeablationsverfahren · NanoKnife®-System · Medizinproduktegesetz · Malignom · Onkotherapie

Irreversible electroporation. Current value for focal treatment of prostate cancer

Abstract

Background. Irreversible electroporation (IRE), a new tissue ablation procedure available since 2007, could meet the requirements for ideal focal therapy (FT) with its postulated features, especially the absence of a thermal ablative effect. Thus far, there is no adequate tumor-entirety-specific proof of its effectiveness, and its clinical application has hitherto been confined to very small patient cohorts. This also holds true for prostate cancer (PCA). Nevertheless, it is now being increasingly applied outside clinical trials—to a certain extent due to active advertising in the lay press.

Aim of the study. In this study, current discrepancies between the clinical application and study situation and the approval and market implementation of the procedure are described. The media portrayal of IRE is discussed from different perspectives, particularly with reference to the FT of PCA. This is

followed by a final clinical assessment of IRE using the NanoKnife® system.

Discussion. Strict requirements govern new drug approvals. According to the German Drug Act (AMG), evidence of additional benefit over existing therapy must be provided through comparative clinical trials. For medicotechnical treatment procedures, on the other hand, such trial-based proof is not required according to the Medical Devices Act (MPG). The use of IRE even outside clinical trials has been actively promoted since the NanoKnife® system was put on the market. This has led to an increase in the number of uncontrolled IRE treatments of PCA in the last 2 years. The patients have to cover the high treatment costs themselves in these cases. If articles in the lay press advertise the procedure with promising but unverified contents, false hopes are raised in those concerned.

This is disastrous if it delays the use of truly effective treatment options.

Conclusion. IRE basically still has high potential for the treatment of malignancies; however, whether it can really be used for FT remains unclear due to the lack of data. This also holds true for the treatment of PCA. Only carefully conducted scientific research studies can clarify the unresolved issues regarding IRE of PCA. The urgently needed development of universally valid treatment standards for IRE is unnecessarily hampered by the flow commercially driven patients.

Keywords

Ablation techniques · NanoKnife® system · Medical Devices Act · Tumors · Oncotherapy

dest zweifelhaft erfüllt, da die IRE-Elektroden in unmittelbarer Nähe zum Tumorrand für eine komplette Ablation platziert werden müssen.

Lungengewebe ist kein homogenes solides Gewebe, sondern schwammartig

aufgebaut, wobei die Lungenalveolen als Luftkammern wie starke Isolatoren wirken, was das Therapieversagen der IRE von Lungentumoren erklären könnte [24, 51]. Gallengänge stellen kein homogenes Parenchym dar, sondern röhren-

artige Strukturen mit einer isolierenden Matrix und flüssigkeitsgefülltem Lumen. Bisher wurde in allen Publikationen zur IRE der Leber ein Erhalt der Gallengänge bei gleichzeitiger Leberparenchymablation demonstriert [6, 16], weshalb für

Tab. 1 Studienübersicht zur IRE der Prostata. (Nach [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46])

Publikation	Design	Material	IRE	Analyse	Ergebnisse
Valerio M et al. 2014 [33]	Klinische Studie Phase 1–2, multizentrisch, prospektiv, „single intervention“, einarmig	34 Patienten mit Low-/Intermediate-/High-risk-PCA nach D'Amico („small volume“) der anterioren Prostata nach initialer Templatebiopsie der Prostata mit Sonographie-MRT-Fusion	Fusionsgestützte TRUS-MRT, fokale, transperineale IRE (monopolar) mittels NanoKnife® nur in anteriorer, rektum-, apex- und basisferner Prostata, ohne EKG-Triggerung	mpMRI des Beckens/Prostata, PSA, CTCAE-Klassifikation der UAW, urogenitale Funktion	100% Kontinenzertret (24/24 Patienten) und 95% Potenzertret (19/20 Patienten); 22-mal Grad 1 und 2, keine Grad ≥3 UAW; 18% residuales PCA im mpMRI (24 Patienten)
Van den Bos W et al. 2014 [34]	Klinische Studie Phase 2a, multizentrisch, prospektiv, RPVE 30 Tage nach IRE der Prostata, „double intervention“, einarmig	16 Patienten mit PCA (mit Indikation zur RPVE, nicht weiter definiert) nach initialer Templatebiopsie der Prostata mit Sonographie-MRT-Fusion	Fusionsgestützte TRUS-MRT, fokale, transperineale IRE mittels NanoKnife®	Initiale Templatebiopsie der Prostata mit Sonographie-MRT-Fusion, mpMRI des Beckens/Prostata, Histologie nach RPVE, PSA, QoL	Keine, Studienprotokoll
Valerio M et al. 2014 [35]	Klinische Studie Phase 2a, monozentrisch, „single intervention“, einarmig	20 Patienten mit PCA (PSA ≤15 ng/ml, Gleason-Score 7b T2 cN0cM0) nach initialer Templatebiopsie der Prostata mit Sono-MRT-Fusion	Fusionsgestützte TRUS-MRT, fokale, transperineale IRE mittels NanoKnife®, nur in anteriorer, rektum-, apex- und basisferner Prostata, ohne EKG-Triggerung	mpMRI des Beckens/Prostata, Templaterbiopsie der Prostata mit Sono-mpMRT-Fusion nach 6 Monaten, PSA, QoL, FU 12 Monate	Keine, Studienprotokoll
Neal RE et al. 2014 [36]	Tierexperimentelle Untersuchung und Safety-Fall-Studie	1 Hundeprostate, 2 PCA-Patienten (cT1c und T2a)	In-vivo-IRE (monopolar) mittels NanoKnife®	Resektionshistologie bis 3 h und 3–4 Wochen nach IRE, numerische Simulation	Komplette Nekrose im Ablationsareal, variable Randeffecten, spezifische elektrische Feldstärke für Prostata postuliert
Polascik T 2013 [37]	Klinische Studie Phase 1–2, multizentrisch, prospektiv, „single intervention“, einarmig	6 Patienten mit Low-risk-PCA (PSA <10 ng/ml, cT1-T2a, Gleason-Score 6, „low-volume“, ≤33% positive Biopsien)	Fusionsgestützte TRUS-MRT, fokale, transperineale IRE (monopolar) mittels NanoKnife®	Sicherheit, mpMRI des Beckens/Prostata, Templaterbiopsie der Prostata mit Sono-mpMRT-Fusion, PSA, QoL, FU 2 Jahre	Keine, Studienprotokoll
Neal RE et al. 2013 [38]	Experimentell, tierexperimentell	Kartoffelknollenbrachytherapie-Seed-Modell, 2 Hundeprostate mit und ohne Brachytherapie-Seeds, Rechen- und Simulationsmodell	Postulierte IRE-Parameter für Prostatagewebe, In-vivo-IRE	Resektionshistologie bis 5 h nach IRE, numerische Simulation	Keine signifikante Alteration des elektrischen Feldes oder thermischer Effekte durch Brachytherapie-Seeds, komplette Nekrose der Prostata auch in Seed- und Elektrodennähe in Ablationsareal
Van de Bos W et al. 2013 [39]	Klinische Studie Phase 2a, multizentrisch, prospektiv, „single intervention“, randomisiert, zweiarmig (Hemiblation vs. komplette Ablation der Prostata)	200 Patienten mit therapienaivem Low- und Intermediate-risk-PCA (cT1-T2, Gleason-Score 6–7a, PSA <20 ng/ml, Ausschluss TURP)	Fusionsgestützte TRUS-MRT, fokale und organumfassende transperineale IRE (monopolar) mittels NanoKnife®	Sicherheit, mpMRI des Beckens/Prostata, Templaterbiopsie der Prostata mit Sono-mpMRT-Fusion, PSA, QoL, FU 3 Jahre	Keine, Studienprotokoll
Korohoda W et al. 2013 [40]	Experimentell	Zellsuspension, PCA-Zell-Line AT-2	IRE in vitro	Zytologie, IRE-Parameteranalyse	Reversible und irreversible Elektroporation
Qin Z et al. 2013 [40]; Jiang C et al. 2012 [41]	Experimentell	Implantationstumor PCA-Zelllinie LNCaP Pro 5 in Mäusen	Perkutane IRE	Intrainterventionelle intratumorale Temperaturmessung, Resektionshistologie nach 2 Wo.	Keine thermoablativ wirksame Temperaturerhöhung, lokale elektrische Heterogenität des Tumors reduziert Effektivität der IRE

Tab. 1 Studienübersicht zur IRE der Prostata. (Nach [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]) (Fortsetzung)

Publikation	Design	Material	IRE	Analyse	Ergebnisse
Onik G u. Rubinsky B [42]	Klinische Phase-1-Fallserie, monozentrisch, „single-intervention“	16 Patienten mit Low- bis Intermediate-risk-PCA (15-mal cT1c; einmal T2a; PSA 2.2–7; Gleason-Score 6–8; 2-mal residual nach Radiatio) nach initialer Template-TRUS-gestützter Biopsie der Prostata	TRUS-gestützte, fokale, transperineale IRE (monopolar) mittels NanoKnife®	Histologie aus Template-TRUS-gestützter Biopsie der Prostata nach 3 Wochen	100% Potenserhalt, 100% Kontinenserhalt, 0% residuales PCA im Ablationsareal, Blasenkatheter 0–3 Tage
Golberg A u. Rubinsky B 2010 [43]	Statistisch	Rechen- und Simulationsmodell	Postulierte IRE-Parameter für Prostatagewebe	Kalkulation der kritischen Parameter, 2D-Simulation zur IRE	IRE-Parameter zur akkuraten Behandlungsplanung
Daniels C u. Rubinsky B 2009 [44]	Statistisch	Rechen- und Simulationsmodell	Postulierte IRE-Parameter für Weichgewebe	Kalkulation der kritischen Parameter, 2D-Simulation zur IRE für heterogenes Gewebe	Berechneter Erhalt von Nerven, Blutgefäßen und Duktus im Ablationsgebiet, Übertragung auf Prostata möglich
Rubinsky J et al. 2008 [45]	Experimentell	Zellsuspension PCA-Zelllinie PC3	IRE in vitro	Zytologie in Abhängigkeit der IRE-Parameter	Komplette IRE der PCA-Zellen ohne thermale Effekte, mögliche Anwendung beim PCA
Onik et al. 2007 [46]	Tierexperimentell	6 Hunde	TRUS-gestützte, fokale transperineale IRE (monopolar), Hemiablation der Prostata	Resektionshistologie nach 2 Wochen	Hemiablation der Prostata mit scharfer Demarkierung des Ablationsareals unter Erhalt des neurovaskulären Bündels und der Urethra, kein Einfluss durch Blutfluss, Vorteil gegenüber Thermoablation

CTCAE „Common Terminology Criteria for Adverse Events“, TRUS transrektaler Ultraschall, UAW unerwünschte Arzneimittelwirkungen, MRT Magnetresonanztomographie, PCA Prostatakarzinom, EKG Elektrokardiogramm, QoL „quality of life“, FU Follow-up, IRE irreversible Elektroporation, PSA prostataspezifisches Antigen.

die IRE eine gewebe- bzw. struktureselektive Eigenschaft mit Schonung sensibler oder essentieller Strukturen vermutet wurde [6, 8, 10, 25, 46]. Ebenso wurde der Erhalt von größeren Blutgefäßen, des Nierenbeckenkelchsystems und der Urethra mit endothelialer bzw. epithelialer Regeneration beschrieben [6, 10, 15, 17, 18, 46]. Inwieweit eine kurative IRE von Tumoren (cholangiozelluläre Karzinome, Angiosarkome, Nierenzell-, Urothel-, Prostatakarzinome) an diesen Organen mit gleichzeitigem Erhalt dieser anatomischen Strukturen möglich ist, bleibt nachzuweisen. Im Knochen ist eine IRE von Weichgewebemetastasen oder primären Knochentumoren denkbar [26]. Für eine vollständige Ablation ist auch hier die Platzierung der IRE-Elektroden nahe am Tumorrand notwendig. Eine für die IRE ausreichende elektrische Leitfähigkeit könnte durch isolierend wirkende Kalzifikationen gestört sein. Ein unterschiedliches Verhalten osteolytischer und osteoplastischer Metastasen ist ebenfalls zu vermuten. Dass dieses Phänomen Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Diskussionen ist, zeigt sich auch in Ausschlusskri-

terien aktuell laufender oder angekündigter Studien zur IRE des PCA. Hier gelten Kalzifikationen ab einer Größe von 5 mm im Zielvolumen als Kontraindikation [34, 36, 39].

Pressespiegel zur IRE der Prostata

Im Wochenmagazin „Focus“ (Ausgabe 5/2015) wurde erneut über die IRE als „... neue Waffe gegen Prostatakrebs ...“ und „... schonende Methode ...“ berichtet. Potenz und Schließmuskelfunktion würden nicht beeinträchtigt, Harnröhre sowie die Erektionsfähigkeit blieben erhalten [27, 28].

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) reagierte daraufhin umgehend: Derartige Werbung sei aktuell ungerechtfertigt, irreführend und deshalb gefährlich. Der Wert dieser Behandlung ist derzeit ungesichert [29]. Niemand könne zum gegenwärtigen Zeitpunkt Aussagen zur therapeutischen Beeinflussbarkeit von PCA mittels IRE machen. Der Stellenwert der IRE im Vergleich zu den Standardtherapien oder zu anderen foka-

len Therapieverfahren ist unklar, ein Zusatznutzen nicht bewiesen [29, 31, 32]. Die Behandlung außerhalb von Studien ist zusätzlich für den Patienten mit sehr hohen Kosten verbunden, da diese aufgrund des nicht bewiesenen Nutzens von den Krankenkassen nicht übernommen werden [29, 31, 32].

Das Unternehmen AngioDynamics sieht die aktuelle Entwicklung zum NanoKnife® folgendermaßen:

- „This is the first step in securing reimbursement for new medical technologies in Germany ...“
- „... the issuance ... is an enormous advancement in the successful implementation of the NanoKnife technology in the German market ...“
- „... with OPS in-hand, the Ministry can now document the technology's benefits and determine an appropriate level of reimbursement according to German Diagnosis Related Groups (G-DRGs) for a variety of specific procedures ...“ (<http://www.investors.angiodynamics.com>).

Eine behördliche Beurteilung des Therapienutzens durch die IRE ist nach unserem Ermessen nur nach Durchführung systematischer Studien möglich.

Studienlage zur IRE der Prostata

Eine Evidenz zur Anwendung der IRE als Therapiealternative zur Behandlung des PCA wurde bisher nicht erzielt. Derzeit liegen mathematische Simulationen, experimentelle Untersuchungen, vier Studienprotokollpublikationen von geplanten, teilweise nicht-rekrutierenden (n=2), klinischen Phase-1- und -2-Studien, eine erste Fallserie zur fokalen IRE beim PCA sowie eine Phase-1- und -2-Studie mit ersten vorläufigen Ergebnissen zur Behandlungssicherheit und Durchführbarkeit der fokalen IRE beim lokal begrenzten PCA vor (■ **Tab. 1**, [33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]). Dabei ist zu berücksichtigen, dass mehr als die Hälfte der experimentellen Untersuchungen nicht mittels NanoKnife® durchgeführt wurden. Nach Herstellerangaben und laut Laienpresse lägen zahlreiche „positive“ Behandlungsfälle vor. Hierzu existieren keine publizierten Belege. Die Erfahrungen zur IRE der Prostata bzw. des PCA sind nach den wissenschaftlichen Literaturdatenbanken aus unserer Sicht für eine unkritische Anwendung unvollständig.

Spezielle Aspekte zur IRE für die Behandlung des PCA

Wie bei den etablierten Therapieverfahren sind in der Betrachtung zur IRE der Prostata die anatomischen Risikostrukturen wie periprostatitisches Gefäßnervenbündel, M. sphincter externus urethrae, Rektum, Harnblase bzw. Blasenhalshals zu berücksichtigen. Publierte Studiendaten zur IRE der Harnblase, des Schließmuskels und des Gefäßnervenbündels liegen nicht vor. Lediglich eine Studie berichtet vom Erhalt funktioneller Parameter (Kontinenz, Erektion).

Tierexperimentelle Untersuchungen zur IRE am Dünndarm und Rektum sowie an peripheren Nervenfasern und quergestreifter Skelettmuskulatur werden als übertragbare Modelle diskutiert.

Die Wirkung der IRE auf Darmgewebe untersuchten zwei Arbeitsgruppen. Nach

IRE am Dünndarm wurde von einer fokalen Nekrose mit erhaltener Organstruktur und beginnender epithelialer Regeneration nach 1 Woche berichtet [47]. Nach perirektaler rektumnaher IRE wurde ohne Verwendung einer fixierenden Rektumspule nur von fokalen entzündlichen Reaktionen des Rektums und bei Verwendung einer fixierenden Rektumspule auch von transmuralen Nekrosen des Rektums berichtet. Perforationen traten nicht auf. Daraus wurde geschlossen, dass es ohne Kompression auf das Rektum im Bereich des Applikationsfeldes zu keiner relevanten Rektumschädigung kommt [48]. Endorektal applizierte IRE des Rektums führte in Abhängigkeit der IRE-Parametereinstellungen zur fokalen Schleimhautläsion, aber auch zur Ablation der gesamten Rektumwand [49]. Über entsprechend schwere Komplikationen nach IRE wurde bereits berichtet [50].

Die Wirkung der IRE auf periphere Nerven untersuchten zwei Arbeitsgruppen im In-vivo-Tierversuchsmodell am N. ischiadicus von Schweinen. Ein akuter Schaden der Nervenfasern mit Fragmentierung und Axondegeneration (Waller-Degeneration) zeigte sich nach 1–2 Wochen. Nach 8–10 Wochen stellte sich teilweise eine beginnende Axonregeneration dar, dies bei erhaltener und regenerierter Myelinscheide aus Neurofilamenten und Schwann-Zellen [20, 21, 22]. Gleichzeitig zeigte sich perineural eine fokale Nekrose der quergestreiften Skelettmuskulatur mit narbigem Bindegewebsersatz [20, 21, 22].

Analog zu den thermischen FT ist bei der IRE des PCA deshalb grundsätzlich ebenfalls davon auszugehen, dass funktionell sensible Strukturen (Gefäßnervenbündel, Sphinkter und Rektum) geschädigt werden können, wenn diese im Ablationsgebiet liegen. Inwiefern eine Schonung dieser Strukturen bei kapsel- oder sphinkternaher IRE gelingt, ist völlig unklar.

Diskussion

Bei einer Neuzulassung eines Medikaments gelten strengste Anforderungen. Der Nachweis eines Zusatznutzens zur bestehenden Therapie ist durch Vergleichsstudien nach Arzneimittelgesetz

(AMG) zu erbringen. Bei medizinisch-technischen Behandlungsverfahren werden solche Ansprüche durch Studien nach Medizinproduktgesetz (MPG) nicht eingefordert. Allein die technische Durchführbarkeit und vermeintliche Applikationssicherheit werden für eine Anwendung am Menschen als ausreichend angesehen [31, 32]. Seit der Markteinführung des NanoKnife®-Systems wird die IRE-Anwendung auch außerhalb von Studien aktiv beworben. Dies hat in den letzten 2 Jahren zu einer Zunahme der unkontrollierten IRE-Behandlungen des PCA geführt. Die Patienten müssen in diesen Fällen die hohen Behandlungskosten selbst zahlen. Von Fall zu Fall können so Kosten in Höhe von 20.000–30.000 € für den Patienten entstehen. Für eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen fordert der Medizinische Dienst der Krankenkassen (MDK) berechtigterweise den Nachweis eines Therapienutzens, auch wenn der Gesetzgeber dies für die prinzipielle Anwendung nicht verlangt. Werben zusätzlich Laienpresseartikel mit vielversprechenden, aber ungeprüften Inhalten [27, 28], werden aktuell unberechtigte Hoffnungen bei den Betroffenen geweckt. Fatal, wenn dies zur Verzögerung des Einsatzes tatsächlich wirksamer Therapieoptionen führt.

Diesen Konflikt können nur wissenschaftliche Fragestellungen mit adäquater Studiendurchführung auflösen. Bisher ungeklärte Fragen zur IRE des PCA sind adressiert. Unklar ist z. B., in wie weit die histopathologische Heterogenität sowohl des PCA als auch der Prostata (Grading, Lithiasis, Gewebedichte) den Ablationserfolg beeinflusst. Im Fall einer notwendigen Ganzdrüsen- oder kapselnahen Therapie muss die Volumengeometrie der Prostata mit der Ablationsgeometrie des IRE-Feldes kongruieren. Das nur eingeschränkt adaptierbare Zielvolumen scheint hierfür mit gleichzeitiger Schonung funktionell wichtiger Strukturen nur bedingt geeignet. Betrachtet man die international publizierten IRE-Anwendungen bei PCA-Patienten, handelt es sich insgesamt um 42 Behandlungsfälle (■ **Tab. 1**, [33, 36, 42]):

■ Neal et al. [36] führten bei 2 Patienten (einmal „low risk“, einmal „intermediate risk“ nach D'Amico-Krite-

rien) eine jeweils bifokale, transperineal TRUS-gestützte IRE der Prostata durch [36]. In der histologischen Aufarbeitung der Prostatektomiepräparate 3 und 4 Wochen nach IRE erfolgte lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ablationszonen. Eine Stellungnahme hinsichtlich einer Tumorablektion fehlt sowohl in der Behandlungsplanung als auch im Resektat. Die Behandlungssicherheit wurde nicht bewertet.

- Valerio et al. [35] behandelten zur Beurteilung der Therapiesicherheit 34 Patienten (9-mal „low risk“, 24-mal „intermediate risk“, einmal „high risk“ nach D’Amico-Kriterien; mittlerer PSA-Wert von 6,1 ng/ml) mittels transperineal templategestützter, mpMRT-TRUS-fusionierter, fokaler IRE in anterioren Bereichen der Prostata [33]. Eine Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte bisher nur bei 24 Patienten und ausschließlich nur mittels PSA-Messung und mpMRT der Prostata 1–24 Monate nach IRE. Bei 6 Patienten (17%) zeigte sich ein Therapieversagen mit nachfolgend anderen FT. Dazu ist anzumerken, dass es bisher keine validierten Kriterien zur Beurteilung der MRT-Morphologie nach IRE gibt [17]. Die im Studienprotokoll vorgesehene und geforderte Überprüfung des Therapieerfolgs mittels Prostatanzbiopsie wurde nicht publiziert [33, 35]. Die Bewertung der Nebenwirkungen bei 24 Patienten ergab in 35% einen Grad 1 und in 29% einen Grad 2 nach CTCAEv4.0 („Common Terminology Criteria for Adverse Events“): Harnverhalte (n=2), Hämaturien (n=6), Dysurien (n=5), Harnwegsinfekte (n=5). Eine Harnableitung war in 9 Fällen suprapubisch und in 16 Fällen transurethral notwendig. Es fanden sich keine urethralen Strikturen oder rektourethralen Fisteln bei 100% Kontinenzhaltung (24/24 Patienten) und 95% Potenserhalt (19/20 Patienten).
- Onik u. Rubinsky (2010) therapierten 16 Patienten (7-mal „low risk“, 5-mal „intermediate risk“, 2-mal „high risk“ nach D’Amico-Kriterien; 2 nach EBRT („external beam radiation therapy“) mit Therapieversagen; mittlerer PSA-Wert von 4,57 ng/ml) mittels perine-

al templategeführter, TRUS-gestützter IRE [42]. Die Ablationen erfolgten mono-, bi- und trifokal sowie halbseitig. Eine Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte 3 Wochen nach IRE mittels transperinealer TRUS-geführter Biopsie der Tumoreale und deren Umgebung ohne Verwendung eines Templates. Negative Biopsiekontrollen und Potenserhalt fanden sich in jeweils 100%. Diese nur als Buchbeitrag veröffentlichten Ergebnisse wurden nicht weiter publiziert [8, 42].

Die aktuell geführte Diskussion zur IRE des PCA kann lediglich auf diesen 3 Veröffentlichungen zurückgreifen [33, 36, 42]. Diese Datenlage rechtfertigt derzeit keine verantwortungsvolle Anwendung der IRE in der klinischen Therapieroutine des PCA.

Grundsätzlich besitzt die IRE auch weiterhin ein hohes Potential für die Therapie von Malignomen. In wie fern sie tatsächlich als FT einsetzbar ist, bleibt aufgrund fehlender Daten weiterhin unklar. Dies gilt auch für die Therapie des PCA. Darüber sollten auch nicht wirtschaftlich intendierte Marketingstrategien von Industrie und Anwender hinwegtäuschen. Die oft weitaus aufwendigere, aber notwendige Überprüfung des Verfahrens in Studien wird so verzögert. Die dringend benötigte Entwicklung allgemeingültiger, geprüfter Behandlungsstandards für die IRE wird durch wirtschaftlich gelenkte Patientenströme unnötig erschwert. Ein verantwortungsbewusster Journalismus sollte dies berücksichtigen.

Fazit für die Praxis

- Die IRE besitzt aufgrund ihrer molekularen Wirkweise auch weiterhin ein hohes Potential zur FT. Viele postulierte Eigenschaften sind aktuell nicht ausreichend in klinischen Studien belegt.
- Das Vorliegen von OPS-Codes belegt keine Wirksamkeit oder Zulassung einer Therapie. Die bisherige Darstellung in der Laienpresse suggeriert eine Effektivität der NanoKnife®-IRE, für die es keine hinreichenden Belege gibt.

- Die IRE stellt aufgrund der bisherigen Datenlage keine Alternative zu etablierten Behandlungsmethoden des PCA dar.
- Eine Anwendung der IRE außerhalb von Studien kann aktuell nicht empfohlen werden.

Korrespondenzadresse

Dr. J.J. Wendler

Universitätsklinik für Urologie und Kinderurologie Medizinische Fakultät, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinikum Magdeburg Leipziger Straße 44, 39108 Magdeburg johann.wendler@med.ovgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.J. Wendler, R. Ganzer, B. Hadaschik, A. Blana, T. Henkel, K.U. Köhrmann, S. Machtens, A. Roosen, G. Salomon, L. Sentker, U. Witzsch, H.P. Schlemmer, D. Baumunk, J. Köllermann, M. Schostak und U.B. Liehr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L (2011) Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol* 29(27):3669–3676. doi:10.1200/JCO.2011.34.9738
- Schostak M, Köllermann J, Hadaschik B et al (2015) Cancer control in focus insights and future perspectives for the focal treatment of prostate cancer. *Aktuelle Urol* 46(1):39–44. doi:10.1055/s-0034-1396803 (PubMed PMID: 25658230)
- Roosen A, Ganzer R, Hadaschik B et al (2014) Focal therapy for prostate cancer in Germany – 2014 status. *Urologe A* 53(7):1040–1045. doi:10.1007/s00120-014-3532-2. (PubMed PMID: 24941932)
- Baumunk D, Blana A, Ganzer R et al (2013) Focal prostate cancer therapy: capabilities, limitations and prospects. *Urologe A* 52(4):549–556. doi:10.1007/s00120-012-3002-7. (PubMed PMID: 23073701)
- Baumunk D, Schostak M (2015) Treatment of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound. *Urologe A* 54(2):183–190. doi:10.1007/s00120-014-3666-2 (PubMed PMID: 25588324)
- Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B (2005) Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 33(2):223–231
- Doevenspeck H (1961) Influencing cells and cell walls by electrostatic impulses. *Fleischwirtschaft* 13:986–987
- Rubinsky B (2010) Irreversible electroporation. Springer, Berlin Heidelberg New York. DOI 10.1007/978-3-642-05420-4, ISBN: 978-3-642-05419-8 (Print) 978-3-642-05420-4 (Online)

9. Lee EW, Wong D, Prikhodko SV et al (2012) Electron microscopic demonstration and evaluation of irreversible electroporation-induced nanopores on hepatocyte membranes. *J Vasc Interv Radiol* 23(1):107–113
10. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV et al (2006) In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 53(7):1409–1415
11. Gemert MJ van, Wagstaff PG, Bruin DM de et al (2015) Irreversible electroporation: just another form of thermal therapy? *Prostate* 75(3):332–335. doi:10.1002/pros.22913 (PubMed PMID: 25327875; PubMed Central PMCID: PMC4305196)
12. Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L et al (2013) Irreversible electroporation ablation: is all the damage nonthermal? *Radiology* 266(2):462–470. doi:10.1148/radiol.12120609 (PubMed PMID: 23169795)
13. Kosiek O, Strach K, Ricke J, Pech M (2012) Irreversible electroporation – a new kid on the block? *Radiologie* 52(1):38–43. doi:10.1007/s00117-011-2210-2 (PubMed PMID: 22249700)
14. AngioDynamics (2011) Manual NanoKnife® System Procedure & Trouble Shooting Guide. Software version 2.2.0. AngioDynamics®. AngioDynamics Inc., Hamburg, P1-159
15. Wendler JJ, Pech M, Blaschke S et al (2012) Angiography in the isolated perfused kidney: radiological evaluation of vascular protection in tissue ablation by nonthermal irreversible electroporation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(2):383–390. doi:10.1007/s00270-011-0187-x (PubMed PMID: 21633883)
16. Choi JW, Lu DS, Osuagwu F et al (2014) Assessment of chronological effects of irreversible electroporation on hilar bile ducts in a porcine model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 37(1):224–230. doi:10.1007/s00270-013-0731-y (PubMed PMID: 24196262)
17. Wendler JJ, Porsch M, Hühne S et al (2013) Short- and mid-term effects of irreversible electroporation on normal renal tissue: an animal model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(2):512–520. doi:10.1007/s00270-012-0452-7 (PubMed PMID: 22893419)
18. Wendler JJ, Pech M, Porsch M et al (2012) Urinary tract effects after multifocal nonthermal irreversible electroporation of the kidney: acute and chronic monitoring by magnetic resonance imaging, intravenous urography and urinary cytology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(4):921–926. doi:10.1007/s00270-011-0257-0 (PubMed PMID: 21870207)
19. Kasivisvanathan V, Shah TT, Donaldson I et al (2015) Focal therapy for prostate cancer: German version. *Urologe A* 54(2):202–209. doi:10.1007/s00120-014-3668-0 (PubMed PMID: 25690574)
20. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC et al (2013) The delayed effects of irreversible electroporation ablation on nerves. *Eur Radiol* 23(2):375–380. doi:10.1007/s00330-012-2610-3 (PubMed PMID: 23011210)
21. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC et al (2011) Acute and subacute effects of irreversible electroporation on nerves: experimental study in a pig model. *Radiology* 260(2):421–427. doi:10.1148/radiol.11103505. (PubMed PMID: 21642418)
22. Li W, Fan Q, Ji Z et al (2011) The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves. *PLoS One* 6(4):e18831. doi:10.1371/journal.pone.0018831 (PubMed PMID: 21533143; PubMed Central PMCID: PMC3077412)
23. Golberg A, Bruinsma BG, Uygun BE, Yarmush ML (2015) Tissue heterogeneity in structure and conductivity contribute to cell survival during irreversible electroporation ablation by „electric field sinks“. *Sci Rep* 5:8485. doi:10.1038/srep08485 (PubMed PMID: 25684630; PubMed Central PMCID: PMC4329566)
24. Ricke J, Jürgens JH, Deschamps F et al (2015) Irreversible Electroporation (IRE) fails to demonstrate efficacy in a prospective multicenter phase II trial on lung malignancies: the ALICE trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* (PubMed PMID: 25609208)
25. Liehr UB, Wendler JJ, Blaschke S et al (2012) Irreversible electroporation: the new generation of local ablation techniques for renal cell carcinoma. *Urologe A* 51(12):1728–1734. doi:10.1007/s00120-012-3038-8. (PubMed PMID: 23139026)
26. Yu Z, Zhang X, Ren P et al (2012) Therapeutic potential of irreversible electroporation in sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 12(2):177–184. doi:10.1586/era.11.211 (PubMed PMID: 22316365)
27. Focus Magazin (2015) Die neue Waffe gegen Prostatakrebs. *Focus Magazin* 05/2015; <http://www.focus.de>. Zugegriffen 24.01.2015
28. Focus Online (2014) Elektrisches Feld zerstört gezielt Prostatakrebs. Heidelberg Klinik für Prostatatherapie nutzt erstmals die irreversible Elektroporation zur schonenden Behandlung von Prostatakrebs. <http://www.focus.de>. Zugegriffen: 20. Jan. 2014
29. Ärzteblatt (2015) Nutzen der irreversiblen Elektroporation bei Prostatakrebs nicht belegt. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/61695>
30. Wendler JJ, Porsch M, Nitschke S, Köllermann J et al (2015) A prospective Phase 2a pilot study investigating focal percutaneous irreversible electroporation (IRE) ablation by NanoKnife in patients with localised renal cell carcinoma (RCC) with delayed interval tumour resection (IRENE trial). *Contemp Clin Trials* (Epub ahead of print) pii: S1551-7144(15)00088-9. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.002. PubMed PMID: 25962890
31. Gesundheitsstadt Berlin (2015) Urologen warnen vor zu viel Optimismus. Gesundheitsstadt Berlin, <http://www.gesundheitsstadt-berlin.de>. Zugegriffen 10. Februar 2015
32. DGU (2015) Ungerechtfertigte Werbung für Außenseitertherapie „IRE“ bei Prostatakrebs. DGU, Düsseldorf. <http://www.krebs-nachrichten.de>. Zugegriffen 4.02.2015
33. Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU et al (2014) Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17(4):343–347. doi:10.1038/pcan.2014.33 (PubMed PMID: 25179590; PubMed Central PMCID: PMC4227889)
34. Bos W van den, Bruin DM de, Muller BG et al (2014) The safety and efficacy of irreversible electroporation for the ablation of prostate cancer: a multicentre prospective human in vivo pilot study protocol. *BMJ Open* 4(10):e006382. doi:10.1136/bmjopen-2014-006382 (PubMed PMID: 25354827; PubMed Central PMCID: PMC4216863)
35. Valerio M, Dickinson L, Ali A et al (2014) A prospective development study investigating focal irreversible electroporation in men with localised prostate cancer: Nanoknife Electroporation Ablation Trial (NEAT). *Contemp Clin Trials* 39(1):57–65. doi:10.1016/j.cct.2014.07.006 (PubMed PMID: 25072507; PubMed Central PMCID: PMC4189798)
36. Neal RE II, Millar JL, Kavnoudias H et al (2014) In vivo characterization and numerical simulation of prostate properties for non-thermal irreversible electroporation ablation. *Prostate* 74(5):458–468. doi:10.1002/pros.22760 (PubMed PMID: 24442790)
37. Polascik T (2014) Clinicaltrials. <https://clinicaltrials.gov>. North Carolina. U.S.A., study first received Oct 23, 2013; last updated June 30, 2014
38. Neal RE II, Smith RL, Kavnoudias H et al (2013) The effects of metallic implants on electroporation therapies: feasibility of irreversible electroporation for brachytherapy salvage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(6):1638–1645. doi:10.1007/s00270-013-0704-1 (PubMed PMID: 23942593)
39. Bos W van den, Muller BG, Rosette JJ de la (2013) A randomized controlled trial on focal therapy for localized prostate carcinoma: hemiablation versus complete ablation with irreversible electroporation. *J Endourol* 27(3):262–264. doi:10.1089/end.2013.1568 (PubMed PMID: 23469828; <https://clinicaltrials.gov>)
40. Korohoda W, Grys M, Madeja Z (2013) Reversible and irreversible electroporation of cell suspensions flowing through a localized DC electric field. *Cell Mol Biol Lett* 18(1):102–119. doi:10.2478/s11658-012-0042-3 (PubMed PMID: 23271434)
41. Qin Z, Jiang J, Long G et al (2013) Irreversible electroporation: an in vivo study with dorsal skin fold chamber. *Ann Biomed Eng* 41(3):619–629. doi:10.1007/s10439-012-0686-1 (PubMed PMID: 23180025)
42. Onik A, Rubinsky B (2010) Irreversible electroporation: first patient experience focal therapy of prostate cancer. *Irreversible Electroporation* (Book). Series in Biomedical Engineering 2010, Springer, Berlin Heidelberg New York, S 235–247. doi: 10.1007/978-3-642-05420-4, ISBN: 978-3-642-05419-8 (Print) 978-3-642-05420-4 (Online)
43. Golberg A, Rubinsky B (2010) A statistical model for multidimensional irreversible electroporation cell death in tissue. *Biomed Eng Online* 9:13. doi:10.1186/1475-925X-9-13 (PubMed PMID: 20187951; PubMed Central PMCID: PMC2839970)
44. Daniels C, Rubinsky B (2009) Electrical field and temperature model of nonthermal irreversible electroporation in heterogeneous tissues. *J Biomech Eng* 131(7):071006. doi:10.1115/1.3156808. (PubMed PMID: 19640131)
45. Rubinsky J, Onik G, Mikus P, Rubinsky B (2008) Optimal parameters for the destruction of prostate cancer using irreversible electroporation. *J Urol* 180(6):2668–2674. doi:10.1016/j.juro.2008.08.003 (PubMed PMID: 18951581)
46. Onik G, Mikus P, Rubinsky B (2007) Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat* 6(4):295–300 (PubMed PMID: 17668936)
47. Phillips MA, Narayan R, Padath T, Rubinsky B (2012) Irreversible electroporation on the small intestine. *Br J Cancer* 106(3):490–495. doi:10.1038/bjc.2011.582 (PubMed PMID: 22223084; PubMed Central PMCID: PMC3273351)
48. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC et al (2013) Irreversible electroporation adjacent to the rectum: evaluation of pathological effects in a pig model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36(1):213–220. doi:10.1007/s00270-012-0393-1 (PubMed PMID: 22562481)

-
49. Srimathveeravalli G, Wimmer T, Monette S et al (2013) Evaluation of an endorectal electrode for performing focused irreversible electroporation ablations in the Swine rectum. *J Vasc Interv Radiol* 24(8):1249–1256. doi:10.1016/j.jvir.2013.04.025 (PubMed PMID: 23796856)
 50. Månsson C, Nilsson A, Karlson BM (2014) Severe complications with irreversible electroporation of the pancreas in the presence of a metallic stent: a warning of a procedure that never should be performed. *Acta Radiol Short Rep* 3(11):2047981614556409. doi:10.1177/2047981614556409 (PubMed PMID: 25535573; PubMed Central PMCID: PMC4271709)
 51. Wandler JJ, Porsch M, Fischbach F et al (2015) Letter to the editor concerning „Irreversible electroporation (IRE) fails to demonstrate efficacy in a prospective multicenter phase II trial on lung malignancies: The ALICE Trial“ by Ricke et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* (Epub ahead of print). (doi:10.1007/s00270-014-1049-0). PubMed PMID: 25902855