

Urologe 2019 · 58:314–318  
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-0881-x>  
 Online publiziert: 14. Februar 2019  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



**Laura-Maria Krabbe**  
 UroEvidence, Berlin, Deutschland

# Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom: Können Bisphosphonate helfen?

## Originalpublikation

Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N (2017) Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 26(12):CD006250

## Übersetzung

### Hintergrund

Die Prävalenz und Inzidenz von Schmerzen und skeletalen Komplikationen aufgrund von Knochenmetastasen, wie z. B. pathologische Frakturen, Myelomkompression und Hyperkalzämie, sind hoch und sind wichtige Faktoren im Hinblick auf Morbidität, schlechten Performancestatus und eingeschränkte Lebensqualität. Darüber hinaus sind pathologische Frakturen bei Patienten mit disseminierten Tumorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko des Versterbens assoziiert. Deshalb ist die Prävention von Schmerz und Frakturen ein wichtiges Ziel bei Prostatakarzinompatienten mit einem Risiko für skeletale Komplikationen.

### Ziele

Ziel dieses Reviews ist es, die Wirksamkeit der Applikation von Bisphosphonaten bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom zu untersuchen.

### Suchmethodik

Wir identifizierten Studien durch eine elektronische Suche der bibliographischen Datenbanken Cochrane Controlled Trials Register und MEDLINE am 13. Juli 2017 sowie in Studienregistern. Wir haben eine Handsuche der Kongressberichte der American Society of Clinical Oncology (ASCO) bis Juli 2017 sowie der Referenzlisten aller eingeschlossenen Studien durchgeführt. Dieser systematische Review ist eine Aktualisierung einer Arbeit, die 2006 publiziert wurde.

### Auswahlkriterien

Wir haben randomisierte, kontrollierte Studien, welche die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei Männern mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom untersuchten, eingeschlossen.

### Datensammlung und Analyse

Zwei Reviewautoren extrahierten unabhängig voneinander die Daten und bewerteten die Studienqualität. Wir definierten den Anteil der Patienten mit einem Ansprechen der Schmerzintensität als primären Endpunkt; sekundäre Endpunkte waren skeletale Ereignisse, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Analgetikagebrauch sowie Krankheitsprogression. Wir haben die Qualität der Evidenz für die wichtigsten

Endpunkte mit dem GRADE-Ansatz bewertet.

### Hauptergebnisse

Wir haben 18 Studien, die über 4843 Teilnehmer berichtet und den Effekt der Gabe von Bisphosphonaten gegenüber Kontrolltherapien verglichen haben, in diesen Review eingeschlossen.

### Primärer Endpunkt

Es zeigte sich kein klarer Unterschied in der Rate der Patienten mit einem Ansprechen der Schmerzintensität (relatives Risiko [RR] 1,15, 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,93–1,43;  $p = 0,20$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 3 Studien, 876 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz). In absoluten Zahlen resultierte die Gabe von Bisphosphonaten in einem Ansprechen der Schmerzintensität von 40 Patienten mehr pro 1000 (19 weniger bis 114 mehr).

### Sekundäre Endpunkte

Bisphosphonate reduzieren wahrscheinlich die Inzidenz von skeletalen Ereignissen bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom (RR 0,87, 95 %-KI 0,81–0,94;  $p = 0,27$ ;  $I^2 = 19\%$ ; 9 Studien; 3153 Teilnehmer, moderate Qualität der Evidenz). In absoluten Zahlen resultierte die Gabe von Bisphosphonaten in 58 weniger skeletalen Ereignissen pro 1000 (85 weniger bis 27 weniger).

Wir haben keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich des Endpunktes Mortalität gefunden (RR 0,97, 95 %-KI

0,91–1,04;  $p = 0,43$ ,  $I^2 = 1\%$ ; 9 Studien; 2450 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz). In absoluten Zahlen resultierte die Applikation von Bisphosphonaten in 16 Todesfällen weniger pro 1000 (47 weniger bis 21 mehr).

Die Definition für Lebensqualität sowie die Messinstrumente für diesen Endpunkt zeigten eine große Variabilität zwischen den Studien und wir konnten keine quantitativen Daten für eine Metaanalyse extrahieren.

Die Gabe von Bisphosphonaten hat die Anzahl der von Übelkeit betroffenen Patienten wahrscheinlich erhöht (RR 1,19, 95 %-KI 1,00–1,41;  $p = 0,05$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 9 Studien; 3008 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz). Somit resultierte die Gabe von Bisphosphonaten in Übelkeit bei sieben Patienten mehr pro 1000 (0 weniger bis 14 mehr). Bisphosphonate erhöhen wahrscheinlich die Anzahl an renalen unerwünschten Ereignissen (RR 1,65, 95 %-KI 1,11–2,46;  $p = 0,01$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 7 Studien; 1794 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz). Die Gabe von Bisphosphonaten resultierte in 22 renalen unerwünschten Ereignissen pro 1000 mehr (4 mehr bis 50 mehr). Wir haben keinen eindeutigen Unterschied für die Anzahl von Kieferosteonekrosen zwischen den Gruppen gefunden (RR 1,92, 95 %-KI 0,75–4,90;  $p = 0,17$ ,  $I^2 = 0\%$ ; 5 Studien; 1626 Teilnehmer, sehr niedrige Qualität der Evidenz). In absoluten Zahlen resultierte die Gabe von Bisphosphonaten in sieben Kieferosteonekrosen mehr pro 1000 (2 weniger bis 29 mehr).

Es zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied in der Rate von Patienten, die weniger Analgetika gebrauchten (RR 1,19; 95 %-KI 0,87–1,63;  $p = 0,28$ ,  $I^2 = 37\%$ ; 4 Studien, 416 Teilnehmer). Statistische Analysen zeigten, dass Bisphosphonate wahrscheinlich die Anzahl der Teilnehmer mit einer Krankheitsprogression reduzierten (RR 0,94; 95 %-KI 0,90–0,98;  $p = 0,006$ ;  $I^2 = 0\%$ ; 7 Studien; 2115 Teilnehmer; moderate Qualität der Evidenz). Die Gabe von Bisphosphonaten resultierte in 36 Fällen von Krankheitsprogression weniger pro 1000 (71 weniger bis 7 weniger). Die Resultate unserer vorweg definierten Subgruppen-

und Sensitivitätsanalysen waren nicht anders als die der Primäranalyse.

## Schlussfolgerung der Autoren

Basierend auf niedriger Qualität der Evidenz kann es sein, dass kein klinisch relevanter Unterschied in der Rate an Männern mit einem Ansprechen der Schmerzintensität zwischen der Gabe von Bisphosphonaten und Kontrolltherapien bei Vorliegen eines ossär metastasierten Prostatakarzinoms besteht. Bisphosphonate senken wahrscheinlich die Rate an skeletalen Ereignissen und einer Krankheitsprogression. Dieser Nutzen muss gegen das erhöhte Risiko für renale Komplikationen sowie Übelkeit bei Männern, die Bisphosphonate bekommen, abgewogen werden. Zukünftige Studien sollten ausdrücklich patientenrelevante Endpunkte, wie Lebensqualität und Schmerz, mittels standardisierten und vergleichbaren Messinstrumenten untersuchen.

## Kommentar

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und im fortgeschrittenen Stadium sehr häufig mit Knochenmetastasen assoziiert [3]. Knochenmetastasen führen zu Knochenschmerzen sowie anderen skeletalen Komplikationen, wie pathologischen Frakturen, Myelonkompression mit Plegiesymptomatik, sowie Notwendigkeit für eine Radiatio oder eine operative Intervention am Knochen [5]. Patienten mit einem ossär metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für skeletale Komplikationen (1,47 skeletale Ereignisse pro Jahr) welche häufig mit einer signifikant verminderten Lebensqualität vergesellschaftet sind [9, 17]. Zusätzlich ist eine der grundlegenden Therapieformen der Grunderkrankung, nämlich die Androgendeprivationstherapie, ebenfalls mit Effekten auf den Knochenstoffwechsel (reduzierte Knochendichte und Osteoporose) und somit auch erhöhtem Frakturrisiko assoziiert [2]. Aufgrund dieser Tatsachen ist die Frakturprävention ein wichtiges Ziel für

Männern mit einem ossär metastasierten Prostatakarzinom.

Es gibt zwei Substanzklassen, die für die Osteoprotektion bei ossär metastasiertem Prostatakarzinom einsetzbar sind, Bisphosphonate und RANK-Ligandinhibitoren [4]. Hierbei sind Bisphosphonate oral oder intravenös und RANK-Ligandinhibitoren subkutan applizierbar. Sowohl die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom der DGU als auch die Leitlinie der EAU empfehlen bei Patienten mit mCRPC den Einsatz des Bisphosphonats Zoledronsäure oder den RANK-Ligandinhibitor Denosumab, beides in Kombination mit Vitamin D und Calcium nach Ausschluss eines Sanierungsbedarfs des Zahnstatus [6, 14].

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die Effekte der Applikation von Bisphosphonaten bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom (hormonsensitives Prostatakarzinom und mCRPC) untersucht [15]. Die Arbeit ist ein Update einer früheren, in 2006 publizierten Arbeit. Die Autoren haben in dieser Arbeit alle vorhandenen randomisierten Studien, inklusive Cross-over- und quasirandomisierte Studien, eingeschlossen, die Bisphosphonate gegen ein Placebo oder keine Kontrolle bei Männern mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom getestet haben. Studien, die auch Patienten ohne Metastasierung eingeschlossen haben, wurden nicht für diese Übersichtsarbeit berücksichtigt. Studien mit Bisphosphonaten als aktive Kontrolle wurden ebenfalls nicht in diese Arbeit inkludiert. Insgesamt konnten 18 Studien mit 4843 Teilnehmern in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden [15]. Die Studiengröße variierte zwischen 55 und 757 Teilnehmern (im Mittel 102 Teilnehmer; [10, 21]). Die erste publizierte Studie wurde 1992 veröffentlicht und die letzte Studie rekrutierte bis 2012 [7, 20]. Sieben Studien untersuchten Zoledronsäure, 6 Studien Clodronat, 2 Studien Risedronat und jeweils eine Studie Alendronat, Pamidronat und Etidronat [15]. Patienten aus 12 Studien hatten ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom oder wenigstens eine Progression unter einer vorherigen Androgendeprivationstherapie (ADT) vor Beginn der

Studienmedikation. In den anderen Studien erhielten die Patienten vor oder während der Studienzeit eine ADT und eine Studie enthielt keine Information über vorherige und die Studienzeit betreffende ADT [15].

Der primäre Endpunkt des Reviews war der prozentuale Anteil von Patienten mit einer Schmerzreduktion. Sekundäre Endpunkte waren Rate und Zeit bis zu einem skeletalen Ereignis, Mortalität, Lebensqualität, Rate an unerwünschten Ereignissen, Anteil von Patienten mit reduziertem Analgetikabedarf sowie Rate an Patienten mit einer Krankheitsprogression.

Elf von 18 Studien planten initial eine Analyse der Schmerzreduktion unter Bisphosphonat-Therapie. Da aber nur 3 Studien den prozentualen Anteil an Patienten mit einer Schmerzreduktion angaben, konnten auch nur diese 3 Studien in die Metaanalyse des primären Endpunkts der Studie inkludiert werden [8, 16, 19]. Weiterhin gaben nur 2 der 3 inkludierten Studien eine Definition des Endpunkts Schmerzreduktion an (kein Schmerz oder eine Schmerzreduktion um mindestens 2 Punkte vom Ausgangswert des Fragebogens „present pain inventory“ [PPI]), während eine Studie keine Definition vorhielt. In der Metaanalyse dieser 3 Studien zeigte die Applikation von Bisphosphonaten keinen klaren klinischen Benefit bzgl. des Endpunkts. Die Evidenzqualität wurde von den Autoren aufgrund von möglichem Bias sowie auch der niedrigen Ereignisrate als niedrig eingestuft. Weiterhin ist zu bemerken, dass keine der 3 Studien Zoledronsäure, sondern andere Bisphosphonate untersuchte. Die 8 Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten, enthielten andere Angaben zur Schmerzreduktion. Darunter waren 2 Studien mit 402 und 643 Patienten, die den Effekt von Zoledronsäure untersuchten. Beide Studien konnten eine signifikante Schmerzreduktion nach 3–24 Wochen nachweisen [1, 17]. Die übrigen 6 Studien zeigten keinen Unterschied für Clodronat, Risedronat und Pamidronat für den Endpunkt Schmerzreduktion gegenüber den jeweiligen Kontrollen [7, 12, 13, 16, 18, 21].

Die Metaanalyse für den Endpunkt skeletale Ereignisse ergab mit moderater Evidenzqualität in den 9 eingeschlossenen Studien eine wahrscheinliche Reduktion der Ereignisse, immerhin mit eines RR von 0,87. In der Analyse der Studien, die detaillierte Angaben zur Anzahl der pathologischen Frakturen, der Anzahl der Myelonkompressionen und der Reduktion der Notwendigkeit einer Operation am Knochen enthielten, zeigte sich ein deutlicher Effekt der Bisphosphonat-Therapie mit RR von 0,5–0,68 für die jeweiligen Endpunkte. Dieses stellt für die meisten Behandler, wie auch Patienten wohl das größte Argument für die Durchführung einer osteosupportiven Therapie dar. Weiterhin zeigte die Metaanalyse von 7 Studien mit moderater Evidenzqualität, dass Bisphosphonate wahrscheinlich die Krankheitsprogression verzögern, wobei die Metaanalyse von 9 Studien mit moderater Evidenzqualität keinen Unterschied bzgl. der Mortalität zeigte.

Es ist notwendig, einige weitere Punkte im Kontext zu diskutieren. Die Wahl des primären Endpunkts ist eine Fortsetzung des initialen Reviews von 2006. Die Autoren des aktuellen Reviews haben im Gegensatz zum initialen Review deutlich mehr Studien einschließen können, da sie auch Studien berücksichtigt haben, die lediglich Ergebnisse außerhalb des primären Endpunkts berichteten. Dieses erscheint sinnvoll, da erstens die sekundären Endpunkte damit an Evidenzqualität gewinnen und zweitens die Frage gestellt werden darf, ob der Endpunkt „Rate an Schmerzreduktion“ ein adäquater Endpunkt für die Frage der Effektivität einer Bisphosphonat-Therapie ist. Vielleicht ist aus Patientensicht die Vermeidung pathologischer Frakturen inklusive Vermeidung von Myelonkompression, Notwendigkeit einer Operation oder Bestrahlung und des damit verbundenen Erhalts der Lebensqualität wichtiger als die Schmerzreduktion, da diese potentiell auch anderweitig erreicht werden kann. Zudem ist die Rate der Patienten mit Schmerzreduktion trotz initialer Angabe in nur wenigen Studien berichtet, sodass ohne die Festlegung auf standardisierte Erhebungstools keine weitere qualitativ hochwertige Evidenz auf diese Frage zu erwarten ist.

Weiterhin hat die aktuellste in die Übersichtsarbeit eingeschlossene Studie bis 2012 rekrutiert, und damit sind nahezu alle präsentierten Ergebnisse vor der Zeit der „Next-generation-Androgen-deprivation“ mit Abirateron/Prednison und Enzalutamid sowie einige auch vor Zulassung von Docetaxel entstanden. Da diese Therapien allesamt lebensverlängernd sein können, wächst auch die Notwendigkeit einer Vermeidung von skeletalen Ereignissen über die verlängerte Krankheitszeit.

Zudem gibt es mit Denosumab eine andere wirksame Substanz zur osteosupportiven Therapie die für Patienten mit CRPC neben Zoledronsäure in den Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen wird. Es wäre zu überlegen, ob eine systematische Übersichtsarbeit die Studien einschließt, in denen Zoledronsäure oder Denosumab eingesetzt wurden, und nicht von Leitlinien empfohlene bzw. nicht erhältliche Bisphosphonate außen vor gelassen werden, was eine Alternative zu einem weiteren Update dieses Reviews in der Zukunft sein könnte. Hiermit wäre ggf. eine Verbesserung der Evidenzqualität für die Effektivitäts- sowie auch für die Nebenwirkungsendpunkte zu erwarten, ohne diese durch Evidenz von Substanzen, die nicht empfohlen oder erhältlich sind, zu vermischen.

## Beurteilung der methodischen Qualität

Methodisch liegen der vorliegenden Arbeit die stringenten Vorgaben der Cochrane Collaboration zugrunde. Es wurde eine sehr umfassende Literatursuche durchgeführt, sodass es unwahrscheinlich ist, dass relevante Studien nicht gefunden wurden. Allerdings mussten einige Studien exkludiert werden, da sie sowohl metastasierte, als auch nicht-metastasierte Patienten eingeschlossen hatten. Gerade die STAMPEDE-Studie aus dem Jahr 2015 ist eine sehr große Studie und hat einen großen Anteil an metastasierten Patienten [11]. Die Evidenzqualität mancher Endpunkte und auch deren Ergebnisse hätten sich, wenn eine individuelle Extraktion von Daten dieser Patienten möglich gewesen wäre, verbessern bzw. verändern

können. Der primäre Endpunkt wurde aufgrund des Risikos von Bias und auch der geringen Anzahl an Ereignissen als niedrig bewertet. Die sekundären Endpunkte wurden bis auf das Auftreten einer Kieferosteonekrose (sehr geringe Evidenzqualität aufgrund weniger Ereignisse) und die Lebensqualität (unklare Evidenzqualität aufgrund fehlender Ergebnisse) mit moderater Evidenzqualität bewertet. Besonders für den Endpunkt der Kieferosteonekrose hätten individuelle Patientendaten der Stampede Studie für eine deutliche Verbesserung der Evidenzqualität sorgen können, da sich die Anzahl der Ereignisse als Grundlage der Berechnungen gegebenenfalls signifikant hätte erhöhen können.

**Fazit für die Praxis**

- Diese systematische Übersichtsarbeit hat gezeigt, dass es keinen klinisch relevanten Unterschied in der Rate der Patienten mit Schmerzreduktion bei Gabe von Bisphosphonaten gegenüber einer Kontrolle (Placebo oder keine Bisphosphonaten) von Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom gibt.
- Bisphosphonate reduzieren die Rate an skeletalen Ereignissen und Krankheitsprogression. Dieses muss gegen die unerwünschten Ereignisse (renal und gastrointestinal) abgewogen werden.
- Es zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität, Lebensqualität und Kieferosteonekrose. Diese Ergebnisse sind allerdings im Kontext eines diskussionswürdigen primären Endpunktes, der Zeit der Durchführung der Studien vor Verfügbarkeit der „Next-generation-Androgendeprivation“, sowie der Einschränkung der Evidenzqualität über viele Endpunkte aufgrund von geringen Ereignisraten zu betrachten.
- Die deutschen und europäischen Leitlinien empfehlen eine osteosupporive Therapie mit Zoledronsäure oder Denosumab (beides in Kombination mit Vitamin D und Calcium) bei Patienten mit ossär metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

**Korrespondenzadresse**

**Laura-Maria Krabbe**  
 UroEvidence  
 Nestorstraße 8–9 (1. Hof), 10709 Berlin,  
 Deutschland  
 uroevidence@dgu.de

**Danksagung.** UroEvidence dankt Claudia Bollig und Katharina Kohler (beide Cochrane Deutschland Stiftung) für die Durchsicht und Kommentare zu dieser Übersetzung.

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** L.-M. Krabbe gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Literatur**

1. Abetz L, Barghout V, Arbuckle R, Bosch V, Shirina N, Saad F (2006) Impact of zoledronic acid (Z) on pain in prostate cancer patients with bone metastases in a randomised placebocontrol trial. *J Clin Oncol*. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18\\_suppl.4638](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.4638)
2. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC et al (2017) Bone health and bonetargeted therapies for prostate cancer: a programme in evidence-based care—cancer care ontario clinical practice guideline. *Clin Oncol* 29(6):348–355
3. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N et al (2000) Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31(5):578–583
4. Coleman R, Gnant M, Morgan G, Clezardin P (2012) Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst* 104(14):1059–1067
5. Coleman RE (1997) Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80(8 Suppl):1588–1594
6. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N (2017) EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71(4):630–642
7. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Vitanen J, Ottelin M, Ruutu K et al (1992) Effect of oral clodronate on bone pain: a controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Int J Urol Nephrol* 24(2):159–166
8. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ et al (2003) Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantron/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 21(17):3335–3342
9. Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P et al (2015) Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival

1. Greco F, et al. Ischemia techniques in nephron-sparing surgery: a systematic review and meta-analysis of surgical, oncological, and functional outcomes. *Eur Urol*. 2018 Oct 13. pii: S0302-2838(18)30745-0. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.005>  
 Fazit: The effect of ischemia technique at partial nephrectomy is still debatable and subject to confounding by several factors, namely, patients’ selection criteria, surgical technique used, and percentage of functional parenchyma spared during surgery. These confounders bias available evidence and were addressed by only a small part of available studies. Unfortunately, the overall quality of literature evidences and the high risk of selection bias limit the possibility of any causal interpretation about the relationship between the ischemia technique used and surgical, oncological, or functional outcomes. Thus, none of the available ischemia technique could be recommended over the other.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis:
- Ist das neu?:

2. Philippou YA, et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 23;10:CD012414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012414.pub2>  
 Fazit: Based on mostly very-low and some low-quality evidence, penile rehabilitation strategies consisting of scheduled PDE5I use following radical prostatectomy may not promote self-reported potency and erectile function any more than on demand use.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis:
- Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)



- in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 68(1):42–50
10. James N, Pirrie S, Pope A, Barton D, Andronis L, Goranitis I et al (2016) TRAPEZE: a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer. *Health Technol Assess (Rockv)* 20(53):1–127
  11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al (2016) Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387(10024):1163–1177
  12. Kymala T, Tammela T, Risteli L, Risteli J, Taube T, Elomaa I (1993) Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *Eur J Cancer* 29A(6):821–825
  13. Kymala T, Taube T, Tammela TL (1997) Concomitant i. v. and oral clodronate in the relief of bone pain: a double-blind placebo-controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 76:939–942
  14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2018) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Zugegriffen: 18. Jan. 2019
  15. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N (2017) Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006250.pub2>
  16. Meulenbeld HJ, van Werkhoven ED, Coenen JLLM, Creemers GJ, Loosveld OJL, de Jong PC et al (2012) Randomised phase II/III study of docetaxel with or without risedronate in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC), the Netherlands Prostate Study (NePro). *Eur J Cancer* 48:2993–3000
  17. Saad F, Eastham J (2010) Zoledronic acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology* 76:1175–1181
  18. Small EJ, Matthew RS, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO (2003) Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostatic cancer. *J Clin Oncol* 21(23):4277–4284
  19. Smith JA Jr. (1989) Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 141:85–87
  20. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W et al (2014) Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 32:1143–1150
  21. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S (1997) The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 17:4717–4721



## Immer aktuell: Ihre Online-Bibliothek Gynäkologie & Urologie

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren: Mit e.Med Gynäkologie & Urologie erhalten Sie Zugriff auf zahlreiche gynäkologische und urologische Fachzeitschriften und die dazugehörigen Fortbildungen.

### Zeitschriftenauswahl Gynäkologie & Urologie

#### ► Internationale Titel

Urolithiasis  
International Urology and Nephrology  
Current Bladder Dysfunction Reports  
International Urogynecology Journal  
Current Urology Reports  
Maternal and Child Health Journal  
Archives of Gynecology and Obstetrics

#### ► Deutschsprachige Titel

Der Urologe  
Uro-News  
Der Gynäkologe  
gynäkologie + geburtshilfe  
Gynäkologische Endokrinologie  
Der Onkologe  
InFo Onkologie

Testen Sie e.Med Gynäkologie & Urologie  
kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter  
[www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de) ⇒ „Abo-Shop“  
oder telefonisch unter 0800-77 80 777  
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)

