

Urologe 2018 · 57:1133–1136
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0737-9>
 Online publiziert: 20. Juli 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018



Arkadiusz Miernik^{1,2}

¹ Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom

Wirksamkeit der elektromotorischen Medikamentenverteilung

Originalpublikation

Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, Dahm P (2017) Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 9:CD011864.

Hintergrund

Bei der elektromotorischen Verabreichung von Medikamenten („electromotive drug administration“, EMDA) wird elektrischer Strom zur Verbesserung der Verabreichung von intravesikalen Wirkstoffen genutzt, um das Rezidivrisiko bei Menschen mit nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs („non-muscle invasive bladder cancer“, NMIBC) zu verringern. Es ist unklar, wie wirksam dies im Vergleich zu anderen Formen der intravesikalen Instillationstherapie ist.

Ziel

Das Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit der intravesikalen EMDA für die Behandlung von NMIBC.

Suchmethodik

Wir führten eine umfassende Suche in mehreren Datenbanken (CENTRAL,

MEDLINE, EMBASE), zwei Registern klinischer Studien und einer Quelle für graue Literatur durch. Referenzlisten relevanter Publikationen und Konferenz-Abstracts wurden miteinbezogen. Wir haben keine sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Die letzte Suche wurde im Februar 2017 durchgeführt.

Auswahlkriterien

Wir suchten nach randomisierten Studien die EMDA eines beliebigen intravesikalischen Mittels zur Reduzierung eines Blasenkrebsrezidivs in Verbindung mit der transurethralen Resektion eines Blasen-tumors („transurethral resection of bladder tumour“, TURBT) verglichen.

Datensammlung und Analyse

Zwei Autoren durchsuchten unabhängig voneinander die Literatur, extrahierten Daten, bewerteten das Risiko für Bias und beurteilten die Evidenzqualität (QoE) nach GRADE für jeden Endpunkt.

Hauptergebnisse

Drei Studien mit insgesamt 672 Teilnehmern wurden aufgenommen, die fünf verschiedene Vergleiche beschrieben. Alle 3 Studien wurden von demselben Studienleiter durchgeführt. Alle Studien verwendeten Mitomycin C (MMC) als Chemotherapeutikum für die EMDA.

1. Postoperative MMC-EMDA-Induktion vs. postoperative Bacillus-

Calmette-Guérin-(BCG-)Induktion: Basierend auf einer Studie mit 72 Teilnehmern mit Carcinoma in situ (CIS) und gleichzeitigem pT1-Urothelkarzinom ist die Wirksamkeit von MMC-EMDA bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv (relatives Risiko [RR] 1,06, 95 %-Konfidenzintervall [-KI] 0,64–1,76; entspricht 30 mehr pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 180 weniger bis 380 mehr) unsicher (sehr niedrige QoE). In beiden Studienarmen gab es nach 3 Monaten Nachbeobachtung keine Progression der Erkrankung. Über schwerwie-

Abkürzungen

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CIS	Cacinoma in situ
EMDA	„Electromotive drug administration“ (elektromotorische Verabreichung von Medikamenten)
MIBC	„Muscle-invasive bladder cancer“ (muskelinvasives Blasenkarzinom)
MMC	Mitomycin C
NMIBC	„Non-muscle-invasive bladder cancer“ (nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom)
QoE	„Quality of evidence“ (Evidenzqualität)
RCT	„Randomized controlled trial“ (randomisierte kontrollierte Studie)
TURBT	Transurethrale Resektion eines Blasen-tumors

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

- gende unerwünschte Ereignisse (RR 0,75; 95 %-KI 0,18–3,11) kann ebenfalls keine sichere Aussage getroffen werden (sehr niedrige QoE).
2. Postoperative MMC-EMDA-Induktion vs. MMC-Induktion durch passive Diffusion (PD): Basierend auf einer Studie mit 72 Teilnehmern mit CIS und gleichzeitigem pT1-Urothelkarzinom kann postoperative MMC-EMDA möglicherweise (niedrige QoE) das Rezidivrisiko reduzieren (RR 0,65; 95 %-KI 0,44–0,98; entspricht 147 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 235 weniger bis 8 weniger).
In beiden Studienarmen gab es nach 3 Monaten Nachbeobachtung keine Progression der Erkrankung. Wir sind unsicher (sehr niedrige QoE) über die Wirkung von MMC-EMDA auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR 1,50; 95 %-KI 0,27–8,45).
 3. Postoperative MMC-EMDA mit sequentieller BCG-Induktion inklusive Erhaltungstherapie vs. postoperative BCG-Induktion inklusive Erhaltungstherapie: Basierend auf einer Studie mit 212 Teilnehmern mit pT1-Urothelkarzinom der Blase mit oder ohne CIS, könnte (niedrige QoE) postoperative MMC-EMDA mit sequentieller BCG die Zeit bis zum Rezidiv (Hazard Ratio [HR] 0,51, 95 %-KI 0,34–0,77; entspricht 181 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 256 weniger bis 79 weniger) und bis zur Progression (HR 0,36; 95 %-KI 0,17–0,75; entspricht 63 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 82 weniger bis 24 weniger) verlängern. Wir sind unsicher (sehr niedrige QoE) über die Wirkung von MMC-EMDA auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR 1,02; 95 %-KI 0,21–4,94).
 4. Präoperative MMC-EMDA als Einmalbehandlung vs. postoperative MMC-PD als Einmalbehandlung: Basierend auf einer Studie mit 236 Teilnehmern mit primärem pTa- und pT1-Urothelkarzinom, resultiert die präoperative MMC-EMDA als Einmalbehandlung wahrscheinlich (moderate QoE) in einer Zeitverlän-
 - gerung bis zum Rezidiv (HR 0,47; 95 %-KI 0,32–0,69; entspricht 247 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 341 weniger bis 130 weniger) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 86 Monaten. Wir sind unsicher (sehr niedrige QoE) über die Wirkung von präoperativer MMC-EMDA als Einmalbehandlung auf die Zeit bis zur Progression (HR 0,81; 95 %-KI 0,00–259,93; entspricht 34 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 193 weniger bis 807 mehr) und auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR 0,79; 95 %-KI 0,30–2,05).
 5. Präoperative MMC-EMDA als einmalige Gabe vs. TURBT allein: Basierend auf einer Studie mit 233 Teilnehmern mit primärem pTa- und pT1-Urothelkarzinom führt präoperative MMC-EMDA als einmalige Gabe wahrscheinlich (moderate QoE) zu einer längeren Zeit bis zum Rezidiv (HR 0,40; 95 %-KI 0,28–0,57; entspricht 304 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 390 weniger bis 198 weniger) bei einer medianen Nachbeobachtung von 86 Monaten. Wir sind unsicher (sehr niedrige QoE) über die Wirkung von präoperativer MMC-EMDA als Einmalbehandlung auf die Zeit bis zur Progression (HR 0,74; 95 %-KI 0,00–247,93; entspricht 49 weniger pro 1000 Teilnehmer, 95 %-KI 207 weniger bis 793 mehr) oder auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR 1,74; 95 %-KI 0,52–5,77).

Schlussfolgerung der Autoren

Während die Verwendung von EMDA zur Verabreichung intravesikaler MMC bei bestimmten Patientenpopulationen möglicherweise zu einer zeitlichen Verzögerung des Wiederauftretens eines Urothelkarzinoms führen kann, sind wir über die Auswirkungen auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dieser Behandlungsform in allen Vergleichen unsicher. Häufige Gründe für die Herabstufung der QoE waren Studieneinschränkungen und unzureichende Präzision. Eine EMDA-basierte Verabreichung von MMC könnte künftig

in einem Setting wichtig werden, in dem etabliertere Präparate (wie z. B. BCG) nicht verfügbar sind. Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist aufgrund der niedrigen oder sehr niedrigen QoE für die meisten Vergleiche begrenzt. Daher können die tatsächlichen Effektgrößen von den hier angegebenen Werten erheblich abweichen.

Kommentar

Das Urothelkarzinom der Harnblase ist die siebthäufigste Tumorentität beim Mann und neuzehnthäufigste bei der Frau [6]. Erkrankte können in zwei Hauptgruppen klassifiziert werden: Patienten mit nicht-muskelinvasivem Karzinom (NMIBC) und Patienten mit muskelinvasivem Karzinom (MIBC). Zum Zeitpunkt der Diagnose haben ungefähr 75 % der Patienten ein NMIBC [1]. Diese Gruppe kann weiter in Risikogruppen stratifiziert werden. Hier unterscheidet man zwischen Niedrig-, intermediäres und Hochrisiko. Die primäre Standardbehandlung von nicht muskelinvasiven Karzinomen der Harnblase ist die transurethrale Resektion (TURBT). In Abhängigkeit von der Risikogruppe erfordern selektierte Patienten eine adjuvante intravesikale Behandlung nach TURBT [2]. Die vorhandene Evidenz zeigt bessere Ergebnisse für die adjuvante Immuntherapie mit BCG als für die Chemotherapie mit Mitomycin C oder Epirubicin. Trotz dieser Therapieoptionen besteht ein besonders hohes Risiko eines Rezidivs (39 %) und einer Progression (10 %) in der Hochrisikogruppe. Weitere therapiebedingte Komplikationen der adjuvanten Instillationstherapie sind gut bekannt. Zu den häufigsten gehören dysurische Beschwerden und Zystitis [9]. Aufgrund dieser Tatsachen werden neue Therapiestrategien wie die EMDA untersucht und validiert. Hierbei wird neben dem intravesikal instillierten Präparat eine elektrische Stimulation der zu behandelnden Region durchgeführt, um die Substanzaufnahme durch das Urothelium zu intensivieren. In der zumindest theoretischen Betrachtung hat dieser Ansatz großes Potenzial, die Wirksamkeit der zur TURBT additiven

Instillationstherapie beim Blasenkarzinom zu verbessern [8].

Die Autoren dieses Cochrane Reviews haben sich die Aufgabe gestellt, die klinische Effektivität einer EMDA systematisch zu untersuchen. Es wurde daher nach hochwertigen, randomisierten und quasirandomisierten Studien gesucht. Drei primäre Endpunkte wurden analysiert: (1) Zeit zum Rezidiv, (2) Zeit bis zur Progression und (3) unerwünschte Ereignisse [7].

Zunächst konnten 538 wissenschaftliche Berichte zu dem Thema identifiziert werden. Nach einer ersten Analyse der Daten mittels Extraktion von Duplikaten und fehlerbehafteten Beiträgen wurden 19 Volltexte gescreent. Daraus wurden drei Studien aus 16 wissenschaftlichen Artikeln für die qualitative und quantitative Synthese eingeschlossen [3–5]. Alle 3 waren randomisierte, kontrollierte Studien. Daraus ließen sich 5 Gruppen generieren, die klinisch rationale Behandlungsstrategien für Patienten mit Harnblasenkarzinom darstellen können. Diese Gruppen wurden bereits in der Abstract-Übersetzung thematisiert. Auch hier lassen sich bereits unterschiedliche Interessen und Bedeutungen für die urologische Versorgung erkennen. Beispielsweise ist der Vergleich zwischen präoperativer MMC-EMDA vs. TURBT nicht besonders wichtig (Gruppe), da die transurethrale Resektion eines Harnblasenkarzinoms alleine – in dieser Patientengruppe – kein etablierter Therapiestandard mehr ist. In den Leitlinien wird empfohlen, eine Instillationstherapie nach jeder TURBT durchzuführen. Diese Aussage basiert auf vier großen Metaanalysen, die zwischen 1476 und 3103 Patienten jeweils vergleichen. Daraus resultiert ein Evidenzgrad 1a zugunsten einer direktpostoperativen, einmaligen Instillationstherapie nach TURBT.

Ähnlich haben Patienten mit einem Rezidivtumor eine zusätzliche 6-wöchige intravesikale Therapie mit dem gleichen Präparat erhalten. Hier wäre anhand der aktuellen Leitlinien eine erneute TURBT indiziert gewesen. Es wurden auch Nachbeobachtungszeiten von nur 3 Monaten dokumentiert, die die Tumorbilogie eines Urothelkarzinoms hinsichtlich der

Rezidiv- und Progressionsneigung nur limitiert darstellen können.

Darüber hinaus sollten Patienten nach TURBT eine direkte postoperative Instillation von MMC erhalten, die in Abhängigkeit von deren Risikogruppe durch eine Induktionstherapie mit MMC oder BCG mit oder ohne Erhaltungstherapie ergänzt wird. Keine von den in den RCT dokumentierten Gruppen wurde diesem Regime unterzogen. Das kann daraus resultieren, dass diese Studien bereits älter sind und deren Protokolle wahrscheinlich Ende der 1990er-Jahre entstanden sind. Daher sollten künftige Untersuchungen zur EMDA diese Behandlungsmethode mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen vergleichen. Die erhobenen Daten als Empfehlungen zur Änderung/Anpassung der bestehenden Standards zu verwenden, ist daher problematisch. Ferner untersuchten alle drei hier beschriebenen Studien nur MMC in Kombination mit der EMDA. Keine anderen intravesikal applizierbaren Chemotherapeutika wurden evaluiert.

Es konnten keine Daten bezüglich der erkrankungsspezifischen Lebensqualität der Patienten eruiert werden. Dies ist von signifikanter Bedeutung, da die Akzeptanz einer adjuvanten intravesikalen Therapie bei NMIBC stark von den dadurch induzierten Beschwerden abhängt. Diese Daten konnten auch nicht auf Anfrage der Autoren der Studie der Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellt werden. Die Anwendung von EMDA erfordert zudem eine zusätzliche instrumentelle Ausstattung. Diese kann kostenintensiv sein. Keine der Analysen beschäftigte sich aber mit Therapiekosten.

Die Qualität der Daten kann im Allgemeinen als „sehr niedrig“ und „niedrig“ eingestuft werden. Insbesondere die Allokation der Patienten in die Studiengruppen war unpräzise beschrieben und somit nicht eindeutig. Zusätzlich wurden keine Verblindungen durchgeführt.

Aufgrund der durchgeführten Datensynthese ergeben sich wichtige Hinweise für künftige Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet. Die bis dato zur EMDA-Instillationstherapie beim Harnblasenkarzinom publizierten Studien zeigen erhebliche Limitationen. Daraus sind die Daten aus den fünf präsentierten Armen

kaum in die urologische Praxis übertragbar. Weitere Aktivitäten in diesem Feld sind notwendig. Auf jeden Fall sollte eine Verblindung der Patienten und des medizinischen Personals in weiteren Studien überlegt werden. Diese sollte sich nicht nur auf die Behandlung beschränken. Auch die Ergebnisse sollten den durchführenden Ärzten nicht bekannt sein. Die Patientenkohorten sollten erweitert werden. Daraus würde eine höhere Gruppengröße von Subgruppen insbesondere hinsichtlich der Intermediär- und Hochrisikopatienten resultieren. Eine der wichtigsten Ergebnisse dieses Reviews ist die Feststellung, dass die weiteren Studien immer den etablierten Behandlungsstandard als Kontrollgruppe berücksichtigen müssen. Das kann unter Umständen nur bedingt realisierbar sein, da die Leitlinien einer ständigen Änderung unterliegen. Auf der anderen Seite können die Studienprotokolle nach Beginn einer prospektiven, kontrollierten Untersuchung nicht geändert werden. Auch weitere Chemotherapeutika in der adjuvanten Instillationstherapie beim Urothelkarzinom der Harnblase sollten untersucht werden. Die Dokumentation der klinischen, aber auch der Patientenbezogenen Ergebnisparameter sollte nach den höchsten wissenschaftlichen Standards der Cochrane Collaboration erfolgen.

Aus diesem Review ergeben sich auch Implikationen für die Praxis. Die Anwendung der elektromotorischen Medikamentenverabreichung in der Instillationstherapie beim Urothelkarzinom der Harnblase ist in ausgewählten Patientenpopulationen als eine klinisch rationale Behandlungsstrategie zu sehen, die zu einer relevanten Verzögerung bis zum Tumorrezidiv führen kann. Sie kann eine Alternative beim Fehlen der BCG-Präparate darstellen. Die Auswirkung dieser Modalität auf unerwünschte Ereignisse im Rückblick auf die vorliegende Datenlage ist jedoch nicht sicher zu beurteilen.

Fazit für die Praxis

- Die EMDA setzt auf die Verwendung von elektrischem Strom zur Verbesserung der Aufnahme von intravesikal applizierten Wirkstoffen, um das

Rezidiv- und Progressionsrisiko bei Patienten mit NMIBC zu senken.

- Das Cochrane Review konnte 3 RCT mit allerdings mangelhafter methodischer Qualität identifizieren, die 5 verschiedene Behandlungsstrategien der EMDA untersuchen.
- Die Wirksamkeit von MMC mit EMDA in Kombination mit BCG bei Patienten mit Hochrisikotumoren der Harnblase wurde in einer kleinen RCT nachgewiesen. Hier zeigten sich längere rezidivfreie Intervalle und niedrige Progressionsraten. Die endgültige Empfehlung für die klinische Nutzung bedarf jedoch weiterer Studien.
- Aus wissenschaftlicher Sicht bedarf daher die endgültige Prüfung der EMDA-Wirksamkeit bei NMIBC-Patienten weitere hochqualitative RCT.
- Aus praktischer Sicht ist die EMDA-basierte Instillationstherapie noch ein experimentelles Verfahren, das nach einer gründlichen Aufklärung und optimaler Weise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden sollte.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. univ. A. Miernik, FEBU
 UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
 Nestorstraße 8/9, 10709 Berlin, Deutschland
 uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Miernik ist Mitglied von UroEvidence bei der Deutschen Gesellschaft für Urologie und gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Babjuk M, Böhle A, Burger M et al (2017) EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 71:447–461
2. Brausi M, Witjes JA, Lamm D et al (2011) A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the

International Bladder Cancer Group. *J Urol* 186:2158–2167

3. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A et al (2006) Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:43–51
4. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL et al (2003) Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 170:777–782
5. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C et al (2011) Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12:871–879
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al (2013) Globocan. 2012. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase, Bd. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon
7. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloglu H et al (2017) Intravesical electromotive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Libr.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011864.pub2>
8. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G et al (2014) Intravesical mitomycin C combined with local microwave hyperthermia in non-muscle-invasive bladder cancer with increased European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) score risk of recurrence and progression. *Cancer Chemother Pharmacol* 73:925–930
9. Shang PF, Kwong J, Wang ZP et al (2008) Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006885>

1. Effect of Uterosacral Ligament Suspension vs Sacrospinous Ligament Fixation With or Without Perioperative Behavioral Therapy for Pelvic Organ Vaginal Prolapse on Surgical Outcomes and Prolapse Symptoms at 5 Years in the OPTIMAL Randomized Clinical Trial. Jelovsek JE, et al. *JAMA*. 2018 Apr 17;319(15):1554–1565.

Fazit: This review found that some non-pharmacological interventions such as acupuncture and extracorporeal shock-wave therapy are likely to result in a decrease in prostatitis symptoms and may not be associated with a greater incidence of adverse event (moderate quality of evidence). The quality of evidence for most other comparisons was predominantly low. Future clinical trials should include a full report of their methods including adequate masking, consistent assessment of all patient-important outcomes including potential treatment-related adverse events and appropriate sample sizes.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

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

2. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. Motzer RJ, et al. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–1290.

Fazit: Among women who had undergone vaginal surgery for apical pelvic organ vaginal prolapse, there was no significant difference between Uterosacral ligament suspension and sacrospinous ligament fixation in rates of surgical failure and no significant difference between perioperative behavioral muscle training and usual care on rates of anatomic success and symptom scores at 5 years. Compared with outcomes at 2 years, rates of surgical failure increased during the follow-up period, although prolapse symptom scores remained improved.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

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

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)