

Urologe 2022 · 61:411–414
<https://doi.org/10.1007/s00120-022-01790-y>
 Angenommen: 7. Februar 2022
 Online publiziert: 8. März 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

DGU  URO EVIDENCE



Blau- vs. Weißlicht bei der transurethralen Resektion von nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen

L. Bellut^{1,2,3} · F. Kunath^{1,2,3}

¹ Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC-ER EMN), Erlangen, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

³ Urologische und Kinderurologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Originalpublikation

Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J et al (2021) Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):CD013776. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013776.pub2>. PMID: 34850382.

Übersetzung

Hintergrund. Rezidive und die Progression der Erkrankung stellen nach wie vor eine große Herausforderung in der Behandlung des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC) dar. Die unter Blaulicht durchgeführte transurethrale Resektion von Blasenkarzinomen (TURB) ist ein Ansatz, dessen Ziel es ist, das Staging zu erleichtern und eine vollständige Resektion des NMIBC zu erreichen.

Ziele. Ziel dieses Reviews war es, die Wirkungen der Blaulicht-unterstützten TURB im Vergleich zur Weißlicht-basierten TURB zur Behandlung von NMIBC zu begutachten.

Suchmethodik. Wir suchten nach Literatur in mehreren medizinischen Datenbanken, darunter die Cochrane Library, MEDLINE und Embase, sowie in Studienregistern wie ClinicalTrials.gov und der World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform. Wir führten eine umfassende Suche ohne Einschränkungen bei der Publikationssprache oder dem Publikationsstatus bis März 2021 durch.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien ein, in denen eine Blaulicht-TURB mit einer Weißlicht-TURB verglichen wurde. Bei den eingeschlossenen Teilnehmenden bestand ein auf einer „Sichtdiagnose“ oder Bildgebung basierender hochgradiger Verdacht auf ein primäres Urothelkarzinom der Harnblase oder ein zystoskopisch ermitteltes Urothelkarzinomrezidiv. Wir schlossen Studien aus, bei denen Blaulicht im Rahmen der Nachsorge verwendet wurde.

Datensammlung und Analyse. Zwei Reviewautoren führten unabhängig voneinander die Datenextraktion und die Bewertung des Risikos für Bias durch. Die primären Endpunkte waren die Zeit bis zum Rezidiv, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung und schwerwiegende operative Komplikationen. Die sekundären Endpunkte waren die Zeit bis zum Tod aufgrund des Blasenkrebses, jegliche unerwünschten Ereignisse und nicht schwerwiegende Komplikationen. Wir bewerteten die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit dem GRADE-Ansatz.

Hauptergebnisse. Wir schlossen 16 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 4325 Teilnehmenden in den Review ein. In den Studien wurde eine Blaulicht- mit einer Weißlicht-TURB zur Behandlung von NMIBC verglichen.

Primäre Endpunkte. Eine Blaulicht-TURB verringert möglicherweise das Risiko eines Rezidivs der Erkrankung im zeitlichen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Verlauf, in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko (Hazard Ratio [HR] 0,66, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,54 bis 0,81; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Bei Teilnehmenden mit NMIBC mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko entsprach dies im Vergleich zur Weißlicht-TURB 48 (66 weniger bis 27 weniger), 109 (152 weniger bis 59 weniger) bzw. 147 (211 weniger bis 76 weniger) weniger Rezidiven pro 1000 Teilnehmenden. Die Blaulicht-TURB verringert zudem möglicherweise das Risiko der Progression der Erkrankung im zeitlichen Verlauf, in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko (HR 0,65, 95 %-KI 0,50 bis 0,84; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Bei Teilnehmenden mit NMIBC mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko entsprach dies im Vergleich zur Weißlicht-TURB 1 (1 weniger bis 0 weniger), 17 (25 weniger bis 8 weniger) bzw. 56 (81 weniger bis 25 weniger) Fällen mit Progression der Erkrankung pro 1000 Teilnehmenden. Die Blaulicht-TURB hat möglicherweise keine oder lediglich eine geringfügige Wirkung auf schwerwiegende operative Komplikationen (Risikoverhältnis [RR] 0,54, 95 % KI 0,14 bis 2,14; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Dies entsprach einer Reduktion um 10 operative Komplikationen (19 weniger bis 25 mehr) pro 1000 Teilnehmende mit Blaulicht-TURB.

Sekundäre Endpunkte. Die Blaulicht-TURB hat möglicherweise keine oder nur eine geringfügige Wirkung auf das Risiko, im Laufe der Zeit an Blasenkrebs zu sterben (HR 0,55, 95 %-KI 0,19 bis 1,61; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Dies entsprach 22 Todesfällen pro 1000 Teilnehmenden mit Weißlicht-TURB und einer Abnahme von 10 (17 weniger bis 13 mehr) Todesfällen pro 1000 Teilnehmer mit Blaulicht-TURB. Wir sind sehr unsicher, wie sich die Blaulicht-TURB auf unerwünschte Ereignisse jeglichen Ausmaßes auswirkt (RR 1,09, 95 %-KI 0,88 bis 1,33; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Für das Auftreten nicht schwerwiegender operativer Komplikationen war keine Analyse möglich, da diese in keiner der eingeschlossenen Studien berichtet wurden.

Schlussfolgerungen der Autoren. Die Blaulicht-TURB zur Behandlung von NMIBC

verringert möglicherweise im Vergleich zur Weißlicht-TURB und in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko das Risiko von Rezidiven und der Progression der Erkrankung. Es gibt möglicherweise keinen oder nur einen geringfügigen Unterschied in schwerwiegenden operativen Komplikationen. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für unsere Ergebnisse war niedrig, was bedeutet, dass zukünftige Studien die berichteten Effektschätzer wahrscheinlich verändern werden. Häufige Probleme, die zu einer Herabstufung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz führten, waren Studienlimitationen, Inkonsistenz und eine unzureichende Präzision der Ergebnisse.

Kommentar

Hintergrund. Im Jahr 2018 sind in Deutschland 18.270 Personen an einem invasiven und 12.770 an einem nicht-invasivem (Ta- und Tis-)Urothelkarzinom der Harnblase erkrankt [5]. Das Urothelkarzinom zeigt ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten des Tumorwachstums (Progression) und Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv; [5]) und stellt hierdurch und aufgrund seiner histopathologischen Variabilität eine Herausforderung an behandelnde Urolog:innen dar. Bei 70 % der Patient:innen liegt bei Diagnosesicherung durch die TURB ein NMIBC vor [6]. Die 5-Jahres-Rezidivrate liegt bei 80 %, im gleichen Zeitraum kommt es bei bis zu 45 % der Erkrankten zum Progress zu einem muskelinvasiven Urothelkarzinom der Harnblase [7]. Adjuvante Instillationstherapien können unabhängig von der verwendeten Operationsmethode das Risiko eines Rezidivs oder einer Progression senken.

Die TURB ist seit Jahrzehnten der operative Standardeingriff zur histopathologischen Sicherung mittels Biopsie und/oder Resektion von verdächtigen Arealen sowie zur Therapie des NMIBC. Der Eingriff wird in Steinschnittlage durchgeführt. Zunächst wird das Resektoskop in die Harnblase eingeführt und im Anschluss der im Weißlicht sichtbare Tumor mit der Resektionsschlinge entfernt. Die Sensitivität bei der Erkennung der Tumoren liegt im Weißlicht bei variablen 6–84 %, die Spezifität bei 43–98 % [3]. Nach kompletter Resektion wird die Harnblase ausgespült und

die gewonnene Histologie als Probe asserviert. Es folgen sorgfältige Blutstillung und Einlage eines Spülkatheters.

Bei der TURB in Blaulicht, auch photodynamische Diagnostik (PDD) genannt, ergeben sich zusätzliche Arbeitsschritte. Eine Stunde vor TURB wird Hexamino-levulinat (HAL) bzw. 5-Aminolevulinsäure (5-ALA) mittels Katheter in die Harnblase instilliert. Zum Operationsbeginn wird dieses ausgespült und die Harnblase in Weißlicht und Blaulicht inspiziert. Das Blaulicht aktiviert photoaktive Verbindungen, deren Wechselwirkungen mit Fluoreszenz genutzt wird, um die optische Differenz zwischen normalem und bösartigem Gewebe zu erhöhen [7]. In bösartigem Gewebe führt eine Dysregulation in der Aktivität von Transportproteinen zur 20-fachen Anreicherung von Protoporphyrin IX (PPIX). PPIX ist eine Vorstufe des Hämoglobins, die bei der Umwandlung von HAL entsteht. Da das Porphyrin photoaktiv ist, wird eine rote Fluoreszenz durch Anregung bei bestimmten Wellenlängen von Licht, insbesondere blaues Licht (375–445 nm), sichtbar. Dieses Phänomen kann in entzündlich verändertem Gewebe ebenfalls auftreten und senkt die Spezifität. Mit diesem Verfahren besteht eine um ca. 20 % höhere Tumordetektionsrate und eine um ca. 40 % höhere Detektionsrate für Carcinoma in situ im Vergleich zur Weißlicht-TURB [4]. Bei der nachfolgenden Resektion kann zwischen Blaulicht und Weißlicht am Resektoskop umgeschaltet werden, was die Detektion und nachfolgend vollständige Resektion der Harnblasentumoren erleichtert. Die Anwendung von HAL wird mit einer „sollte“ Empfehlung bei multifokalen Tumoren, und/oder High-grade-Tumoren in der Vorgeschichte, und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie) in Deutschland empfohlen [6].

Die technische Weiterentwicklung dieses Eingriffs soll die Rezidivrate und das Komplikationsrisiko für die Patient:innen bei diesem zweithäufigsten Urogenitaltumor verringern und ist daher für alle operativ und diagnostisch tätigen Urolog:innen relevant. Die bisher vorliegenden Daten waren nicht einheitlich [6], sodass durch das vorliegende systematische Review neue Erkenntnisse zu erwarten sind.

Gesamtbeurteilung. Bisher wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten publiziert und ihre Ergebnisse deuten auf bessere Ergebnisse durch PDD mit Blaulicht im Vergleich zur TURB in Weißlicht. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse haben mehrere weit verbreitete evidenzbasierte und konsensbasierte Leitlinien (AUA 2016; EAU 2021; NICE 2015, S3 Leitlinie Harnblasenkarzinom 2020) die Verwendung von Blaulicht empfohlen. Allerdings sind die vorhandenen Übersichten inzwischen veraltet [1, 8], da zusätzliche Studien verfügbar sind und diese eine längere Nachbeobachtungszeit aufweisen. Das vorliegende Cochrane Review war zum Publikationszeitpunkt die Arbeit mit der qualitativ hochwertigsten Methodik. Es wurde eine sehr umfangreiche Suche in biomedizinischen Datenbanken durchgeführt, die methodische Qualität der Studien wurde evaluiert und die Ergebnisse mittels der GRADE-Methodik basierend auf dem Verzerrungspotenzial („risk of bias“) ausgewertet. Das eingeschlossene Patient:innenkollektiv wurde eindeutig definiert und bei der Reviewerstellung gab es keine relevanten Abweichungen von dem prospektiv erstellten Protokoll [7]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Arbeit bis zum März 2021 einen vollständigen Überblick über die vorhandene Literatur bietet.

Die Ergebnisse basieren auf 16 randomisierten Studien, die insgesamt 4325 Patient:innen mit NMIBC eingeschlossen haben. Alle Patient:innen wurden aufgrund eines hochgradigen Verdachts auf ein primäres Urothelkarzinom der Harnblase oder auf einen Rezidivtumor, der bei der Weißlichtzystoskopie festgestellt wurde, mittels TURB (Weißlicht vs. Blaulichtfluoreszenz) behandelt. Es wurden singuläre und multiple Tumoren reseziert. Für die Blaulicht-TURB wurden 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und HAL instilliert. Das eingeschlossene Patient:innenkollektiv ist folglich repräsentativ für die tägliche Praxis. Das vorliegende Review konnte eine Verringerung des Rezidivrisikos durch Anwendung der PDD feststellen, dabei gilt: je aggressiver das diagnostizierte NMIBC, desto weniger Rezidive traten postoperativ auf. Dies kann auch beim Progress des Tumors erwartet werden. Auf das Risiko, im Verlauf an einem Urothelkarzinom der

Harnblase zu sterben, hat die TURB in PDD möglicherweise keinen oder nur geringen Einfluss. Bei den schwerwiegenden Komplikationen gibt es keinen Unterschied. Allerdings hat keine Studie allgemeine, nicht schwerwiegende Komplikationen berichtet. Die Subgruppenanalyse konnte keinen Unterschied zwischen 5-ALA und HAL zeigen [7].

Die TURB in PDD ist ein etabliertes Operationsverfahren, das im breiten Umfang von vielen Operierenden durchgeführt wird und von der aktuellen S3-Leitlinie bei multifokalen Tumoren, und/oder High-grade-Tumoren in der Vorgeschichte, und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie) in Deutschland empfohlen wird [6]. Bei der Interpretation der Ergebnisse des Cochrane Reviews sollten aber einige Punkte diskutiert werden. Die Art und Weise der Tumoresektion (en bloc, mono- vs. bipolar oder mittels Laser) wurde in dem vorliegenden Review nicht untersucht. Ob eine Nachresektion durchgeführt wurde und wann dieser Eingriff erfolgte, wurde in den eingeschlossenen Studien unvollständig berichtet. In den Studien, bei denen eine Nachresektion berichtet wurde, lag der Zeitpunkt zwischen 5 bis 7 Wochen und wurde nur selten in PDD durchgeführt. Die Daten lassen folglich keine Aussage darüber zu, ob nach der Blaulicht-TURB noch eine Routinenachresektion notwendig ist oder ob die Häufigkeit des Eingriffs für bestimmte Patientengruppen reduziert werden könnte. In den eingeschlossenen Studien gab es eine hohe Rate an Teilnehmenden, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Diese kann einen großen Einfluss auf die Interpretation der Komplikationsraten haben. Möglicherweise wurden Patientengruppen mit einem hohen Risiko für Komplikationen nachträglich aus den Studien entfernt (z. B. Patienten mit einem muskelinvasiven/lokal fortgeschrittenen Tumor). Die onkologischen Langzeitergebnisse könnten auch durch das unübersichtliche und nicht einheitliche postoperative Instillationsregime von Mitomycin C, Epirubicin und Doxorubicin beeinflusst worden sein.

Es wurden insgesamt 16 randomisierte Studien eingeschlossen. Bei allen Studien wurde das Vertrauen in die Ergebnisse aber aufgrund methodischer Studienlimitationen, von Inkonsistenzen („inconsistency“)

und durch Ungenauigkeiten („imprecision“) herabgestuft und als gering eingeschätzt. Das bedeutet, dass der wahre Effekt der Intervention gegebenenfalls im relevanten Umfang anders sein kann. Trotz der relativ hohen Anzahl an randomisierten Untersuchungen fehlen methodisch qualitativ hochwertige Studien.

Die vom Review untersuchten Studien wurden in einem Zeitraum von 16 Jahren bis zum Jahr 2017 veröffentlicht. Der parallel bestehende technische Fortschritt mit beispielsweise hochauflösender digitaler Bild Darstellung und LED-Licht konnte in den Studien bisher nur eingeschränkt berücksichtigt werden. Zudem werden zukünftig neue digitale Bildbearbeitungssysteme, wie das „narrow band imaging“, mikroskopische Technologien (z. B. „optical coherence tomography“) und molekulargestützte Visualisierungen mit fluoreszierenden Antikörpern an Blasen tumorzellen, Einfluss auf die Ergebnisse haben [2].

Seit der Publikation des Cochrane Reviews wurde eine weitere relevante systematische Analyse von Veeratterapillay et al. [9] veröffentlicht, die mit 12 randomisierten Beobachtungsstudien und 2288 Patient:innen die Rezidivwahrscheinlichkeit nach TURB im Vergleich Weißlicht vs. Blaulicht untersucht hat. Es wurde hierbei methodisch hochwertig vorgegangen mit Verwendung der GRADE-Methodik auf Grundlage der „risk of bias“ (Verzerrungspotential). Die Ergebnisse des Cochrane Reviews bestätigen sich hierbei, in einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren wird durch PDD das rezidivfreie Überleben verbessert.

Zusammenfassung. Die Blaulicht-TURB kann möglicherweise das Auftreten von Rezidiven und das Progressionsrisiko vermindern. Es ist allerdings unklar, ob es sich hierbei um einen klinisch relevanten Unterschied handelt, da dies vom Ausgangsrisiko der Kontrollgruppe abhängt. Es wurden bereits mehrere randomisierte Studien durchgeführt. Es fehlen allerdings methodisch qualitativ hochwertige prospektive Studien, die die technischen Entwicklungen der letzten Jahre berücksichtigen (LED-Licht, hochauflösende digitale Bild Darstellung). Zudem fehlen noch Langzeitergebnisse. Beide Operationsmethoden zeigen bezüglich des Überlebens

und schwerwiegender Komplikationen keinen Unterschied. Zu den nicht schweren Komplikationen konnte keine Evidenz gefunden werden. Weitere visualisierende Verfahren wie das „narrow band imaging“ und mikroskopische Technologien drängen auf den Markt und könnten diesen in den nächsten Jahren zusätzlich beeinflussen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. L. Bellut
 Urologische und Kinderurologische Klinik,
 Universitätsklinikum Erlangen
 Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen,
 Deutschland
 laura.bellut@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Bellut und F. Kunath geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Chou R, Selph S, Buckley D et al (2017) Comparative effectiveness of fluorescent versus white light cystoscopy for initial diagnosis or surveillance of bladder cancer on clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Urol* 197:548–558
2. Jähnen M, Kirchhoff FP, Gschwend JE et al (2021) Transurethrale Resektion der Harnblase. *Urologe* 60:1416–1423
3. Jocham D, Stepp H, Waidelich R (2008) Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol* 53:1138–1148
4. Jocham D, Witjes F, Wagner S et al (2005) Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174:862–866 (discussion 866)
5. Krebsregisterdaten. RKIZF. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Harnblasenkrebs/harnblasenkrebs_node.html. Zugegriffen: 18. Jan. 2022

6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2020) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. AWMF-Registrierungsnummer 032/0380L:Aufgerufen am 18. Jan. 2022
7. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J et al (2021) Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013776.pub2>
8. Mowatt G, N'dow J, Vale L et al (2011) Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 27:3–10
9. Veeratterapillay R, Gravestock P, Nambiar A et al (2021) Time to turn on the blue lights: a systematic review and meta-analysis of photodynamic diagnosis for bladder cancer. *Eur Urol Open Sci* 31:17–27

Weitere Leseempfehlungen*

1. Sojo-Dorado J, Lopez-Hernandez I, Rosso-Fernandez C, et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant Escherichia coli Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2137277.

Fazit: This study found that fosfomycin did not demonstrate noninferiority to comparators as targeted treatment of bacteremic urinary tract infections from multidrug-resistant Escherichia coli; this was due to an increased rate of adverse event-related discontinuations. This finding suggests that fosfomycin may be considered for selected patients with these infections.

- Schwerpunkt: Infectious Disease
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Kishan AU, Sun Y, Hartman H, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Jan 17. pii: S1470-2045(21)00705-1.

Fazit: Our findings provide the strongest level of evidence so far to the magnitude of the benefit of androgen deprivation therapy treatment intensification with radiotherapy for men with localised prostate cancer. Adding androgen deprivation therapy and prolonging the portion of androgen deprivation therapy that follows radiotherapy is associated with improved metastasis-free survival in men, regardless of risk group, age, and radiotherapy dose delivered; however, the magnitude of the benefit could vary and shared decision making with patients is recommended.

- Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■■□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)