

Urologe 2019 · 58:45–48
<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0838-5>
 Online publiziert: 17. Dezember 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



D. Wilborn · S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Cochrane Rapid Reviews: Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab vs. Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen Urothelkarzinomen

Originalpublikation

Narayan V, Kahlmeyer A, Dahm P, Skoetz N, Risk MC, Bongiorno C, Patel N, Hwang EC, Jung JH, Gartlehner G, Kunath F (2018) Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma with disease progression during or following platinum-containing chemotherapy. A Cochrane Rapid Review. Cochrane Database Syst Rev 7:CD012838

Übersetzung

Hintergrund

Systemische zielgerichtete Immuntherapien entwickeln sich zu einer wichtigen Behandlungsoption beim metastasierten Urothelkarzinom. Dies gilt insbesondere für Patienten, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht vertragen oder auf diese nicht ansprechen. Eine solche zielgerichtete Therapie beinhaltet die Blockade des PD-1-Rezeptors („checkpoint protein programmed cell death 1“) und seines Liganden (PD-L1) durch monoklonale Antikörper.

Ziele

Ziel dieses Rapid Reviews ist die Beurteilung der Auswirkungen von Pembrolizumab-Monotherapie vs. Chemotherapie zur Behandlung von fortgeschritte-

nen Urothelkarzinomen mit Krankheitsprogression während oder nach Platinhaltiger Chemotherapie.

Suchmethodik

Wir führten einen Cochrane Rapid Review durch. Dabei beschränkten wir unsere Suche auf veröffentlichte Studien in englischer Sprache. Wir durchsuchten Datenbanken der medizinischen Literatur, einschließlich des Cochrane Central Register of Controlled Trials und MEDLINE, sowie Studienregister einschließlich ClinicalTrials.gov und der International Health Clinical Trials Registry Platform der Weltgesundheitsorganisation (WHO ICTRP). Unsere Suche erstreckte sich über den Zeitraum Januar 2000 bis Juni 2018.

Auswahlkriterien

Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien ein. Ausgeschlossen wurden Crossover-Studien, Cluster-randomisierte Studien sowie alle anderen Studiendesigns. Die Teilnehmer hatten ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom der Blase mit Krankheitsprogression während oder nach Platinhaltiger Chemotherapie (gleichbedeutend mit Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie). Dieser Review

untersuchte Pembrolizumab (Synonyme: MK-3475, Lambrolizumab, Keytruda).

Datensammlung und Analyse

Zwei Review-Autoren klassifizierten und extrahierten unabhängig voneinander Daten aus der eingeschlossenen Studie. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde nach dem GRADE-Ansatz („grading of recommendations, assessment, development and evaluation“) bewertet.

Hauptergebnisse

Wir identifizierten eine randomisierte kontrollierte Studie mit 542 Teilnehmern, die die Verwendung von Pembrolizumab-Monotherapie vs. Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms mit Krankheitsprogression während oder nach einer Platinhaltigen Chemotherapie verglichen. Die Ergebnisse wurden nach einer medianen Nachbeobachtung von 14,1 Monaten (im Bereich zwischen 9,9 und 22,1 Monaten) berichtet.

Primäre Endpunkte

Pembrolizumab reduziert wahrscheinlich das allgemeine Sterberisiko (Hazard Ratio [HR] 0,73, 95%-Konfidenzintervall [-KI] 0,59–0,90; moderate Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz). Dies

entspricht 115 Todesfällen (191 weniger bis 38 weniger) pro 1000 Teilnehmer weniger mit Pembrolizumab nach 12 Monaten. Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz wegen unzureichender Präzision um eine Stufe herabgestuft.

Pembrolizumab könnte die Lebensqualität etwas verbessern (Veränderung vom Ausgangswert zu Woche 15, gemessen mit dem Core-quality-of-life-Fragebogen; ein höherer Wert spiegelt eine bessere Lebensqualität wieder, Skala 0–100) mit einer mittleren Differenz (MD) von 9,05 Punkten (95 %-KI 4,61–13,50 Punkte, niedrige Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz). Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um 2 Stufen wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herabgestuft.

Sekundäre Endpunkte

Pembrolizumab hat möglicherweise keine oder nur eine geringe Wirkung auf die Krankheitsprogression (HR 0,98, 95 %-KI 0,81–1,19; niedrige Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz). Dies entspricht 3 Patienten (42 weniger bis 24 mehr) pro 1000 Teilnehmer weniger, deren Krankheit in 12 Monaten fortgeschritten ist. Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um 2 Stufen wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herabgestuft.

Pembrolizumab verbessert wahrscheinlich das Ansprechen auf die Behandlung (basierend auf einem vollständigen oder teilweisen radiologischen Nachweis) mit einem Risikoverhältnis (RR) von 1,85 (95 %-KI 1,24–2,77; moderate Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz). Dies entspricht 97 mehr Befragten (27 mehr bis 202 mehr) pro 1000 Teilnehmer mit Pembrolizumab. Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um 1 Stufe aufgrund unzureichender Präzision herabgestuft.

Pembrolizumab könnte einen kleinen oder keinen Effekt auf die behandlungsbedingte Mortalität haben (RR 0,96, 95 %-KI 0,24–3,79; niedrige Qualität der Evidenz). Dies entspricht einem (12 weniger bis 44 mehr) behandlungsbedingten Todesfall pro 1000 Teilnehmer weniger mit Pembrolizumab. Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um 2 Stufen wegen Studienlimitationen

und unzureichender Präzision herabgestuft.

Pembrolizumab hat möglicherweise einen kleinen oder keinen Effekt auf Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (RR 0,66, 95 %-KI 0,39–1,10). Das entspricht bis zu 54 weniger Studienabbrüchen pro 1000 Teilnehmer (95 %-KI 79 weniger bis 7 mehr). Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herabgestuft.

Pembrolizumab kann möglicherweise schwerwiegende unerwünschte Ereignisse reduzieren (RR 0,83, 95 %-KI 0,72–0,97; niedrige Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz). Dies entspricht 107 weniger schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen pro 1000 Teilnehmer (95 %-KI 19 weniger bis 176 weniger). Wir haben die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um 2 Stufen wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herabgestuft.

Schlussfolgerung der Autoren

Die Verwendung von Pembrolizumab bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Urothelkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer Platin-haltigen Chemotherapie verbessert wahrscheinlich das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Gabe von Chemotherapie. Nach einer 12-monatigen Nachbeobachtung waren etwa 70 % der Patienten in der Chemotherapiegruppe gestorben, verglichen mit 59 % der Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. Wir sind sehr unsicher über die Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Lebensqualität. Pembrolizumab könnte die Ansprechraten der Behandlung verbessern und das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse verringern. Bezüglich der Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen macht es möglicherweise nur einen geringen oder keinen Unterschied. Diese Schlussfolgerungen basieren auf einer einzigen Studie, die vom Hersteller von Pembrolizumab finanziert wurde.

Kommentar

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben die Behandlung von Krebserkrankungen revolutioniert. Von der damaligen unspezifischen Immunabwehr hin zu passgenauen Checkpoint-Inhibitoren stellen sie bei vielen Tumorarten mittlerweile eine etablierte Therapieoption dar.

Die Anwendung von unspezifischen Immuntherapien findet sich seit langem beim Urothelkarzinom der Blase mit der intravesikalen Verabreichung von Bacillus Calmette-Guerin [9]. Vor allem für die Gruppen des mittleren und hohen Rezidiv- bzw. Progressionsrisikos zeigten Studien einen Vorteil bezüglich des Auftretens eines Rezidivs gegenüber Chemotherapien, wie z. B. Mitomycin [5] oder Epirubicin [11].

Im Bereich der spezifischen Checkpoint-Inhibitoren sind mittlerweile für das fortgeschrittene Urothelkarzinom in Deutschland drei Antikörper zugelassen: Atezolizumab [8], Pembrolizumab [2] und Nivolumab [12]. Die Wirkungsweise beruht auf der Hemmung des Rezeptors PD-1 („programmed cell death 1“) bzw. seines Liganden PD-L1 („programmed cell death ligand 1“; [1]). Diese drei Substanzen sind für die Zweitlinientherapie nach erfolgter Platin-haltiger Chemotherapie zugelassen. Bei Patienten mit Kontraindikation gegen Platin-haltige Chemotherapien können sie auch in der Erstlinientherapie angewendet werden [4].

Die Zulassung von Pembrolizumab basiert auf den Ergebnissen von KEYNOTE 045, einer randomisierten Phase-III-Studie, welche den Antikörper mit verschiedenen Chemotherapien vergleicht [2]. Nur diese Studie, zu der insgesamt 6 Publikationen erschienen sind, fand Eingang in das vorliegende Cochrane Review (Narayan et al. 2018).

Das Besondere am vorliegenden Cochrane Review ist die neue Methodik. Sogenannte *Rapid Reviews* verfolgen das Ziel einer schnellen Evidenzsicherung im Vergleich zur üblichen Bearbeitungszeit von systematischen Übersichtsarbeiten. Überlegungen zur Notwendigkeit der schnellen Verfügbarkeit von Studienergebnissen wurden

beispielsweise im Zusammenhang mit der Ebola-Epidemie oder der Vogelgrippe im Jahr 2015 formuliert. Da dringender Handlungsbedarf bestand, sollten Zusammenfassungen von Studienergebnissen schnell verfügbar sein, um eine Entscheidungsgrundlage für *Stakeholder* zu bilden. Praktisch stellt sich dies in der Erstellung von *Rapid Reviews* oder auch *Rapid Guidelines* dar [7]. Dabei spielt nicht nur die zeitliche Komponente eine Rolle, sondern auch die Verfügbarkeit von Ressourcen. Diese Art der Evidenzgenerierung hat sich nicht nur bei Krisensituationen und in Entwicklungsländern bewährt, sondern wird mittlerweile auch außerhalb von Notfallsituationen verwendet, wie etwa im onkologischen Bereich, wie das vorliegende Review zeigt. Diesem Bedürfnis hat sich auch die *Cochrane Collaboration* gestellt und eine eigene Methodengruppe gegründet (<https://methods.cochrane.org/rapidreviews/>), die sich mit den Anforderungen an dieses neue Publikationsformat befasst.

Wodurch zeichnen sich Rapid Reviews aus?

Rapid Reviews sind schneller, weil sie Abstriche in der bislang geforderten Methodik zur Qualitätssicherung machen. Diese Abstriche beziehen sich auf die Anzahl der Datenbanken, in der die systematische Literatursuche durchgeführt wird sowie in der Anzahl der Reviewer, welche für die Studienselktion, die Datenextraktion sowie für die Qualitätsbewertung und Endpunktberichterstattung zuständig ist. Also bei den Schritten, die für eine hohe Trefferanzahl verantwortlich sind und durch das Vier-Augen-Prinzip viel Zeit und personelle Ressourcen fordern. Die Methodenforschung untersucht derweil, wie groß die Abstriche in der Ergebnisgenauigkeit sind, wenn schnellere („rapid“) Methoden zur Evidenzsynthese angewendet werden.

Bezüglich der Differenz der benötigten Zeit sprechen Schönemann und Moja von einem Zeitrahmen etwa 8 Wochen, welcher die Protokollerstellung bis hin zur Publikation des Reviews beinhaltet [10]. Ganann et al. untersuchten den Erstellungszeitrahmen in 70 Publikatio-

nen und ermittelten einen Zeitraum von 3 Wochen bis 6 Monate bis zur Fertigstellung eines Rapid Reviews [3]. Im Vergleich dazu dauert die Erstellung und Veröffentlichung einer regulären systematischen Übersichtsarbeit in der Regel 6 bis 24 Monate [3, 10].

Bezüglich der Anzahl der durchsuchten Datenbanken und der Sicherheit der Schlussfolgerungen anhand der gefundenen Treffer gibt es diverse Untersuchungen. Eine neuere Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass mindestens zwei Datenbanken oder eine Datenbank unter zusätzlicher Durchsicht der Literaturverzeichnisse der relevanten Treffer zu nutzen sind, damit die Richtung der Schlussfolgerung der Evidenzsynthese genau ist [6].

Das vorliegende Cochrane Rapid Review ist auf Basis eines schnellen und ressourcenschonenden Verfahrens entstanden, wobei Cochrane auch mit diesem Publikationsformat die Kernelemente eines qualitativ hochwertigen und transparenten Reviews einhält. Statt sechs Datenbanken wurde nur eine durchsucht, diese aber ergänzt durch die Suche in Registern klinischer Studien. Die Sprache wurde auf englische Studien beschränkt, was für Cochrane Reviews eine ansonsten ungewöhnliche Limitation ist. Neben diesen Reduktionen in der Methodik haben v. a. auch die schnelleren Prozesse im Peer Review und in der Endredaktion zu einer schnellen Veröffentlichung beigetragen (persönliche Kommunikation mit einem Koautor). Die Aussagen dieses Reviews, welches Studienergebnisse von insgesamt moderater bis geringer Qualität beinhaltet, können daher als vertrauenswürdig eingestuft werden.

Fazit für die Praxis

- Die Verwendung von Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom während oder nach einer Platinhaltigen Chemotherapie ist bislang in einer randomisierten nicht verblindeten Phase-III-Studie erforscht. Gegenstand des Vergleichs waren die Chemotherapien Paclitaxel, Docetaxel und Vinflunine. Die Studie randomisierte 542 Patienten aus 120

partizipierenden Studienzentren in 29 Ländern, welche zwischen 2014 und 2015 rekrutiert wurden.

- Die Studienergebnisse deuten auf einen Vorteil von Pembrolizumab gegenüber den Chemotherapeutika hin. Das Gesamtüberleben scheint geringfügig verbessert, ebenso wie die Lebensqualität. Keinen oder nur einen geringen Effekt zeigte sich bei der Krankheitsprogression und der therapiebezogenen Mortalität. Schwere unerwünschte Wirkungen traten in diesem Studienkollektiv seltener unter Immuntherapie auf als unter Chemotherapie.
- Rapid Reviews müssen systematisch bleiben, indem sie sich an die Kernelemente systematischer Übersichtsarbeiten halten, welche darauf abzielen, Verzerrungen bei der Inklusion, Bewertung und Synthese von Studien zu vermeiden. Eine transparente Beschreibung der Methodik und die Berichterstattung nach gängigen Standards ist daher auch für Rapid Reviews ein Muss. Erst dann können die Ergebnisse vertrauensvoll genutzt werden. Vor allem, wenn es einer schnellen Antwort bedarf, sind Rapid Reviews eine gute Alternative für die Evidenzsynthese, welche zeit- und ressourcenschonend ist.

Korrespondenzadresse

S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Nestorstraße 8/9, 10709 Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Wilborn und S. Schmidt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Bedke J, Stähler V, Todenhöfer T, Stenzl A (2018) Mode of action, new targets and potential biomarkers in modern immunotherapy. *Urologe A* 57(11):1301–1308

2. Bellmunt J, deWit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L et al (2017) Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 376(11):1015–1026
3. Ganann R, Ciliska D, Thomas H (2010) Expediting systematic reviews: methods and implications of rapid reviews. *Implement Sci* 19(5):56
4. Loidl W, Luger F (2018) Immunotherapy for locally advanced and metastasized bladder cancer. *Urologe A* 57(11):1334–1341
5. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA (2009) An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 56(2):247–256
6. Nussbaumer-Streit B, Klerings I, Wagner G, Heise TL, Dobrescu AI, Armijo-Olivo S, Stratil JM, Persad E, Lhachimi SK, Van Noord MG, Mittermayr T, Zeeb H, Hemkens L, Gartlehner G (2018) Abbreviated literature searches were viable alternatives to comprehensive searches: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 102:1–11
7. Pang T, AmulHGG (2018) Rapid guidelines—timely and important guidance needed for setting standards and best practices. *Health Res Policy Syst* 16:56
8. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, Oudard S, Retz MM, Castellano D, Bamias A, Fléchon A, Gravis G, Hussain S, Takano T, Leng N, Kadel EE 3rd, Banchereau R, Hegde PS, Mariathasan S, Cui N, Shen X, Derleth CL, Green MC, Ravaud A (2018) Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 391(10122):748–757
9. Saluja M, Gilling P (2018) Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation in non-muscle-invasive bladder cancer: a review. *Int J Urol* 25(1):18–24
10. Schönemann HJ, Moja L (2015) Reviews: rapid! Rapid! Rapid!... and systematic. *Syst Rev* 4:4
11. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, Yue ZJ, Tian JQ (2011) Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006885.pub2>
12. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD (2017) Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18(3):312–322

1. 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?: ■■■■■□□

2. Osman NI, Esperto F, Chapple CR. Detrusor Underactivity and the Underactive Bladder: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Eur Urol*. 2018 Aug 20. pii: S0302-2838(18)30559-1.
 Fazit: Pelvic floor muscle training (PFMT) alone, PFMT plus biofeedback and electrical stimulation, and PFMT plus electrical stimulation were more effective than no treatment for urinary incontinence following prostatectomy. The effect of PFMT plus biofeedback on post-prostatectomy incontinence remains uncertain.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□

Ist das neu?: ■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)