

Urologe 2020 · 59:480–483
<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01150-8>
 Online publiziert: 25. Februar 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DGU  URO EVIDENCE



Annabel Spek^{1,2}

¹ Klinikum der Universität München Großhadern, München, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Nephroureterektomie beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes

Wirksamkeit einer Einzeldosis der intravesikalen Chemotherapie

Originalpublikation

Hwang EC, Sathianathan NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P, Risk MC (2019) Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 18;5:CD013160.

Zusammenfassung

Hintergrund

Intravesikale Chemotherapie, postoperativ als Einzeldosis, reduziert das Risiko eines Blasenkarzinomrezidivs nach transurethraler Resektion von Blasen Tumoren. Es gibt jedoch nur begrenzt Evidenz darüber, ob eine intravesikale Chemotherapie als Einzeldosis bei der Prävention von Rezidiven des Urothelkarzinoms nach Nephroureterektomie ähnlich effektiv ist.

Ziele

Ziel des Reviews ist die Beurteilung der Auswirkungen einer Einzeldosisinstillation einer intravesikalen Chemotherapie nach Nephroureterektomie bei Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes.

Suchmethodik

Wir führten eine umfassende Literatursuche in mehreren Datenbanken (MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Scopus, Web of Science und LILACS), Studienregistern, anderen Quellen der grauen Literatur und in Konferenzberichten bis zum 15.04.2019 durch, ohne Einschränkungen bezüglich der Sprache oder des Status der Publikation.

Auswahlkriterien

Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien ein, in denen die Teilnehmer wahlweise eine intravesikale Instillation einer Chemotherapieeinzeldosis nach Nephroureterektomie erhielten oder nicht.

Datensammlung und Analyse

Zwei Reviewautoren prüften und beurteilten unabhängig voneinander Studien und extrahierten Daten aus den eingeschlossenen Studien. Wir führten die statistischen Analysen mittels des Random-effects-Modells durch. Zur Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nutzten wir den GRADE-Ansatz.

Hauptergebnisse

Die Suche identifizierte 2 Studien (eine multizentrische Studie aus Japan und

eine aus Großbritannien) mit 361 Teilnehmern.

Primäre Endpunkte

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine intravesikale Instillation einer Einzeldosischemotherapie das Risiko eines Blasenkarzinomrezidivs im Laufe der Zeit verringern könnte, im Vergleich zu keiner Instillation (Hazard Ratio [HR]: 0,51, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,32–0,82, niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Nach 12 Monaten Follow-up würde sich dieses Ergebnis in 127 weniger auftretenden Blasenkarzinomrezidiven (95 %-KI: 182 bis 44 weniger Rezidive des Blasenkarzinoms) auf 1000 Teilnehmer zeigen. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und unzureichender Präzision zwei Ebenen herunter.

Wir konnten keine Studien finden, die über den Endpunkt Zeit bis zum Tod durch Urothelkarzinom des oberen Harntraktes berichteten. Die Wirkung der intravesikal instillierten Chemotherapieeinzeldosis auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist unsicher (relatives Risiko [RR]: nicht einschätzbar, 95 %-KI: nicht einschätzbar, es gab keine Ereignisse, sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen eine Ebene und aufgrund von unzureichender Präzision zwei Ebenen herab.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

Sekundäre Endpunkte

Wir konnten keine Studien finden, die über die Endpunkte Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache und krankheits-spezifische Lebensqualität der Studienteilnehmer berichteten. Die Wirkung der als Einzeldosis intravesikal instillierten Chemotherapie auf kleinere unerwünschte Ereignisse ist unsicher (RR: nicht einschätzbar, 95 %-KI: nicht einschätzbar, es gab keine Ereignisse, sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen eine Ebene und aufgrund von unzureichender Präzision zwei Ebenen herab.

Schlussfolgerung der Autoren

Bei Patienten, die eine Nephroureterektomie beim Urothelkarzinom des oberen Harntraktes erhielten, könnte die als Einzeldosis intravesikal instillierte Chemotherapie das Risiko eines Rezidivs des Urothelkarzinoms in der Blase nach Nephroureterektomie verringern. Wir sind uns jedoch unsicher, was das Risiko der schwerwiegenden (und kleineren) unerwünschten Ereignisse betrifft. Wir fanden keine Evidenz bezüglich des Endpunkts Zeit bis zum Tod durch Urothelkarzinom des oberen Harntraktes. Wir konnten keine der zuvor geplanten Subgruppenanalysen durchführen, v. a. nicht diejenigen, welche auf operativem Zugang, pathologischem Stadium und Methode der Blasenmanschette basieren.

Kommentar

Das Urothelkarzinom des oberen Harntraktes (OHT) betrifft den Harnleiter und das Nierenbecken. Diese bösartige Tumorerkrankung ist relativ selten und macht etwa 5–10% aller urothelialen Karzinome mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 2/100.000 Einwohnern in den westlichen Ländern aus [1]. Tumoren des Ureters sind sogar noch seltener und treten etwa zu einem Viertel im Vergleich zu den Nierenbeckenkarzinomen auf. Der Altersgipfel liegt bei 50–60 Jahren, Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die Ursache ist bisher nicht geklärt, es gibt jedoch

einige Risikofaktoren, die das Auftreten eines Karzinoms im OHT begünstigen: Zu diesen gehören u. a. Umwelteinflüsse wie Zigarettenrauch, Medikamente (chinesische Kräuter), chronische Infektionen und Exposition mit karzinogenen Chemikalien [2]. Man weiß, dass Blasenkarzinome und Karzinome des OHT ein ähnliches pathogenes Muster haben und gleiche Tumorcharakterisierungen aufweisen bei ähnlichen prognostischen Risikofaktoren [3]. Daher wird vieles, ausgehend von der wesentlich besseren Datenlage zum Blasenkarzinom, auf die klinische Entscheidungsfindung und Therapieempfehlung des Urothelkarzinoms des OHT übertragen.

Da die Symptome (bei etwa 80% der Patienten tritt eine schmerzlose Hämaturie auf) sowohl bei der lokalisierten als auch bei der fortgeschrittenen Erkrankung denen des Blasenkarzinoms sehr ähneln, ist auch der diagnostische Ansatz derselbe wie beim Blasenkarzinom. Die empfohlene Diagnostik zur Evaluation ist eine Computertomographie (CT) mit Ausscheidungsphase, eine Zystoskopie bzw. eine Ureterorenoskopie mit ggf. Biopsien, wenn es die Therapieentscheidung beeinflusst und eine Urinzytologie; ebenso sollte ein CT der Lunge zum Staging erfolgen [4]. Der Goldstandard bei gesichertem Urothelkarzinom des OHT ist die radikale Nephroureterektomie mit Blasenmanschette. Diese Therapie hat das Risiko, dass die Patienten eine chronische Nierenfunktionsstörung entwickeln können, sodass die Operation nur bei Hochrisikourothelkarzinom und einer normal funktionierenden kontralateralen Niere durchgeführt werden sollte. Alternativen zur Nephroureterektomie sind nierenerhaltende Operationen bei schlechter Nierenfunktion, Niedrigrisikokarzinomen oder reduziertem Allgemeinzustand.

Nach Nephroureterektomie liegt das Risiko eines intravesikalen Urothelkarzinoms innerhalb von 2 Jahren postoperativ bei etwa 27–42% [5]. Man hat daher versucht herauszufinden, welche prognostischen Risikofaktoren es für die Rezidiventstehung gibt und wie man dieser evtl. mittels adjuvanter intravesikaler Chemotherapie vorbeugen könnte. Die Risikofaktoren sind Aggressivität des Tu-

mors, Tumorgöße, Sitz im Ureter, laparoskopischer Zugang und positive Absetzungsränder [6, 7]. Jedoch stammen diese Daten aus retrospektiven Studien und so bleibt unklar, ob die adjuvante intravesikale Chemotherapie einen wahren klinischen Nutzen hat.

Man hat zeigen können, dass die intravesikale Instillation einer Chemotherapieinzeldosis nach einer transurethralen Resektion der Blase (TUR-B) das Rezidivrisiko bei einem nichtinvasiven Blasenkarzinom senkt. Dabei wurde v. a. mit den Medikamenten Mitomycin C, aber auch mit Epirubicin und Pirarubicin ein positiver Effekt erzielt [8]. Die Rationale für diesen antitumoralen Effekt ist, dass die Tumorzellen, welche in der Irrigationslösung oder postoperativ im Urin umherschwirren, zerstört und kleine noch verbliebene Zellen am Tumorgrund damit abladiert werden können. Diese Medikamente werden im selben Kontext analog zum Blasenkarzinom nach der Nephroureterektomie beim Urothelkarzinom des OHT verwendet. Die intravesikale Instillation nach Nephroureterektomie sollte 24–72 h postoperativ erfolgen (sie kann aber auch bis zu einer Woche danach noch durchgeführt werden) und die Lösung dabei 30–60 min in der Blase verbleiben.

Bei dieser Intervention können sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen auftreten: lokale, meist selbst limitierende Nebenwirkungen wie erhöhte Miktionsfrequenz, Miktionsdrang, Dysurie, Hämaturie oder Blasen/Beckenschmerzen werden in bis zu 10% nach Instillation und TUR-B beschrieben. Eine Extravasation aus der Blase ins Becken oder Peritoneum nach Instillation ist eine schwerwiegendere systemische Nebenwirkung, die bei vulnerabilem Gewebe auftreten kann.

Es gibt zwei Theorien, die das Auftreten eines Rezidivs in der Blase nach Nephroureterektomie erklären: Zum einen geht man davon aus, dass das gesamte Urothel und v. a. auch die Blase kontinuierlich den umherschwimmenden Karzinomzellen im Urin ausgesetzt ist und diese sich vor oder während der Nephroureterektomie ebenso schon in der Blase befinden können. Zum anderen geht

man davon aus, dass die karzinogene Exposition für das gesamte Urothel bereits vorhanden ist und dadurch unabhängig neue Karzinome im verbliebenen Urothel entstehen können.

Momentan gibt es nur ganz begrenzt Daten dazu, ob die intravesikale Instillation einer Chemotherapieinzeldosis nach Nephroureterektomie überhaupt einen Nutzen zur Prävention eines intravesikalen Rezidivs hat. Es gibt bereits vier Reviews aus den Jahren 2013 und 2015 zu dieser Thematik, jedoch sind diese Publikationen weder methodisch gut gemacht, zwei haben Fehler in der Auswertung, noch wurde das GRADE-Bewertungssystem angewendet [9–12]. In einer Umfrage unter den Uroonkologen bezüglich des Themas postoperativer Instillation nach Nephroureterektomie stellte sich heraus, dass beinahe die Hälfte (44%) der Befragten aufgrund der schlechten Datenlage zu diesem Thema keine Instillation durchführt [13]. Es gibt zum Urothelkarzinom des oberen Harntraktes aktuell keine deutsche Leitlinie, weshalb wir uns auf die englischsprachigen Leitlinien der EAU und NCCN beziehen müssen. Umso mehr Relevanz hat das Thema bei uns, da wir kaum Daten oder Empfehlungen hierzu haben – auch wenn die Inzidenz des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes mit 5–10% aller urothelialen Karzinome eher gering ist.

Das Cochrane Review

Bei der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2019 handelt es sich um eine Zusammenfassung der aktuell vorhandenen Evidenz zur Bewertung der Effektivität der intravesikalen Chemotherapie als Einzeldosis nach Nephroureterektomie beim Urothelkarzinom des OHT. Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) – egal welcher Sprache oder Publikationsstatus – in die Analyse eingeschlossen, deren Teilnehmer ein lokales oder auch lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom des OHT hatten, welches bioptisch und oder mittels Schnittbildgebung festgestellt wurde. Ausgeschlossen wurden Studien mit Patienten, die bereits metastasiert

waren oder eine nierenerhaltende Operation, segmentale Ureterektomie oder ureteroskopische Tumorentfernung bekamen sowie Studien mit Teilnehmern, die bereits ein Blasenkarzinom oder den Erhalt einer intravesikalen Chemotherapie in ihrer Vorgeschichte beschrieben. Eingeschlossen wurden Studien mit unterschiedlichen Methoden zur Blasenmanschette sowie Zeitpunkt, Dauer und Lageveränderung während der Instillation. Verglichen wurde die einmalige intravesikale Gabe jeglichen chemotherapeutischen Wirkstoffs nach Nephroureterektomie mit einem Placebo oder Überwachung. Als primäre Endpunkte legten die Autoren die Zeit (jeweils vom Zeitpunkt der Randomisierung) bis zum Auftreten eines Blasenkarzinomrezidivs, die Zeit bis zum Tod durch das Karzinom und die schwerwiegenden Nebenwirkungen fest. Sekundäre Endpunkte sind Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache, geringgradige Nebenwirkungen und krankheitsspezifische Lebensqualität.

Die Literatursuche wurde, wie bei allen Cochrane Reviews üblich, mit einer umfassenden systematischen Suche in mehreren Datenbanken und Kongressveröffentlichungen ohne Sprachlimitationen bis einschließlich 15. April 2019 durchgeführt. Von initial 121 identifizierten Studien konnten nur 2 (eine aus Japan und eine aus Großbritannien) mit insgesamt 361 Teilnehmern in die endgültige Analyse eingeschlossen werden [14, 15]. Ito et al. gaben den Patienten bis zu 48h postoperativ 30 mg Pirarubicin und verglichen den Effekt gegenüber dem Weglassen einer Instillation. O'Brien dagegen nutzte 40 mg Mitomycin für die Instillation zu einem vom Studienarzt variabel gewählten Zeitpunkt nach der Operation – ebenso im Vergleich zur reinen Überwachung. Die vordefinierten primären Endpunkte Zeit bis zum Auftreten eines Blasenkarzinomrezidivs und schwerwiegende Nebenwirkungen werden von beiden Studien berücksichtigt, die geringgradigen Nebenwirkungen werden nur bei Ito et al. beschrieben. Es konnten weder die Zeit bis zum Tod durch das Karzinom, Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache noch die krankheitsspezifische Lebensqualität ausgewertet

werden, da keiner dieser Punkte in den beiden Studien beschrieben wurde.

Bezüglich des Verzerrungsrisikos („risk of bias“) bewerten die Autoren der Übersichtsarbeit die Randomisierung und die Zuteilung als gut, also mit einem niedrigen Risiko behaftet. Eine Verblindung erfolgte in beiden Studien nicht, daher wurde das Verzerrungsrisiko in diesem Hinblick als hoch eingestuft. Während die Autoren bei Ito et al. das „attrition bias“ als niedrig bewerten, wird es bei O'Brien als unklar eingestuft aufgrund eines doch erhöhten „lost to follow-up“ der Patienten. Ebenso stufen sie die Berichterstattungsverzerrung („reporting bias“) als unklar bzw. hoch ein, da einige Studienendpunkte nicht zuvor definiert oder nicht wie intendiert ausgewertet wurden.

Die Studienautoren schlussfolgern, dass die einmalige Gabe von intravesikaler Chemotherapie die Zeit bis zum Auftreten eines Blasenkarzinomrezidivs verlängern könnte, verglichen mit dem Unterlassen einer Instillation. Sie fanden keine Evidenz für das Risiko, am Urothelkarzinom des OHT zu versterben. Zudem sind sie sich nicht sicher, ob die Therapie einen geringen oder keinen Effekt auf schwerwiegende (und geringgradige) Nebenwirkungen hat. In Betracht ziehen sollte man auf jeden Fall, dass eine Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten nur eine begrenzte Aussage liefern kann bezüglich der Zeiten bis zum Auftreten eines Events. Leider konnten wegen fehlender Daten keine Subgruppenanalysen bezüglich operativen Zugangs, pathologischen Stadiums und chirurgischer Technik der Blasenmanschette durchgeführt werden, die ggf. einen wichtigen Effekt auf die Endpunkte gehabt hätten. Da in beiden Studien jeweils ein anderes Medikament genutzt wurde und die Instillation zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurde, lässt sich nicht herausfinden, welches Agens zu welchem Zeitpunkt das effektivere wäre. Vor allem die Evidenzlage schätzen die Autoren aufgrund von Studienlimitationen, Unpräzision und selektiver Berichterstattung als niedrig bis sehr niedrig ein. Insgesamt lässt diese Arbeit nur ein sehr unsicheres Fazit zu. Gründe dafür sind, dass das Review nur auf 2 Studien

mit jeweils kleiner Fallzahl und einer kurzen Beobachtungszeit bei selektiver Berichterstattung und dem Fehlen von v. a. patientenrelevanten Endpunkten basierte.

Es sollten weitere methodisch exakte Studien v. a. mit einem Vergleich der verschiedenen Chemotherapeutika und dem Definieren eines möglichst optimalen Instillationszeitraum initiiert werden, da die Frage nach der einmaligen Instillation postoperativ trotz eines eher seltenen Vorkommens eine klinisch relevante Fragestellung darstellt und es hierfür bisher noch kaum gesicherte Evidenz gibt. Zudem sollten die Follow-up-Zeiten länger als in den bisherigen Studien sein und auch Punkte wie die Lebensqualität in die Auswertung mit aufgenommen werden.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Annabel Spek
 UroEvidence@Deutsche
 Gesellschaft für Urologie
 Martin-Buber-Str. 10,
 14163 Berlin, Deutschland
 urovidence@dgu.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Spek gibt 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. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68(1):7–30
2. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J et al (2009) Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 104(10):1436–1440
3. Novara G, De Marco V, Gottardo F, Dalpiaz O, Bouygués V, Galfano A et al (2007) Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer* 110(8):1715–1722
4. Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M et al (2018) European Association of Urology Guidelines on Upper

Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 73(1):111–122

5. Lee CH, Ku JY, Jeong CW, Ku JH, Kwak C, Kim HH et al (2017) Predictors for Intravesical Recurrence Following Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A National Multicenter Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 15(6):e1055–e61
6. Mbeutcha A, Roupret M, Kamat AM, Karakiewicz PI, Lawrentschuk N, Novara G et al (2017) Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. *World J Urol* 35(3):337–353
7. Hirano D, Okada Y, Nagane Y, Satoh K, Mochida J, Yamanaka Y et al (2012) Intravesical Recurrence after Surgical Management of Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Urol Int* 89(1):71–77
8. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK et al (2018) NCCN Guidelines Insights: Bladder Cancer, Version 5.2018. *JNCCN* 16(9):1041–1053
9. Wu P, Zhu G, Wei D, Liu S, Walsh K, Li D et al (2015) Prophylactic intravesical chemotherapy decreases bladder tumor recurrence after nephroureterectomy for primary upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology* 20(5):1229–1238
10. Yuan H, Mao X, Bai Y, Li H, Liu L, Pu C et al (2015) The effect of intravesical chemotherapy in the prevention of intravesical recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. *J Chemother* 27(4):195–200
11. Fang D, Li XS, Xiong GY, Yao L, He ZS, Zhou LQ (2013) Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 91(3):291–296
12. Deng X, Yang X, Cheng Y, Liu X, Wu B, Wang Z et al (2014) Prognostic value and efficacy valuation of postoperative intravesical instillation in primary urothelial carcinomas of upper urinary tract. *Int J Clin Exp Med* 7(12):4734–4746
13. Lu DD, Boorjian SA, Raman JD (2017) Intravesical chemotherapy use after radical nephroureterectomy: A national survey of urologic oncologists. *Urologic oncology* 35(3):113.e1–113.e7
14. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T et al (2013) Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *J Clin Oncol* 31(11):1422–1427
15. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R (2011) Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 60(4):703–710

1. Khalaf DJ, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec;20(12):1730–1739.
 Fazit: Enzalutamide showed activity as a second-line novel androgen receptor pathway inhibitor, whereas abiraterone acetate did not, leading to a longer time to second PSA progression for the sequence of abiraterone followed by enzalutamide than with the opposite treatment sequence. Our data suggest that using a sequencing strategy of abiraterone acetate followed by enzalutamide provides the greatest clinical benefit.

Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary

Relevanz für die Praxis:
 Ist das neu?:

2. Pisco JM, et al. Randomised Clinical Trial of Prostatic Artery Embolisation Versus a Sham Procedure for Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2019 Dec 9 pii: S0302-2838(19)30873-5.
 Fazit: The improvements in subjective and objective variables after PAE are far superior from those due to the placebo effect.

Schwerpunkt: Surgery - Urology

Relevanz für die Praxis:
 Ist das neu?:

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)