

Urologe

<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01185-x>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DGU URO EVIDENCE

F. Kunath^{1,2}¹ Urologische und Kinderurologische Universitätsklinik, Erlangen, Deutschland² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Robotische vs. offene radikale Zystektomie bei Erwachsenen mit Blasen-tumor

Originalpublikation

Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K, Khan MS, Dasgupta P, Guru K, Chlosta PL, Aboumarzouk OM (2019) Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* Apr24;4:CD011903.

Zusammenfassung

Hintergrund

Es wird vermutet, dass die robotisch assistierte radikale Zystektomie im Vergleich zur offenen radikalen Zystektomie bei vergleichbaren kurzfristigen onkologischen und funktionellen Ergebnissen zu weniger Blutverlust führt, eine kürzere Rekonvaleszenz aufweist und mit weniger Komplikationen verbunden ist. Jedoch besteht Unsicherheit über die Größenordnung dieser Vorteile.

Ziele

Evaluierung der Effekte der robotisch assistierten radikalen Zystektomie vs. offener radikaler Zystektomie bei Erwachsenen mit Blasen-tumor.

Suchmethodik

Die Reviewautoren führten eine umfangreiche Suche ohne Einschränkungen bezüglich der Sprache der Publikation oder Veröffentlichungsstatus nach Studien durch, die offene radikale Zystektomie

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

und robotisch assistierte radikale Zystektomie vergleichen. Das Datum der letzten Suche war der 1. Juli 2018 für das Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (1999 bis Juli 2018), PubMed Embase (1999 bis Juli 2018), Web of Science (1999 bis Juli 2018), Cancer Research UK (www.cancerresearchuk.org/) und das Institute of Cancer Research (www.icr.ac.uk/), ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov/), BioMed Central International Standard Randomized Controlled Trials Number (ISRCTN) Registry (www.isrctn.com) und die World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform.

Auswahlkriterien

Wir suchten nach randomisierten kontrollierten Studien, die robotisch assistierte radikale Zystektomie (RARC) mit offener radikaler Zystektomie (ORC) verglichen.

Datensammlung und Analyse

Diese Studie basiert auf einem veröffentlichten Protokoll. Primäre Endpunkte des Reviews waren rezidivfreies Überleben und schwerwiegende postoperative Komplikationen (Grad III–V). Sekundäre Endpunkte waren geringgradige postoperative Komplikationen (Grad I und II), Transfusionsbedürftigkeit, Länge des Krankenhausaufenthalts (Tage), Lebensqualität und positive Schnittränder (%). Drei Reviewautoren untersuchten unabhängig voneinander relevante Titel und Abstracts aus der Literatursuche,

um eine Entscheidung darüber zu treffen, welche der Studien weiter beurteilt werden sollen. Zwei Reviewautoren bewerteten das Verzerrungspotential mittels des „cochrane risk of bias tool“ und die Evidenzqualität nach GRADE. Wir verwendeten Review Manager 5 für die Datenanalyse.

Hauptergebnisse

Wir schlossen fünf randomisierte kontrollierte Studien mit 541 Teilnehmern in den Review ein. Die Anzahl an Teilnehmern in der ORC- und RARC-Kohorte waren jeweils 270 und 271.

Primäre Endpunkte

Zeit bis zum Rezidiv: Robotische und offene Zystektomie führen möglicherweise zu einer vergleichbaren Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (Hazard Ratio [HR] 1,05; 95 %-Konfidenzintervall [-KI] 0,77 bis 1,43; 2 Studien; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht in absoluten Zahlen 16 Rezidiven mehr pro 1000 Teilnehmern bei 5-jähriger Nachbeobachtung (95 %-KI 79 weniger bis 123 mehr) bei 431 Rezidiven pro 1000 Teilnehmern mit ORC. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herab. Schwerwiegende Komplikationen (Clavien-Grade 3–5): Robotische und offene Zystektomie resultieren möglicherweise in vergleichbaren Raten an schwerwiegenden Komplikationen (relatives Risiko [RR] 1,06; 95 %-KI 0,76 bis 1,48; 5 Studien; niedrige Vertrauens-

enswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht 11 schwerwiegende Komplikationen mehr pro 1000 Teilnehmern (95 %-KI 44 weniger bis 89 mehr). Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herab.

Sekundäre Endpunkte

Geringgradige Komplikationen (Clavien-Grade 1 und 2): Wir sind sehr unsicher, ob robotische Zystektomie geringgradige Komplikationen reduzieren kann (sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und schwerwiegenden unzureichender Präzision herab.

Transfusionsrate: Robotische Zystektomie resultiert wahrscheinlich in substantiell weniger Transfusionen als offene Zystektomie (RR 0,58; 95 %-KI 0,43 bis 0,80; 2 Studien; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht 193 Transfusionen weniger pro 1000 Teilnehmern (95 %-KI 262 weniger bis 92 weniger) basierend auf 460 Transfusionen pro 1000 Teilnehmern mit ORC. Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen herab.

Krankenhausaufenthalt: Robotische Zystektomie resultiert möglicherweise in einem etwas kürzeren Krankenhausaufenthalt als offene Zystektomie (mittlere Differenz [MD] -0,67; 95 %-KI -1,22 bis -0,12; 5 Studien; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und schwerwiegenden unzureichender Präzision herab.

Lebensqualität: Robotische und offene Zystektomie resultieren möglicherweise in einer vergleichbaren Lebensqualität (standardisierte mittlere Differenz [SMD] 0,08; 95 %-KI 0,32 weniger bis 0,16 höher; 3 Studien; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herab.

Positive Schnittränder: Robotische und offene Zystektomie resultieren möglicherweise in einer ähnlichen Rate an positiven Schnitträndern (RR 1,16; 95 %-

KI 0,56 bis 2,40; 5 Studien; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht 8 (95 %-KI 21 weniger bis 67) mehr positiven Schnitträndern mehr pro 1000 Teilnehmern basierend auf 48 positiven Schnitträndern pro 1000 Teilnehmern mit ORC. Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wegen Studienlimitationen und unzureichender Präzision herab.

Schlussfolgerung der Autoren

Robotische und offene Zystektomie haben möglicherweise bezüglich der Zeit bis zum Rezidiv, der Rate an schwerwiegenden Komplikationen, Lebensqualität und der Rate an positiven Schnitträndern vergleichbare Ergebnisse (alle mit niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir sind sehr unsicher, ob das robotische Vorgehen die Rate an geringgradigen Komplikationen reduziert (sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz), obwohl es vermutlich das Risiko von Bluttransfusionen substantiell verringert (moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz) und möglicherweise den Krankenhausaufenthalt etwas verkürzt (niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Wir konnten keine der geplanten Subgruppenanalysen durchführen, um den Einfluss des Patientenalters, pathologischen Stadiums, körperlichen Habitus oder der chirurgischen Expertise auf die Ergebnisse zu untersuchen. Dieser Review untersuchte nicht die Kosteneffektivität.

Kommentar

Hintergrund

Das Robert Koch-Institut prognostiziert für das Jahr 2020 in Deutschland, dass etwa 17.300 Personen an einem Urothelkarzinom der Harnblase erkranken werden. Ein Viertel hiervon sind Frauen [1]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase (\geq pT2) wird i. Allg. eine radikale Zystektomie durchgeführt. Dieser Eingriff umfasst die vollständige Entfernung der gesamten Harnblase und der unmittelbaren Nachbarorgane [2]. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die

Auswirkungen der robotisch assistierten Zystektomie im Vergleich zur offenen Operation bei Tumoren der Harnblase untersucht [3]. Es handelt sich hierbei um ein relevantes Thema, da Operationstechniken mit minimal-invasiven Zugangswegen (wie die konventionelle Laparoskopie oder die robotisch assistierte Operation) offene Schnittoperationen zunehmend ablösen. Es ist hierbei das Ziel, äußerliche Schnittwunden zu verkleinern, den Blutverlust zu verringern, die Wundheilung zu beschleunigen, die postoperative Morbidität zu reduzieren und die Krankenhausaufenthaltsdauer zu verkürzen. Die Limitationen der konventionellen Laparoskopie konnten durch die Einführung der robotisch assistierten Techniken verbessert werden. Dies sind u. a. eine entspannte Sitz- und Kopfhaltung während der Operation, eine vergrößerte Darstellung von Gewebestrukturen, eine zitterfreie Bewegung der Instrumente und eine bessere Manövrierbarkeit mittels winkelbarer Operationsinstrumente. Es ist jedoch unklar, ob es bei vergleichbaren onkologischen und funktionellen Ergebnissen tatsächlich einen Vorteil bei der Rekonvaleszenz und den Komplikationsraten gibt.

Gesamtbeurteilung

Es wurden fünf prospektiv randomisierte klinisch kontrollierte Studien mit 541 Teilnehmern eingeschlossen. Zwischen der offenen und robotisch assistierten Zystektomie konnte kein Unterschied bei dem rezidivfreien Überleben gefunden werden, und die Anzahl schwerer Komplikationen war vergleichbar. Auch bei der resultierenden Lebensqualität und der Rate an positiven Schnitträndern wurden vergleichbare Ergebnisse gefunden. Allerdings waren bei einer robotisch assistierten Zystektomie weniger Transfusionen notwendig, und der Krankenhausaufenthalt war verkürzt.

Im Vergleich zu anderen Reviews zu diesem Thema wurde eine gute, international anerkannte evidenzbasierte Methodik verwendet. Es handelt sich um eine qualitativ hochwertige wissenschaftliche Arbeit, die mit den Instrumenten der evidenzbasierten Medizin erstellt

wurde. Die Reviewdurchführung folgte einem prospektiv erstellten Protokoll. Eine umfassende Suchstrategie in mehreren Datenbanken identifizierte die entsprechenden Referenzen und voneinander unabhängig arbeitende Reviewautoren haben die relevanten Studien identifiziert. Das Verzerrungspotential („risk of bias“) der eingeschlossenen Studien wurde nachvollziehbar evaluiert und die Evidenzsicherheit mittels der GRADE-Methodik eingeschätzt. Die GRADE-Methodik ist ein transparentes und systematisches Verfahren zur Bewertung der Evidenzsicherheit. Diese Qualitätsbewertung gibt an, wie sicher man den Effektschätzern vertrauen kann. Die Autoren haben die Ergebnisse gegeneinander abgewogen und basieren ihre Schlussfolgerungen auf der zugrunde liegenden Evidenzsicherheit. Es sind keine Interessenkonflikte der Autoren erkennbar. Das Review ist aktuell und inkludiert alle randomisierten Studien zu diesem Thema. Seit der Veröffentlichung des Manuskripts wurden keine neuen randomisierten Studien publiziert.

Die Ergebnisse des Reviews müssen jedoch zurückhaltend interpretiert werden, und die Übertragung in die klinische Routine ist eingeschränkt. Die fünf eingeschlossenen Studien waren relativ klein, wiesen methodische Limitationen auf und hatten eine geringe Nachbeobachtungszeit. Nur eine Studie hat das rezidivfreie Überleben nach im Median 4,9 Jahren Nachbeobachtungszeit untersucht. Alle Studien haben Komplikationen evaluiert, allerdings haben zwei Studien keine Differenzierung zwischen gering- und schwergradigen Komplikationen getroffen. Die Autoren des Cochrane Reviews waren gezwungen, diese Unterscheidungen nachträglich selbst durchzuführen. Drei Studien haben bei der Evaluation der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Lebensqualität eine statistische Methodik verwendet, die einen Einschluss der Daten in die Metaanalyse unmöglich machte. Die Evidenzsicherheit war für die Endpunkte Transfusionsrate und Krankenhausaufenthaltsdauer moderat, alle anderen Endpunkte wurden allerdings aufgrund von Studienlimitationen und weiten Konfidenzintervallen mit geringer Evidenzsicherheit nach

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) eingeschätzt. Eine moderate Evidenzsicherheit bedeutet, dass man mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer haben kann. Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass dieser relevant verschieden ist. Bei einer niedrigen Evidenzsicherheit ist das Vertrauen in den Effektschätzer begrenzt und der wahre Effekt kann relevant verschieden vom Effektschätzer sein [4].

Die Harnableitungen wurden in vier der fünf Studien extrakorporal durchgeführt und in einer Studie erfolgte die Harnableitung nach Wahl des Operateurs ohne die genaue Art der Intervention zu berichten. Die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf Ergebnisse zur intrakorporal durchgeführten Harnableitungen übertragbar. Die Durchführung der extrakorporalen Harnableitungen kann die Komplikationsraten verzerren, da es sich dann nicht mehr um ein rein minimal-invasives Vorgehen handelt. Bei der extrakorporalen Harnableitung erfolgt ebenfalls eine Schnittwunde, die zu vergleichbaren Komplikationen wie bei der offenen Zystektomie führen kann. Mit der robotisch assistierten Zystektomie waren weniger Transfusionen notwendig, was sicherlich ein patienten-relevantes Ergebnis darstellt. Allerdings gibt es aus der PROMETRICS-Studie keinen sicheren Hinweis dafür, dass perioperative Transfusionen die onkologischen Ergebnisse beeinflussen [5]. Die positiven Resultate bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer sind schwierig zu interpretieren, da die Studien in verschiedenen Gesundheitssystemen mit unterschiedlichen Ansichten/Anforderungen durchgeführt wurden. Ob Ergebnisse zur Krankenhausaufenthaltsdauer von US-amerikanischen Studien auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen werden können, kann sicherlich kritisch gesehen werden.

Leider konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden und es ist nach wie vor unklar, wie unterschiedliche Patientencharakteristika die Ergebnisse beeinflussen. Zudem wurde die Kosteneffektivität nicht untersucht. Insgesamt müssen die positiven Ergebnisse mit den

hohen Anschaffungskosten, den höheren Operations-/Wartungskosten und einer längeren Operationsdauer abgewogen werden. Das Cochrane Review fordert, dass die Autoren der eingeschlossenen Studien Langzeitergebnisse zu den onkologischen Endpunkten berichten und zukünftige Studien auch den Einfluss des Tumorstadiums und der Körperkonstitution evaluieren sollten. Derzeit wird die robotisch assistierte Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung im Vergleich zur offenen Zystektomie in einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie untersucht (IROC-Studie, [6]). Die Ergebnisse könnten einen relevanten Einfluss auf die Analysen und Schlussfolgerungen des vorliegenden Cochrane Reviews haben.

Fazit

- Zwischen der offenen und der robotisch assistierten Zystektomie konnte kein Unterschied beim rezidivfreien Überleben oder der Anzahl schwerer Komplikationen gefunden werden.
- Die Lebensqualität und die Rate positiver Schnittränder war vergleichbar.
- Bei der robotisch assistierten Zystektomie sind weniger Transfusionen notwendig.
- Die Ergebnisse sollten kritisch interpretiert werden und können nicht ohne weiteres auf eine robotisch assistierte Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung übertragen werden.
- Derzeit wird die robotisch assistierte Zystektomie mit intrakorporaler Harnableitung in einer multizentrischen Phase-III-Studie untersucht (IROC-Studie).

Korrespondenzadresse

PD. Dr. F. Kunath

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Berlin, Deutschland
Frank.Kunath@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Kunath 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. Robert Koch Institut (2019) 3.25 Harnblase. In: Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Aufl. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologische Krebsregister in Deutschland, Berlin, S110–113
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF) (2016) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Harnblasenkarzinom920html> (Langversion 1.1 (AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL)). Zugegriffen: 9. März 2020
3. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K et al (2019) Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev 4:CD11903
4. The GRADE Working Group (2020) Webpräsenz. <http://www.gradeworkinggroup.org/>. Zugegriffen: 9. März 2020
5. Vetterlein MW, Gild P, Kluth LA, Seisen T, Gierth M, Fritsche HM et al (2018) Peri-operative allogeneic blood transfusion does not adversely affect oncological outcomes after radical cystectomy for urinary bladder cancer: a propensity score-weighted European multicentre study. BJU Int 121(1):101–110
6. Catto JWF, Khetrpal P, Ambler G, Sarpong R, Khan MS, Tan M et al (2018) Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion versus open radical cystectomy (iROC): protocol for a randomised controlled trial with internal feasibility study. BMJ Open 8(8):e20500

1. Bao Y, Tu X, Wei Q. Water for preventing urinary stones. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Feb 11;2:CD004292.
Fazit: We found no RCT evidence on the role of increased water intake for primary prevention of urinary stones. For secondary prevention, increased water intake achieving a urine volume of at least 2.0 L/day may reduce urinary stone recurrence and prolong time to recurrence for people with a history of urinary stone disease. However, our confidence in these findings is limited. We did not find evidence for adverse events.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

— Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Jan;21(1):105–120.
Fazit: Additional follow-up supports that ramucirumab plus docetaxel significantly improves progression-free survival, without a significant improvement in overall survival, for patients with platinum-refractory advanced urothelial carcinoma. Clinically meaningful benefit might be restricted in an unselected population.

Schwerpunkt: Oncology – Genitourinary

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■

— Ist das neu?: ■■■■■■□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)