

Urologe 2021 · 60:89–93
<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01424-1>
Angenommen: 3. Dezember 2020
Online publiziert: 29. Dezember 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DGU 



Laura-Maria Krabbe^{1,2}

¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

²UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms mittels zielgerichteter Therapie („targeted therapy“)

Originalpublikation

Hofmann F, Hwang EC, Lam TB, Bex A, Yuan Y, Marconi LS, Ljungberg B (2020) Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 10:CD012796

Übersetzung

Titel

Zielgerichtete Therapien für das metastasierte Nierenzellkarzinom.

Hintergrund

Seit der Publikation eines Cochrane-Reviews zu zielgerichteten Therapien („targeted therapy“) bei metastasiertem Nierenzellkarzinom im Jahr 2008 sind mehrere vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) durchgeführt worden, in denen die Kombinationen von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und Immun-Checkpoint-Inhibitoren untersucht worden sind. Dieser Review stellt eine Aktualisierung des ursprünglichen Reviews dar.

Ziele

Ziel dieses Reviews war es, die Wirkungen zielgerichteter Therapien bei Patienten mit klarzelligem metastasiertem Nie-

renzellkarzinom (mNZK) ohne vorherige Systemtherapie zu ermitteln.

Suchmethodik

Wir führten eine umfassende Suche ohne Einschränkungen bezüglich der Sprache oder des Publikationsstatus durch. Das Datum der aktuellsten Suche war der 18.06.2020.

Auswahlkriterien

Wir schlossen randomisierte, kontrollierte Studien ein, für die Patienten mit klarzelligem mNZK ohne vorherige Systemtherapie rekrutiert wurden. Die Indexintervention war jegliche TKI-basierte zielgerichtete Therapie.

Datensammlung und Analyse

Zwei Review-Autoren bewerteten unabhängig voneinander die eingeschlossenen Studien und extrahierten die Daten für die primären Endpunkte: Progressionsfreies Überleben („progression-free survival“, PFS), Gesamtüberleben („overall survival“, OS) und schwerwiegende Nebenwirkungen („severe adverse events“, SAE); sowie die sekundären Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität („health-related quality of life“, QoL), Ansprechraten und geringfügige Nebenwirkungen („adverse events“, AE). Wir führten die statistischen Analysen mittels des Random-effects-Modells durch und bewerteten

die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit dem GRADE-Ansatz.

Hauptergebnisse

Wir schlossen 18 RCT mit insgesamt 11590 Teilnehmern ein, die 18 Vergleichen randomisiert zugeteilt wurden. Der Fokus dieser Zusammenfassung liegt auf den primären Endpunkten für ausgewählte Vergleiche.

Pazopanib vs. Sunitinib

Pazopanib bewirkt möglicherweise lediglich einen geringfügigen bis keinen Unterschied im Endpunkt PFS im Vergleich zu Sunitinib (Hazard Ratio [HR] 1,05; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,9–1,23; 1 Studie, 1110 Teilnehmer; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 420 je 1000 nach 12 Monaten entspricht dieses Ergebnis 18 je 1000 Teilnehmer weniger, die progressionsfrei bleiben (95%-KI 76 weniger bis 38 mehr). Pazopanib bewirkt möglicherweise lediglich einen geringfügigen bis keinen Unterschied im OS im Vergleich zu Sunitinib (HR 0,92; 95%-KI 0,8–1,06; 1 Studie, 1110 Teilnehmer; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 550 je 1000 nach 12 Monaten entspricht dieses Ergebnis 27 je 1000 Teilnehmer mehr, die überleben (95%-KI 19 weniger bis 70 mehr). Pazopanib bewirkt möglicherweise lediglich einen geringfügigen

Übersetzung und Kommentar von Prof. Dr. med. Laura-Maria Krabbe

bis keinen Unterschied im Auftreten von SAE im Vergleich zu Sunitinib (Risk Ratio [RR] 1,01; 95 %-KI 0,94–1,09; 1 Studie, 1102 Teilnehmer; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 734 je 1000 entspricht dieses Ergebnis 7 je 1000 Teilnehmer mehr, die ein SAE erleiden (95 %-KI 44 weniger bis 66 mehr).

Sunitinib vs. Avelumab und Axitinib

Sunitinib reduziert wahrscheinlich das PFS im Vergleich zu Avelumab und Axitinib (HR 1,45; 95 %-KI 1,17–1,80; 1 Studie, 886 Teilnehmer; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 550 pro 1000 nach 12 Monaten entspricht dieses Ergebnis 130 je 1000 Teilnehmer weniger, die progressionsfrei bleiben (95 %-KI 209 bis 53 weniger). Sunitinib bewirkt möglicherweise lediglich einen geringfügigen bis keinen Unterschied im OS im Vergleich zu Avelumab und Axitinib (HR 1,28; 95 %-KI 0,92–1,78; 1 Studie, 886 Teilnehmer; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 890 je 1000 nach 12 Monaten entspricht dieses Ergebnis 29 je 1000 Teilnehmer weniger, die überleben (95 %-KI 78 weniger bis 8 mehr). Sunitinib bewirkt möglicherweise lediglich einen geringfügigen bis keinen Unterschied im Auftreten von SAE im Vergleich zu Avelumab und Axitinib (RR 1,01; 95 %-KI 0,93–1,10; 1 Studie, 873 Teilnehmer; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 705 je 1000 entspricht dieses Ergebnis 7 je 1000 Teilnehmer mehr, die ein SAE erleiden (95 %-KI 49 weniger bis 71 mehr).

Sunitinib vs. Pembrolizumab und Axitinib

Sunitinib reduziert wahrscheinlich das PFS im Vergleich zu Pembrolizumab und Axitinib (HR 1,45; 95 %-KI 1,19–1,76; 1 Studie, 861 Teilnehmer; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Ba-

sierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 590 je 1000 nach 12 Monaten entspricht dieses Ergebnis 125 je 1000 Teilnehmer weniger, die progressionsfrei bleiben (95 %-KI 195 bis 56 weniger). Sunitinib reduziert wahrscheinlich das OS im Vergleich zu Pembrolizumab und Axitinib (HR 1,90; 95 %-KI 1,36–2,65; 1 Studie, 861 Teilnehmer; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 880 je 1000 nach 12 Monaten entspricht dieses Ergebnis 96 je 1000 Teilnehmer weniger, die überleben (95 %-KI 167 bis 40 weniger). Sunitinib reduziert möglicherweise das Auftreten von SAE im Vergleich zu Pembrolizumab und Axitinib, obwohl das Konfidenzintervall auch die Möglichkeit keines Effekts mit einschließt (RR 0,90; 95 %-KI 0,81–1,02; 1 Studie, 854 Teilnehmer; geringe niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 604 je 1000 entspricht dieses Ergebnis 60 je 1000 Teilnehmer weniger, die ein SAE erleiden (95 %-KI 115 weniger bis 12 mehr).

Sunitinib vs. Nivolumab und Ipilimumab

Sunitinib reduziert möglicherweise PFS im Vergleich zu Nivolumab und Ipilimumab (HR 1,35; 95 %-KI 1,11–1,52; 1 Studie, 874 Teilnehmer; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 280 je 1000 nach 30 Monaten Nachbeobachtungszeit entspricht dieses Ergebnis 89 je 1000 Teilnehmer weniger, die progressionsfrei bleiben (95 %-KI 136 bis 37 weniger). Sunitinib reduziert das OS im Vergleich zu Nivolumab und Ipilimumab (HR 1,52; 95 %-KI 1,23–1,89; 1 Studie, 874 Teilnehmer; hohe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 600 pro 1000 nach 30 Monaten entspricht dieses Ergebnis 140 je 1000 Teilnehmer weniger, die überleben (95 %-KI 219 bis 67 weniger). Sunitinib erhöht wahrscheinlich das Auftreten von SAE im Vergleich zu Nivolumab und Ipilimumab (RR 1,37; 95 %-KI 1,22–1,53; 1 Studie, 1082 Teil-

nehmer; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Basierend auf dem Kontrollereignisrisiko in dieser Studie von 457 je 1000 entspricht dieses Ergebnis 169 je 1000 Teilnehmer mehr, die ein SAE erleiden (95 %-KI 101 bis 242 mehr).

Schlussfolgerung der Autoren

Basierend auf niedriger bis hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz scheinen mehrere Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren hinsichtlich PFS und OS und mit einem günstigen AE-Profil einer zielgerichteten Monotherapie überlegen zu sein. Einige zielgerichtete Monotherapien zeigten im Vergleich zu anderen eine ähnliche oder verbesserte onkologische Wirkung; innerhalb dieser Gruppe wurden für den Endpunkt AE geringfügige Abweichungen beobachtet. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz variierte von hoch bis sehr niedrig, und alle Vergleiche basierten auf Einzelstudien.

Kommentar

Die Therapielandschaft des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK) hat sich in den letzten Dekaden stark gewandelt. Bis vor etwa 15 Jahren war eine ungerichtete Immuntherapie durch Interferone und Interleukine die Haupttherapieoption für Patienten mit mNZK, da hormonelle oder klassische zytotoxische Chemotherapien keinen signifikanten Effekt zeigten [5]. Leider zeigten diese ungerichteten Immuntherapien nur bei wenigen Patienten langfristige Effekte. Anschließend wurden erstmals zielgerichtete Therapien in Form von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs), mTOR-Inhibitoren oder gegen VEGF-gerichtete Antikörper in die Therapie des mNZKs eingeführt [5]. Dieses führte im Vergleich zu den vorherigen Therapien schon zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose von Patienten mit mNZK, allerdings bestand weiterhin Entwicklungsbedarf. Durch die Einführung von Immuncheckpointinhibitoren im Rahmen von Mono- oder Kombinationstherapien wurden die Möglichkeiten für Patienten mit mNZK deutlich verbessert [5]. Seit 2019 sind Kombinationsthera-

pien mit Immuncheckpointinhibitoren auch in der Erstlinientherapie des mNZK zugelassen und in den Leitlinien als Therapiestandard empfohlen [6].

Aufgrund dieser Veränderung in der Therapielandschaft des zuvor systemisch unbehandelten mNZKs, wurde ein bestehendes Cochrane Review (initial publiziert in 2008 mit einem ersten Update in 2011) nochmals aktualisiert [2, 3, 5].

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die Effekte der Applikation von zielgerichteten Therapien bei Patienten mit zuvor systemisch unbehandeltem mNZK untersucht [5]. Die Autoren haben in dieser Arbeit alle vorhandenen randomisierten Studien, inklusive cross-over- und quasi-randomisierte Studien, eingeschlossen. Studien mit weniger als 100 Teilnehmern pro Arm, Phase I Studien sowie Cluster-randomisierte Studien und Studien mit faktoriellem Design wurden nicht eingeschlossen. Weiterhin mussten Teilnehmer in den Studien eine vorwiegend klarzellige Histologie sowie eine metastasierte Erkrankung zeigen. Studien mit >20% Teilnehmern ohne Metastasierung und somit einer lediglich lokal fortgeschrittenen, nicht operablen Krankheitssituation wurden bzgl. der onkologischen Endpunkte ausgeschlossen, konnten aber in die Berechnungen zu den unerwünschten Nebenwirkungen eingeschlossen werden.

Insgesamt konnten 18 Studien mit 11.590 Teilnehmern in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden [5]. Alle randomisierten Teilnehmer wurden in die Effektivitätsanalysen eingeschlossen, 98% wurden in die Sicherheitsanalysen eingebracht. Die meisten Studien erlaubten nur Teilnehmer mit klarzelliger Tumorphistologie, sechs Studien erlaubten jedwede Histologie, aber auch hier zeigten 85% der Teilnehmer eine klarzellige Histologie [5]. Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 61 Jahre, 72% der Teilnehmer waren männlich und 9048 Teilnehmer wurden vor Studienteilnahme mit einer Nephrektomie behandelt [5]. Hierbei ist allerdings unklar, welche Patienten initial eine nicht metastasierte Erkrankung hatten, eine Nephrektomie unter kurativer Intention erhielten und erst

metachron eine Metastasierung zeigten, die zum Studieneinschluss führte und welche Patienten eine zytoreduktive Nephrektomie vor Systemtherapie bei initial metastasierter Erkrankung erhielten. Eine Studie untersuchte eine zielgerichtete Therapie (TKI) gegen Placebo, fünf Studien untersuchten zwei zielgerichtete Therapien gegen einander (TKI vs. TKI oder TKI vs. mTOR), vier Studien untersuchten eine zielgerichtete Therapie (TKI Sunitinib) gegen eine Kombination aus zielgerichteter Therapie und Checkpointinhibition (IO) (Sunitinib vs. IO+TKI oder IO+VEGF Antikörper) mit einer Studie, die auch einen Monotherapie (TKI vs. IO) Vergleich einschloss. Eine Studie verglich eine zielgerichtete Therapie (TKI Sunitinib) gegen eine Kombination aus IO+IO. Eine weitere Studie verglich eine zielgerichtete Therapie (TKI) gegen eine Kombination aus IO+IO. Eine weitere Studie verglich eine zielgerichtete Therapie (TKI) gegen ein Tumorvakzin+Chemotherapie und mehrere frühere Studien verglichen zielgerichtete Therapien (TKI, mTOR oder VEGF Antikörper plus Interferon gegen Interferon alpha). Zwei Studien untersuchten Kombinationen von zielgerichteten Therapien (mTOR+VEGF Antikörper) gegen Kombinationen mit Interferon [5].

Die primären Endpunkte des Reviews waren progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und schwerwiegende Nebenwirkungen (SAEs). Sekundäre Endpunkte waren Ansprechraten sowie nicht schwerwiegende Nebenwirkungen (AEs). Die Autoren haben eine absolute Risikodifferenz von 5% bei den primären Endpunkten und von 10% bei den sekundären Endpunkten für klinisch relevant angesehen [5]. Zur Beurteilung der Lebensqualität wurden anerkannte Schwellenwerte genutzt. Insgesamt haben 11 Studien über die Lebensqualität berichtet.

Aufgrund der Komplexität der Studien und der möglichen Vergleiche ist der kommende Teil auf die aktuell sicher relevanteste Frage, nämlich der Effektivität einer zielgerichteten Therapie (TKI) gegenüber einer Therapie mit Checkpointinhibition (IO Mono, IO+TKI oder IO+IO) beschränkt. Dieses kann man in drei Sektionen aufteilen:

1. *TKI (Sunitinib) vs. IO-Monotherapie (Atezolizumab):*

Es zeigten sich mit sehr niedriger Evidenzsicherheit keine signifikanten Unterschiede bzgl. PFS und OS, aber Sunitinib zeigte mit moderater Evidenzsicherheit eine höhere Inzidenz von SAEs. Auch aufgrund dieser Daten besteht aktuell keine Zulassung oder Leitlinienempfehlung für IO-Monotherapie als Erstlinientherapie beim mNZK [5-7].

2. *TKI (Sunitinib) vs. IO-Kombinationstherapie mit zielgerichteten Therapien (Avelumab + Axitinib, Pembrolizumab + Axitinib, Atezolizumab + Bevacizumab):*

Sunitinib erscheint mit moderater Evidenzsicherheit ein schlechteres PFS zu haben als zwei der Kombinationen (Avelumab + Axitinib sowie Pembrolizumab + Axitinib) und mit moderater Evidenzsicherheit ein schlechteres OS zu haben als eine Kombination (Pembrolizumab + Axitinib) [5, 8, 9]. Bzgl. der moderaten Evidenzsicherheit sowie auch der bislang fehlenden Überlegenheit von Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib für das OS ist unter anderem auch die bislang kurze Nachbeobachtung der Studien anzusprechen. Die Studien haben bei Einschluss in das Review lediglich eine mediane Nachbeobachtung von 12 (Avelumab + Axitinib) und von 12,8 Monaten (Pembrolizumab + Axitinib) für diesen Endpunkt erreicht, sodass die Evidenzsicherheit mit einer längeren Nachbeobachtung möglicherweise besser werden wird. Sunitinib zeigt mit niedriger Evidenzsicherheit keinen Unterschied oder geringgradig weniger SAEs als die Kombinationstherapien.

Wichtig zu bemerken ist, dass die Kombinationen aus Pembrolizumab und Axitinib sowie Avelumab und Axitinib über alle Risikogruppen (niedriges, mittleres und hohes Risiko) zugelassen und auch in allen Risikogruppen von der Leitlinie als Standardoption genannt werden [6].

3. *TKI (Sunitinib) vs. IO-IO Kombination (Ipilimumab + Nivolumab):*

Sunitinib hat mit niedriger Evidenzqualität ein schlechteres PFS und mit hoher Evidenzqualität ein schlechteres OS als die IO/IO Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab [4, 5]. Dieses ist aber aufgrund des Studiendesigns nur für die Gruppe der Patienten mit intermediärem und hohem Risiko untersucht, da diese Gruppe die primäre Zielgruppe der Studie war. Aufgrund dessen spiegelt sich dieses auch in der Zulassung und der Leitlinienempfehlung wider in der die Kombination von Ipilimumab und Nivolumab als Standardoption für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko genannt wird [6]. Die Studie hat mit im median 32,4 Monaten die längste Nachbeobachtungszeit und somit auch die größte Evidenzsicherheit über die Zeit. In der Gesamtpopulation über alle Risikogruppen zeigte Sunitinib mit moderater Evidenzsicherheit eine signifikant höhere Inzidenz von SAEs und war mit einer niedrigen Evidenzsicherheit mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert als die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab [4, 5].

Beurteilung der methodischen Qualität

Methodisch liegen der vorliegenden Arbeit die stringenten Vorgaben der Cochrane Collaboration zugrunde. Es wurde eine sehr umfassende Literatursuche durchgeführt, sodass es unwahrscheinlich ist, dass relevante Studien nicht gefunden wurden. Allerdings mussten einige Studien exkludiert werden, da die Autoren nach einer Protokollanpassung nur Studien mit mehr als 100 Patienten pro Arm eingeschlossen haben um zu vermeiden, dass durch die Inklusion kleiner Studien ein Bias entsteht. Trotzdem hat das zur Folge, dass z. B. die CaboSun Studie (Sunitinib vs. Cabozantinib bei Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko, $n = 157$ insgesamt) nicht in dieses Review inkludiert wurde, obwohl Cabozantinib sowohl in dieser Indikation zugelassen ist, also auch in den Leitlinien als Option für die o. g. Risikogruppen bei Kontrain-

dikationen gegen Checkpointinhibition Erwähnung findet [1, 5, 6].

Die meisten der Vergleiche wurden mit niedriger bis moderater Evidenzsicherheit bewertet. Der häufigste Grund für diese Herabstufung erfolgte aufgrund von Studienlimitationen, besonders aufgrund von einer fehlenden Verblindung die zu Performance- und Detektionsbias führen kann [5]. Die fehlende Verblindung ist gut begründbar, da ansonsten für z. B. die Studien in denen Immuncheckpointinhibitor-Kombinationstherapien getestet wurden, die Teilnehmer im Kontrollarm eine Vielzahl von Placeboinfusionen hätten erhalten müssen, die mit einem erheblichen zeitlichen, logistischen und auch finanziellen Aufwand für die Teilnehmer, Studienärzte und Sponsoren verbunden gewesen wären.

Fazit für die Praxis

Diese systematische Übersichtsarbeit hat gezeigt, dass Kombinationstherapien aus IO + TKI (niedrige bis moderate Evidenzqualität) und eine Kombinationstherapie aus IO + IO (niedrige bis hohe Evidenzqualität) einer Monotherapie mit einem TKI (Sunitinib) überlegen sind. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen sind unter der Kombinationstherapie geringer (IO + IO) oder ähnlich (IO + TKI) im Vergleich zu Sunitinib. Leider gibt es zu diesem Zeitpunkt keine Vergleichsstudien der verschiedenen Kombinationen und aufgrund der verschiedenen Studienzusammensetzungen (z. B. Unterschiede der Anteile von eingeschlossenen Teilnehmern mit guter, intermediärer und schlechter Prognose) sowie auch der aktuell noch sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeit (ca. 12 Monate vs. > 30 Monate) sind Vergleiche schwierig. Leider ist es fraglich, ob Head-to-head Vergleiche der aktuell zugelassenen Kombinationen jemals durchgeführt werden. Möglicherweise werden nur aus Folgestudien, die Zweier- und Dreierkombinationen testen, weitere Erkenntnisse extrapoliert werden können. Weiterhin sind in den besprochenen Studien ausschließlich oder zumindest größtenteils Patienten mit klarzelligem mNJK eingeschlossen. Bis zur Verfügbarkeit von

größeren Studienkollektiven zu Patienten mit nichtklarzelligem mNJK werden wir die vorhandenen Ergebnisse auf dieses Patientenkollektiv extrapolieren müssen.

Bzgl. der Anwendung sind die Zulassungen zu beachten. Die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab ist für Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko zugelassen, wohingegen die Kombinationen aus IO + TKI für alle Risikogruppen zugelassen sind. Sowohl die IO + IO Kombination als auch die IO + TKI Kombinationen sind im Rahmen der Zulassung von den Leitlinienengremien als Standardoption empfohlen. Die TKI Therapie alleine ist in den Leitlinien als Reserveoption bei Kontraindikation gegen eine IO-Therapie ausgeführt. Trotzdem sind natürlich individuelle Patientenfaktoren sowie zukünftige Erkenntnisse aus weiteren, aber auch den genannten Studien bei der Auswahl der Medikation immer zu beachten.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Laura-Maria Krabbe
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Deutschland
uroevidence@dgu.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L.-M. Krabbe 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. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ (2017) 'Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk:

The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35:591–597

2. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ (2011) Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 108:1556–1563
3. Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T (2008) Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006017.pub2>
4. Escudier B, Tannir N, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Plimack ER, et al. 2017. 'CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups', *Annals of Oncology*, 28(suppl 5):621–2.
5. Hofmann F, Hwang EC, Lam TB, Bex A, Yuan Y, Marconi LS, Ljungberg B (2020) Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 10: Cd12796
6. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2020. ‚Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms‘, AWMF Registernummer: 043/017OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>, Langversion 2.0. Zugegriffen: 14.11.2020
7. McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, Motzer RJ, Rini BI, Escudier B, Fong L, Joseph RW, Pal SK, Reeves JA, Sznol M, Hainsworth J, Rathmell WK, Stadler WM, Hutson T, Gore ME, Ravaud A, Bracarda S, Suárez C, Danielli R, Gruenwald V, Choueiri TK, Nickles D, Jhunjhunwala S, Piau-Louis E, Thobhani A, Qiu J, Chen DS, Hegde PS, Schiff C, Fine GD, Powles T (2018) Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med* 24:749–757
8. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr., Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK (2019) Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103–1115
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T (2019) Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1116–1127

Januar 2021

1. Zeng G, et al. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20–40mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur Urol*. 2020 Sep 26. pii: S0302-2838(20)30718-1.

Fazit: Mini percutaneous nephrolithotomy achieves noninferior stone-free rate outcomes to standard percutaneous nephrolithotomy, but with reduced bleeding, less postoperative pain, and shorter hospitalization.

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

2. Lewis AL, et al. Urodynamics tests for the diagnosis and management of bladder outlet obstruction in men: the UPSTREAM non-inferiority RCT. *Health Technol Assess*. 2020 Sep;24(42):1-122.

Fazit: Inclusion of urodynamics in the diagnostic tests results in a symptom outcome that is non-inferior to a routine care pathway, but does not affect surgical rates for treating bladder outlet obstruction. Results do not support the routine use of urodynamics in men undergoing investigation of lower urinary tract symptoms.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)