

Urologe

<https://doi.org/10.1007/s00120-021-01443-6>

Angenommen: 4. Januar 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

DGU URO EVIDENCE

Nikolaos Pyrgidis¹ · Julia Lackner² · Laila Schneidewind^{2,3} · Ioannis Sokolakis^{1,2}¹ Urologische Klinik, Martha-Maria-Krankenhaus Nürnberg, Nürnberg, Deutschland² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland³ Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

Behandlung des Ta- und T1-Harnblasenkarzinoms von intermediärem oder hohem Risiko mittels intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin oder Mitomycin C

Originalpublikation

Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, Kilian S, Jensen K, Dahm P, Meerpohl JJ (2020) Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 8;1(1):CD011935. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011935.pub2>. PMID: 31912907; PMCID: PMC6956215.

Übersetzung

Hintergrund. Menschen mit einem Urothelkarzinom der Harnblase haben ein Risiko für Rezidive und Progression nach transurethraler Resektion des Blasentumors (TURBT). Mitomycin C (MMC) und Bacillus Calmette-Guérin (BCG) sind häufig eingesetzte, konkurrierende Formen der intravesikalen Therapie eines nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase (Ta und T1) mit intermediärem oder hohem Progressionsrisiko. Ihre relativen Vorzüge sind jedoch teilweise unklar.

Ziele. Das Ziel war die Bewertung der Wirkungen der intravesikalen Therapie mit BCG im Vergleich zur intravesika-

len Therapie mit MMC zur Behandlung des Ta- und T1-Blasenkarzinoms mit intermediärem oder hohem Risiko bei Erwachsenen. Wir durchsuchten zudem die Referenzlisten relevanter Publikationen und Konferenzabstracts.

Suchmethodik. Wir führten eine umfassende systematische Literatursuche in mehreren Datenbanken (CENTRAL, MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, LILACS) sowie in zwei klinischen Studienregistern durch. Wir nahmen keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vor. Die letzte Suche fand im September 2019 statt.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte Studien ein, die eine intravesikale Therapie mit BCG mit einer intravesikalen Therapie mit MMC zur Behandlung eines nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase verglichen.

Datensammlung und Analyse. Zwei Autoren überprüften unabhängig voneinander die Literatur, extrahierten Daten, begutachteten das Risiko für Bias und bewerteten die Qualität der Evidenz nach GRADE für jeden Endpunkt. Die Metaanalysen führten wir unter Verwendung des Random-effects-Modells durch.

Hauptergebnisse. Wir identifizierten 12 randomisierte kontrollierte Studien, die BCG mit MMC bei Teilnehmern mit einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko verglichen (publiziert zwischen 1995 und 2013). Insgesamt wurden 2932 Teilnehmer randomisiert.

Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache (Gesamtmortalität): BCG bewirkt möglicherweise im Vergleich zu MMC lediglich einen geringfügigen oder keinen Unterschied in der Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache (Hazard Ratio [HR] 0,97, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,79 bis 1,20; Teilnehmer $n = 1132$; Studien $n = 5$; 567 Teilnehmer in der BCG-Behandlungsgruppe und 565 in der MMC-Behandlungsgruppe; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht 6 weniger Todesfällen (40 weniger bis 36 mehr) pro 1000 mit BCG behandelten Teilnehmern nach 5 Jahren. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und Ungenauigkeiten um zwei Stufen herab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Bei 12 von 577 mit BCG behandelten Teilnehmern kam es zu schwerwiegenden nicht-tödlichen Nebenwirkungen (im Vergleich zu 4 von 447 Teilnehmer in der MMC-Behand-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

lungsgruppe). Das Risikoverhältnis (RR) beträgt 2,31 (95 %-KI 0,82 bis 6,52; Teilnehmer $n = 1024$, Studien $n = 5$; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Deshalb erhöht BCG im Vergleich zu MMC möglicherweise das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Dies entspricht 9-mal mehr unerwünschten Ereignissen (1 weniger bis 37 mehr) durch BCG. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und Ungenauigkeiten um zwei Stufen herab.

Zeit bis zum Rezidiv: BCG verringert im Vergleich zu MMC möglicherweise die Zeit bis zu einem Rezidiv (HR 0,88; 95 %-KI 0,71 bis 1,09; Teilnehmer $n = 2616$; Studien $n = 11$; 1273 Teilnehmer in der BCG-Behandlungsgruppe und 1343 in der MMC-Behandlungsgruppe; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht 41 Rezidivfällen weniger (104 weniger bis 29 mehr) mit BCG nach 5 Jahren. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und Ungenauigkeiten um zwei Stufen herab.

Zeit bis zur Progression: BCG bewirkt im Vergleich zu MMC möglicherweise lediglich einen geringen oder keinen Unterschied in der Zeit bis zu einer Progression (HR 0,96; 95 %-KI 0,73 bis 1,26; Teilnehmer $n = 1622$, Studien $n = 6$; 804 Teilnehmer in der BCG-Behandlungsgruppe und 818 in der MMC-Behandlungsgruppe; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Dies entspricht 4 Progressionsfällen weniger (29 weniger bis 27 mehr) mit BCG nach 5 Jahren. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und Ungenauigkeiten um zwei Stufen herab.

Lebensqualität: Wir fanden zu wenig Daten für diesen Endpunkt und konnten die Effektstärke nicht bestimmen.

Schlussfolgerungen der Autoren. Auf Grundlage unserer Ergebnisse verringert BCG möglicherweise das Rezidivrisiko, obwohl die Konfidenzintervalle die Möglichkeit von keinem Unterschied einschließen. Die Behandlung bewirkt möglicherweise keinen Effekt, bezogen auf das Risiko für Progression und das

Risiko für Tod durch jegliche Ursache. BCG führt möglicherweise zu mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, obwohl die Konfidenzintervalle die Möglichkeit von keinem Unterschied einschließen. Den Einfluss auf den Endpunkt Lebensqualität konnten wir nicht ermitteln. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde über alle Ergebnisse hinweg als niedrig eingestuft. Grund hierfür sind Bedenken, die das mögliche Vorliegen von Selektionsbias, Performance Bias durch unzureichende Verblindung und eine unzureichende Präzision der Ergebnisse umfassen.

Kommentar

Blasenkrebs ist die vierthäufigste Krebsart von Männern sowohl in den USA als auch in Europa. Er steht an 7. bzw. 8. Stelle der krebspezifischen Mortalität in den USA und Europa [1]. Ökonomisch gesehen handelt es sich bei Blasenkrebs um den „teuersten“ Krebs mit den höchsten Lebenszeittherapiekosten pro Patienten [2]. Ein Grund für diese Tatsache, insbesondere beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom (ca. 75 % aller Harnblasenkarzinome), ist das hohe Risiko für ein Rezidiv (bis zu 80 %) und eine Progression bis hin zur muskelinvasiven Erkrankung (bis zu 45 %; [3, 4]).

Neben den ökonomischen Herausforderungen hat die Erkrankung Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität sowie auf die Lebensqualität für den Patienten. Aus diesen Gründen ist eine Rezidiv- und Progressionsprophylaxe beim oberflächlichen Blasenkrebs, insbesondere bei intermediärem und hohem Risiko, durch eine Instillationstherapie nach der transurethralen Resektion des Primärtumors von essentieller Bedeutung. Obwohl es einige systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu der Thematik BCG vs. MMC gibt, ist die Frage bzgl. der Effektivität und Toxizität von BCG vs. MMC noch nicht abschließend geklärt worden [5, 6]. Weiterhin bleibt unklar, welches die optimale Dosierung und das beste Applikationsprotokoll für beide Substanzen ist. Diese Unsicherheit wird zusätzlich von immer wieder auftretenden Lieferschwierigkeiten von BCG verstärkt [7].

Aus diesen Gründen ist das vorliegende Cochrane Review mit Metaanalyse von außerordentlicher Bedeutung. Zusätzlich handelt es sich um ein sehr aktuelles Review aus dem Jahre 2020, die letzte Suche wurde am 23. September 2019 durchgeführt. In einer eigenen Update-Suche vom 26. Dezember 2020 konnte in MEDLINE keine weitere kontrollierte randomisierte Studie (RCT) mit den gleichen Einschlusskriterien identifiziert werden. Zusammenfassend handelt es sich also um sehr aktuelle Daten.

Methodisch gesehen entspricht das vorliegende Cochrane Review den sehr hohen Ansprüchen der Cochrane Collaboration. Positiv hervorzuheben ist, dass keine Einschränkungen bzgl. der Sprache der zugrunde liegenden Studien gemacht wurden, sodass möglichst alle verfügbaren Daten in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten. Insgesamt wurden 12 Studien in das Review eingeschlossen.

Das wesentliche Problem der Aussagekraft der Review-Ergebnisse bzw. der zugrunde liegenden Daten sind die sehr unterschiedlichen Dosisregime in den einzelnen Studien, sowohl für BCG (13,5–120 mg mit unterschiedlichen BCG-Stämmen) als auch für MMC (20–40 mg). Zwar wurden in der Metaanalyse Subgruppenanalysen durchgeführt, z. B. zeigte sich für die Dosierung MMC 40 mg und die Mischdosierung MMC 20–40 mg ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der BCG-Therapie für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidiv, aber eine abschließende Aussage ist dennoch kaum möglich. Die Unsicherheit wird verstärkt durch die kleinen Fallzahlen in den inkludierten Studien sowie dem unklaren bis hohen Risiko für Bias. Außerdem gibt es Unterschiede bei den verschiedenen BCG-Stämmen: In den inkludierten Studien des vorliegenden Cochrane Reviews wurden, wie bereits kurz angeschnitten, verschiedene BCG-Stämme genutzt (Connaught, Pasteur, RIVM und TICE). Für diese Stämme wurden ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt, und es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für den Pasteur-Stamm (HR 0,52; 95 %-KI 0,35 bis 0,78) in Bezug auf den Zeitpunkt

bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs festgestellt werden. Bei allen anderen Stämmen konnte dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden. Boehm et al. 2017 stellten in ihrer Netzwerk-Metaanalyse auch fest, dass BCG-Stämme signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit aufweisen. Ihre Analyse basierte auf diversen Chemotherapeutika als Vergleichsgruppe. Die Stämme Tokyo, Pasteur und TICE erzielten dabei signifikant bessere Ergebnisse bezüglich des Auftretens eines Rezidivs als die Chemotherapeutika. Die Autoren schlussfolgerten, dass die unterschiedlichen Stämme einen Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven haben, empfehlen aber aufgrund der Schwächen von Netzwerkanalysen weitere Forschung mit direkten Vergleichsgruppen [8].

Interessanterweise wird nur in einer der inkludierten Studien die Lebensqualität der Patienten untersucht, obwohl insbesondere BCG mit zahlreichen Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten einschränken können, einhergehen kann. Unglücklicherweise wurden für diese Studie, welche nur als Kongress-Abstract vorliegt, die Lebensqualitätsergebnisse nicht detailliert berichtet, lediglich, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab. Zusätzlich ist diese Studie mit einem hohen Risiko für Bias behaftet [9].

Insgesamt kann das vorliegende Cochrane Review trotz seiner methodisch hohen Qualität nur Evidenz mit wenig Sicherheit bzgl. der Fragestellung BCG vs. MMC bei oberflächlichem Blasenkrebs zu allen Endpunkten liefern. Viel wichtiger sind daher die Implikationen für die klinische Praxis und Forschung, die die Autoren ziehen, um weitere Studien zu planen und den Evidenzlevel bzw. die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz zu erhöhen. Klinisch bedeutet dies, dass die Therapieentscheidung und Patientenberatung bzgl. BCG- oder MMC-Therapie bei oberflächlichem Blasenkrebs (mit intermediärem oder hohem Risiko für Rezidiv oder Progression) auf Evidenz mit wenig Sicherheit beruht. BCG mag zwar die Zeit bis zum Rezidiv verkürzen, aber eben nicht die Zeit bis zum Tod (durch jegli-

che Art) und auch nicht die Zeit bis zur Progression. Dieser Effekt kann aber mit vermehrten schweren und leichten Nebenwirkungen einhergehen. Bezüglich der Lebensqualität von Patienten unter BCG oder MMC sind keine suffizienten Daten verfügbar.

Zusammenfassend sind daher die wichtigsten Ergebnisse dieses aktuellen Cochrane Reviews die Implikationen für die weitere Forschung. Es werden unbedingt qualitativ hochwertige RCT von Patienten mit oberflächlichem Blasenkrebs von intermediärem und/oder hohem Risiko benötigt. Diese sollten v. a. eine adäquate Randomisierung und Verblindung aufweisen und eine ausreichende Zahl an Teilnehmer inkludieren. Außerdem sollten die Fragen nach Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie unerwünschte Ereignisse und die Zeit bis zur Progression hinreichend adressiert werden, um später eine bessere klinische Versorgung dieser Patienten zu gewährleisten.

Genau diese Forschungsqualität wird auch für neuere Applikationsformen, einer intravesikalen Therapie, die in dem vorliegenden Cochrane Review nicht analysiert wurden, benötigt, um diese Verfahren für die klinische Praxis bewerten zu können. Beispiele sind hier eine elektromotiv Applikation von MMC oder eine radiofrequenzinduzierte Thermochemotherapie. Beide Therapieoptionen zeigten in den ersten randomisierten kontrollierten Studien eine klinische Überlegenheit gegenüber der alleinigen BCG-Therapie und führten zu keiner Zunahme von unerwünschten Nebeneffekten [10, 11].

Fazit für die Praxis

- Für die Frage, ob Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vs. Mitomycin (MMC) bei der Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms mit intermediärem oder hohem Risiko eingesetzt werden sollte, gibt es nur Evidenz von geringer Sicherheit bzgl. der Vertrauenswürdigkeit in die Ergebnisse.
- BCG vermag lediglich die Zeit bis zum Rezidiv verkürzen, nicht aber die Zeit bis zur Progression.

- BCG geht wahrscheinlich mit einem schlechteren Nebenwirkungsprofil einher.
- Suffiziente Daten zur Lebensqualität unter beiden Therapieformen liegen nicht vor.
- Aussagen zur optimalen Dosierung und Applikationsregime können ebenfalls nicht gemacht werden.
- Es werden dringend qualitativ hochwertige randomisiert kontrollierte Studie (RCT) benötigt, die auch Fragen zur Lebensqualität, Nebenwirkungsspektrum und Zeit bis zur Progression adressieren.

Korrespondenzadresse

Dr. Ioannis Sokolakis, MSc, FEBU, FECSM
Urologische Klinik, Martha-Maria-Krankenhaus Nürnberg
Stadenstr. 58, 90491 Nürnberg, Deutschland
ioannis.sokolakis@martha-maria.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Pyrgidis, J. Lackner, L. Schneidewind und I. Sokolakis 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. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *Cancer J Clin* 68:7–30
2. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M et al (2009) Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 27:295–300
3. Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J et al (2018) EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology, Arnhem
4. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsone E, Stief CG, Sylvester RJ et al (2009) Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 56:430–442
5. Böhle A, Jocham D, Bock PR (2003) Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 169:90–95
6. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H (2010) Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 36:195–205
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Informationen des Bundesinstituts für

Arzneimittel und Medizinprodukte. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Arzneimittelzulassung/Lieferengpaesse/DE/2019/info-BCG-medac-20191127.html>. Zugegriffen: 29. Dez. 2020

8. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, Mukherjee N, Oppenheimer JS, Svatek RS (2017) Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin strains for treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. *J Urol* 198:503–510
9. Michielsen D (2013) Coomans: Intravesical chemotherapy or immunotherapy for intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer: does the patient mention a different quality of life? *Urology* 82:S130–1
10. Arends TJ et al (2016) Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 69:1046–1052
11. Di Stasi SM et al (2006) Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 7:43–51

Februar 2021

1. Jakob T, et al. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 3;12:CD013020.

Fazit: When considering bone-modifying agents as supportive treatment, one has to balance between efficacy and acceptability. Results suggest that Zoledronic acid likely increases both the proportion of participants with pain response, and the proportion of participants experiencing adverse events. However, more trials with head-to-head comparisons including all potential agents are needed to draw the whole picture and proof the results of this analysis.

— Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■

— Ist das neu?: ■■■■■■

2. Bugge C, et al. Pessaries (mechanical devices) for managing pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Nov 18;11:CD004010.

Fazit: We are uncertain if pessaries improve pelvic organ prolapse symptoms for women compared with no treatment or pelvic floor muscle training (PFMT) but pessaries in addition to PFMT probably improve women's pelvic organ prolapse symptoms and prolapse-specific quality of life. However, there may be an increased risk of adverse events with pessaries compared to PFMT.

— Schwerpunkt: Surgery - Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■

— Ist das neu?: ■■■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)