

Urologe 2022 · 61:530–533
<https://doi.org/10.1007/s00120-022-01818-3>
Angenommen: 8. März 2022
Online publiziert: 1. April 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

DGU  URO EVIDENCE



Extendierte vs. Standardlymphadenektomie zur Therapie des Urothelkarzinoms der Harnblase bei Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie unterziehen

Laila Schneidewind¹ · Bernhard Kiss²

¹ Urologische Klinik Und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

² Universitätsklinik für Urologie, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

Originalpublikation

Hwang EC, Sathianathan NJ, Imamura M et al (2019) Extended versus standard lymph node dissection for urothelial carcinoma of the bladder in patients undergoing radical cystectomy. Cochrane Database of Systematic Reviews 5 <https://doi.org/10.1002/14651858.CDO13336>

Übersetzung

Hintergrund. In der Therapie des Urothelkarzinoms der Harnblase gibt es aktuell Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzens und der Risiken der standardmäßig durchgeführten pelvinen Lymphadenektomie (Standard-PLND) im Vergleich zu einer extendierten PLND.

Ziele. Ziel des Reviews war es, die Effekte einer extendierten vs. der Standard-PLND bei Patienten zu ermitteln, die sich zur Behandlung eines muskelinvasiven (cT2 und cT3) oder therapierefraktären nicht-muskelinvasiven (cT1 mit oder ohne Carcinoma in situ) Urothelkarzinoms der Harnblase einer radikalen Zystektomie unterziehen müssen.

Suchmethodik. Es wurde eine umfassende Literatursuche in mehreren Datenbanken (PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials, Web of Science und

LILACS), Studienregistern und Kongressberichten bis zum 29. April 2019 ohne Einschränkungen hinsichtlich Publikationssprache und -status durchgeführt.

Auswahlkriterien. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, in denen sich die Teilnehmenden einer radikalen Zystektomie (RC) zur Therapie eines muskelinvasiven oder therapierefraktären nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase mit entweder einer extendierten bis oberhalb an die V. mesenterica inferior reichenden PLND oder einer Standard-PLND bis oberhalb der Bifurkation der internen und externen Iliakalgefäße unterziehen mussten.

Datensammlung und Datenanalyse. Zwei Reviewautoren bewerteten unabhängig voneinander die eingeschlossenen Studien und extrahierten die Daten zu den primären Endpunkten – Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache, Zeit bis zum Tod durch den Harnblasenkrebs und Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen Grad III–IV, sowie zu den sekundären Endpunkten – Zeit bis zum Rezidiv, Clavien-Dindo-Grad-I- bis -II-Komplikationen und krankheitsspezifische Lebensqualität.

Die statistischen Analysen wurden unter Anwendung eines Random-effekts-Modells durchgeführt und die Vertrauenswür-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

digkeit der Evidenz mit dem GRADE-Ansatz bewertet.

Hauptergebnisse. Die Literatursuche erbrachte eine Multicenterstudie aus Deutschland mit insgesamt 401 Teilnehmenden mit histologisch gesichertem T1-G3- oder muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase. Das mediane Alter betrug 67 (Spannweite: 59 bis 74) Jahre und die Mehrzahl der Teilnehmenden war männlich (78,3%).

Von den Teilnehmenden erhielt niemand eine neoadjuvante Chemotherapie; eine kleine Untergruppe erhielt eine adjuvante Chemotherapie (14,5%).

Primäre Endpunkte. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine extendede PLND im Vergleich zur Standard-PLND möglicherweise das Risiko für den Tod aus jeglichem Grund reduziert, jedoch schließt das Konfidenzintervall die Möglichkeit keines Effekts ein (Hazard Ratio [HR] 0,78; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,57 bis 1,07; 401 Teilnehmende; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren führt dies möglicherweise zu 83 weniger Todesfällen (95 %-KI 174 weniger bis 24 mehr Todesfälle insgesamt) je 1000 Teilnehmende: 420 Sterbefälle bei extendeder PLND verglichen mit 503 Todesfällen je 1000 Personen bei Standard-PLND. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und der unzureichenden Präzision des Ergebnisses um zwei Stufen herab.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die extendede PLND im Vergleich zur Standard-PLND möglicherweise das harnblasenkrebsspezifische Überleben reduziert, jedoch schließt auch bei diesem Ergebnis das Konfidenzintervall die Möglichkeit keines Effekts ein (HR 0,70; 95 %-KI 0,45 bis 1,07; 401 Teilnehmende; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren entspricht dies 91 weniger Todesfällen je 1000 Teilnehmende (95 %-KI 176 weniger bis 19 mehr Harnblasenkrebssterbefälle): 264 Todesfälle bei extendeder PLND verglichen mit 355 Sterbefällen je 1000 Personen bei Standard-PLND. Wir stuften die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen

und der unzureichenden Präzision des Ergebnisses um zwei Stufen herab.

Basierend auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen ist aufgrund von Studienlimitationen und einer unzureichenden Präzision der Ergebnisse unklar, ob die extendede PLND im Vergleich zur Standard-PLND zu mehr Grad-III- bis -IV-Komplikationen führt (Risk Ratio [RR] 1,13; 95 %-KI 0,84 bis 1,52; 401 Teilnehmende; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Sekundäre Endpunkte. Es ist, ebenfalls aufgrund von Studienlimitationen und der unzureichenden Präzision des Ergebnisses, unklar, ob die extendede PLND im Vergleich zur Standard-PLND das Risiko für ein Rezidiv über die Zeit reduziert (HR 0,84; 95 %-KI 0,58 bis 1,22; 401 Teilnehmende; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Basierend auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen ist aufgrund von Studienlimitationen und der unzureichenden Präzision des Ergebnisses unklar, ob die extendede PLND im Vergleich zur Standard-PLND zu einer ähnlichen Rate von Grad-I- bis -II-Komplikationen führt (RR 0,94; 95 %-KI 0,74 bis 1,19; 401 Teilnehmende; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die über die krankheitsspezifische Lebensqualität berichteten.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Ergebnisse einer einzelnen Studie weisen darauf hin, dass eine extendede PLND bei Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie bei invasivem Urothelkarzinom der Harnblase unterziehen, möglicherweise das Risiko des Todes durch jegliche Ursache und durch den Blasenkrebs über die Zeit reduziert. Allerdings schließen die Ergebnisse dieser Analyse die Möglichkeit keines Effekts ein. Es ist unklar, ob das Risiko für schwere Komplikationen innerhalb von 30 Tagen möglicherweise erhöht ist. Darüber hinaus ist unklar, ob sich das Risiko von leichten Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage verändert.

Kommentar

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste maligne urologische Tumor [1]. Weltweit gab es in 2018 549.400 Neuerkrankungen und 199.900 Todesfälle, damit ist es der elfthäufigste diagnostizierte Krebs [2]. Im Krankheitsverlauf entwickeln 10–15 % der nicht-invasiven Karzinome ein muskelinvasives Tumorwachstum. Hinzu kommen die ca. 10–20 % der Harnblasenkarzinome, die schon bei der Erstdiagnose muskelinfiltrierend sind [3]. Interessanterweise werden etwa zwei Drittel der Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (MIBC) und Lymphknotenmetastasen, die sich einer radikalen Zystektomie (RC) mit Lymphadenektomie (PLND) unterziehen, am Harnblasenkrebs versterben [4, 5]. Dies unterstreicht die große Bedeutung der PLND sowohl als therapeutisches als auch als Staging-Instrument für das MIBC. Allerdings kam die Evidenz für den Nutzen und das Risiko der extendeden PLND im Vergleich zur Standard-PLND lediglich aus nicht-randomisierten Studien mit entsprechenden Limitationen [6–11]. Bisher publizierte systematische Reviews und Metaanalysen haben, aufgrund dieser Limitationen, ebenfalls eine eingeschränkte Aussagekraft [12–15]. Daher ist das vorliegende Cochrane Review von außerordentlicher Bedeutung, da es sich erstmalig auf kontrollierte randomisierte Studien (RCT) fokussiert sowie onkologische Ergebnisse als auch operationsspezifische Komplikationen auswertet.

Dass diese Evidenzsynthese dringend notwendig ist, zeigen die Aussagen der aktuellen Leitlinien zum Harnblasenkarzinom. Die gegenwärtige EAU-Leitlinie zum MIBC weist daraufhin, dass zurzeit keine Aussage bzgl. eines optimalen Resektionstemplates für die extendede PLND getroffen werden kann. Allerdings schlussfolgern die Autoren, dass die extendede PLND im Vergleich zur Standard-PLND wahrscheinlich einen therapeutischen Nutzen hat, aufgrund von Studienlimitationen aber keine abschließende Aussage getroffen werden kann [16]. Die deutsche S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, erstellt unter Federführung der DGU, enthält zur PLND bei der radikalen Zystektomie folgende Empfehlungen/Aussagen: Eine

PLND im Rahmen einer radikalen Zystektomie kann das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessern (Evidenzlevel: 2-). Durch eine extendede PLND werden im Vergleich zu einer Standard-PLND signifikant mehr Lymphknoten entfernt sowie eine signifikant höhere Zahl an Lymphknotenmetastasen gefunden (Evidenzlevel: 2-). Eine extendede PLND kann im Vergleich mit einer Standard-PLND das tumorfreie Überleben vermutlich verbessern. Daten aus einer prospektiven randomisierten Studie stehen aus. Weiterhin ist das Ausmaß der extendeden PLND bisher nicht definiert (Evidenzlevel: 2-, Stand März 2020). Eine suffiziente beidseitige PLND umfasst die Entnahme und Beurteilung von mindestens 10–16 Lymphknoten (Evidenzlevel: 2-; [17]).

Weiterhin ist zu betonen, dass laut einem sehr aktuellen kollaborativen systematischen Review die adäquate ausreichende (Entnahme von mindestens 10–16 Lymphknoten) PLND bei der radikalen Zystektomie beim Harnblasenkarzinom, zusammen mit Blutverlust und Operationszeit, ein intraoperativer Qualitätsindikator ist [18].

Auf der einen Seite ist die Fragestellung dieses Cochrane Reviews für die klinische Urologie von außerordentlicher Bedeutung und das vorliegende Review entspricht den hohen Cochrane-Qualitätsstandards. Auf der anderen Seite können aber auch hier nur eingeschränkte Aussagen mit geringem Evidenzgrad getroffen werden. Gründe hierfür sind, dass in die Metaanalyse nur ein RCT eingeschlossen werden konnte und dass das potenzielle Risiko für Bias von den Autoren insgesamt als unklar eingeschätzt wurde. In einer aktuellen Update-Suche in MEDLINE via PubMed vom 29. Dezember 2021 durch die Autorin dieses Beitrags konnte kein neues publiziertes RCT identifiziert werden, das den Einschlusskriterien des vorliegenden Cochrane Reviews entspricht. Bereits im Volltext dieses Cochrane Reviews weisen die Autoren darauf hin, dass Ergebnisse aus einer laufenden Studie hinsichtlich der Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie im Kontext der PLND erwartet werden (S1011: „Standard or extended pelvic lymphadenectomy in treating patients undergoing surgery for invasive

bladder cancer“; NTC 01224665). Diese Studie ist im Dezember 2021 bei ClinicalTrials.gov als aktiv, aber nicht mehr rekrutierend registriert. Ihre Ergebnisse werden erst im August 2022 erwartet. Eine weitere Studie zu dieser Thematik ist bei ClinicalTrials.gov nicht registriert.

Für die klinische Praxis ist es besonders bedauerlich, dass die von den Cochrane Autoren geplanten Subgruppenanalysen nicht durchgeführt werden konnten. So sollten die verschiedenen Resektionstemplates der extendeden PLND, der Einfluss der klinischen Stadien des Harnblasenkarzinoms (therapierefraktäre nicht-muskelinvasive vs. muskelinvasive) und die Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie (neoadjuvant vs. keine neoadjuvante Chemotherapie) für die PLND ausgewertet werden. Im inkludierten RCT wurde keine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt, obwohl diese laut Leitlinie den Standard darstellen sollte [16, 17]. Daher ist gerade diese Fragestellung von großer klinischer Relevanz und aktuell kann so keine Aussage zur Bedeutung der extendeden vs. Standard-PLND nach neoadjuvanter Chemotherapie getroffen werden. Es bleiben die Ergebnisse der S1011 abzuwarten. Zusätzlich kann noch keine Aussage zur Bedeutung der Immuntherapie für die PLND getroffen werden. Es ist aber davon auszugehen, dass diese zukünftig in der Adjuvans und in der Neoadjuvans beim MIBC an Bedeutung gewinnen wird.

Für die zukünftige Forschung als auch für die klinische Betreuung der Patienten hat aber die genaue Definition des Resektionstemplates der extendeden PLND besondere Relevanz, da diese wahrscheinlich einen Überlebensvorteil ohne Erhöhung der Komplikationsrate bringt. Zu dieser Thematik stehen einige interessante klinische Studien zur Verfügung. Zum Beispiel beschreiben Zehnder et al. ähnliche Überlebens- und Rezidivraten für die extendede PLND (bis zum mittleren/oberen Drittel der A./V. iliaca communis) im Vergleich zur superextendeden PLND (bis zur A. mesenterica inferior) bei Patienten mit pT2-3 cN0 cM0-Harnblasenkarzinom [19]. Interessanterweise berichten Kiss et al. in ihrer Zystektomieserie, dass die PLND auf die kontralaterale Seite bei strikt einschichtig lateralen Harnblasenkarzinom limitiert

werden kann, ohne die onkologische Radikalität einzuschränken [20]. Konsequenterweise sollte daher die Fragestellung des genauen Resektionstemplates der extendeden PLND dringend in qualitativ hochwertige RCT transferiert werden.

Weitere wichtige Aspekte konnten durch das vorliegende Cochrane Review nicht beantwortet werden, wie z.B. die Frage nach der krankheitsspezifischen Lebensqualität nach PLND, obwohl validierte Fragebögen für das Harnblasenkarzinom, wie der EORTC-QLQ-BLM30, durchaus zur Verfügung stehen [21].

Zusätzlich weisen die Cochrane-Autoren auf die verschiedenen Implikationen für die zukünftige Forschung zu dieser Thematik hin. Weitere Studien sind essentiell, und die Ergebnisse der S1011-Studie werden dringend erwartet. Die Autoren des Cochrane Reviews planen, die Ergebnisse aus dieser Studie in eine neue Metaanalyse einzubringen sowie eine Subgruppenanalyse zur Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie durchzuführen. Außerdem sollten neue Studien, Lebensqualitätsaspekte sowie operationsspezifische Komplikationen der extendeden PLND, insbesondere auch in Abhängigkeit der Anzahl der durch den Operateur durchgeführten RC am Zentrum, adressieren.

Fazit für die Praxis

- Die extendede pelvine Lymphadenektomie (PLND) stellt den Standard bei der radikalen Zystektomie dar, da sie wahrscheinlich einen Überlebensvorteil ohne Erhöhung der Komplikationsrate bringt.
- Das genaue Resektionstemplate ist allerdings nicht klar definiert.
- Die adäquate extendede PLND mit der Entnahme von mindestens 10–16 Lymphknoten ist allerdings ein intraoperativer Qualitätsindikator bei der radikalen Zystektomie.
- Daten zum Einfluss der neoadjuvanten Chemotherapie auf die PLND, insbesondere deren Ausmaß, stehen aktuell nicht zur Verfügung.
- Es werden dringend weitere qualitativ hochwertige RCT (kontrollierte randomisierte Studien) zu dieser Thematik benötigt; dabei sollten insbesondere folgende Aspekte adressiert werden: Bedeutung der neoadjuvanten Chemotherapie (und zukünftig wahrscheinlich auch Immuntherapie), krankheitsspezifische Le-

Lebensqualität sowie operationsspezifische Komplikationen.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Laila Schneidewind, FEBU MHBA

Urologische Klinik und Poliklinik, Universitäts-
medizin Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock,
Deutschland
uroevidence@dgu.de
laila.schneidewind@med.uni-rostock.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Schneidewind und B. Kiss 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. Fernández MI Urothelkarzinom der Harnblase: Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren. https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-urologie/urothelkarzinom-der-harnblase-epidemiologie-aetiologie-und-risikofaktoren?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-41168-7_104. Zugegriffen: 21. Dezember 2021
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 144(8):1941–1953
3. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB (Hrsg) (2018) *Der Onkologe: Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland*. Springer, Heidelberg
4. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al (2001) Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 19:666–675
5. Kiss B, Burkhard FC, Thalmann GN (2016) Open radical cystectomy: still the gold standard for muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 34:33–39
6. El Latif AA, Miocinovic R, Stephenson AJ, Campbell S, Fergany A, Gong MC (2012) Impact of extended versus standard lymph node dissection on overall survival among patients with urothelial cancer of the bladder. *J Urol* 187:e707

7. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A et al (2011) Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol* 60:572–577
8. Brossner C, Pycha A, Toth A, Mian C, Kuber W (2004) Does extended lymphadenectomy increase the morbidity of radical cystectomy? *BJU Int* 93:64–66
9. Ku JH (2010) Role of pelvic lymphadenectomy in the treatment of bladder cancer: a mini review. *Korean J Urol* 51:371–378
10. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D et al (2013) Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol* 20:390–397
11. Wang G (2013) Clinical significance of radical cystectomy with extended lymphadenectomy and influencing factors associated with recurrence of bladder cancer. *J Endourol* 27:A142
12. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C et al (2014) Extended vs nonextended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 113:E39–E48
13. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P et al (2014) The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 66:1065–1077
14. Palmer D, Clubb A, Duboy AJ, Neuberger MM, Gilbert SM, Dahm P (2011) The therapeutic benefit of an extended lymph node dissection in radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of observational studies applying the novel Cochrane risk of bias tool. *J Urol* 185:e742
15. Tilki D, Brausi M, Colombo R, Evans CP, Fradet Y, Fritsche HM et al (2013) Lymphadenectomy for bladder cancer at the time of radical cystectomy. *Eur Urol* 64:266–276
16. EAU guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>. Zugegriffen: 29. Dez. 2021
17. AWMF S3 Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Registernummer 032-038OL. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>. Zugegriffen: 29. Dez. 2021
18. Leow JJ, Cato JWF, Efsthathiou JA, Gore JL, Hussain AA, Shariat SF et al (2020) Quality indicators for bladder cancer services: a collaborative review. *Eur Urol* 78:43–59
19. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B et al (2011) Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 186:1261–1268
20. Kiss B, Paerli M, Schöndorf D, Burkhard FC, Thalmann GN (2016) Pelvic lymph node dissection may be limited on the contralateral side in strictly unilateral bladder cancer without compromising oncological radicality. *BLC* 2:53–59
21. Catto JWF, Downing A, Mason S, Wright P, Absolom K, Bottomley S et al (2021) Quality of Life After Bladder Cancer: A Cross-sectional Survey of Patient-reported Outcomes. *Eur Urol* 79:621–632

Weitere Leseempfehlungen*

1. Nilsen OJ, Holm HV, Ekerhult TO, et al. To Transect or Not Transect: Results from the Scandinavian Urethroplasty Study, A Multicentre Randomised Study of Bulbar Urethroplasty Comparing Excision and Primary Anastomosis Versus Buccal Mucosal Grafting. *Eur Urol*. 2022 Jan 7. pii: S0302-2838(21)02261-2

Fazit: More patients reported penile complications after urethroplasty with transecting excision and primary anastomosis than with buccal mucosa grafting. This should be considered when choosing the operative method, and patients should be informed accordingly.

■ Schwerpunkt: Surgery - Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

■ Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2021 Dec 23. pii: S0140-6736(21)02437-5.

Fazit: Among men with high-risk non-metastatic prostate cancer, combination therapy is associated with significantly higher rates of metastasis-free survival compared with androgen-deprivation therapy alone. Abiraterone acetate with prednisolone should be considered a new standard treatment for this population.

■ Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

■ Ist das neu?: ■■■■■■□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)