

Urologie 2022 · 61:855–859  
<https://doi.org/10.1007/s00120-022-01868-7>  
 Angenommen: 19. Mai 2022  
 Online publiziert: 3. Juni 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

DGU  URO EVIDENCE



# Bisphosphonate oder RANK-Liganden-Inhibitoren für Männer mit Prostatakrebs und Knochenmetastasen: Kommentar zur Netzwerkmetaanalyse

Désirée L. Dräger<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

<sup>2</sup> UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

## Originalpublikation

Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S et al (2020) Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 12(12):CD013020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013020.pub2>.

## Übersetzung

**Hintergrund.** Verschiedene knochenmodifizierende Wirkstoffe wie Bisphosphonate und Inhibitoren der Rezeptoraktivatoren des Nuklearfaktor-Kappa-B-Liganden (RANKL-Inhibitoren) werden als unterstützende Behandlung bei Männern mit ossär metastasiertem Prostatakrebs eingesetzt, um skelettbezogene Ereignisse (SRE) zu verhindern. SRE umfassen u.a. pathologische Frakturen, die Kompression des Rückenmarks, konsekutive Stabilisierungsoperationen und Strahlentherapie am Knochen sowie Hyperkalzämie. Diese führen zu Morbidität, einem schlechten Leistungsstatus und einer eingeschränkten Lebensqualität. Die Wirksamkeit und Akzeptanz der osteoprotektiven Therapie sind daher von hoher Relevanz. Bisherige Empfehlungen in Leitlinien dazu, welche knochenmodifizierenden Wirkstoffe eingesetzt werden sollten, sind selten und widersprüchlich.

**Ziele.** Ziel des Reviews war die Bewertung der Wirkung von Bisphosphonaten

und RANKL-Inhibitoren als unterstützende Behandlung von Prostatakrebspatienten mit Knochenmetastasen und die Erstellung eines klinisch aussagekräftigen Behandlungs-Rankings nach ihrer Sicherheit und Wirksamkeit unter Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse.

**Suchmethoden.** Die entsprechenden Studien wurden durch eine elektronische Suche in den bibliografischen Datenbanken Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL), MEDLINE und Embase bis zum 23. März 2020 identifiziert. Zudem wurden die Cochrane Library, verschiedene Studienregister und Abstracts von Konferenzberichten sowie die Referenzlisten identifizierter Studien durchsucht.

**Auswahlkriterien.** Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, in denen verschiedene Bisphosphonate und RANKL-Inhibitoren miteinander oder gegen keine weitere Behandlung bzw. ein Placebo bei Männern mit ossär metastasiertem Prostatakrebs verglichen wurden. In den Review eingeschlossen wurden Männer mit kastrationsresistentem und hormonsensitivem Prostatakrebs, und es wurden entsprechend dieser Kriterien Subgruppenanalysen durchgeführt.

**Datenerhebung und -auswertung.** Zwei Reviewautoren extrahierten unabhängig voneinander die Daten und bewerteten die Qualität der Studien. Als primäre Endpunkte wurden der Anteil der Teilnehmer

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

mit einer Schmerzreaktion und die unerwünschten Ereignisse Nierenfunktionsstörung und Osteonekrose des Kiefers definiert. Sekundäre Endpunkte waren SRE insgesamt und jeweils einzeln (s. oben), die Mortalität, die Lebensqualität und weitere unerwünschte Ereignisse wie Nebenwirkungen 3. bis 4. Grades, Hypokalzämie, Fatigue, Diarrhöen und Übelkeit. Es wurden Netzwerkmetaanalysen durchgeführt und Behandlungs-Rankings für alle Endpunkte generiert, mit Ausnahme der Lebensqualität aufgrund der unzureichenden Berichterstattung zu diesem Endpunkt. Um einzelne Ergebnisse der Wirksamkeit mit den Ergebnissen der Akzeptanz der osteoprotektiven Therapie zu vergleichen, wurden Ranking-Plots zusammengestellt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für die Hauptendpunkte wurde unter Verwendung des GRADE-Ansatzes bewertet.

**Wichtigste Ergebnisse.** Die definierten Einschlusskriterien erfüllten 25 Studien. Für die quantitative Analyse konnten 21 Studien berücksichtigt werden, von denen in 6 Bisphosphonate (Zoledronsäure, Risedronat, Pamidronat, Alendronat, Etidronat oder Clodronat) miteinander, mit dem RANKL-Inhibitor Denosumab oder mit keiner Behandlung bzw. einem Placebo verglichen wurden. Durch die Durchführung einer Netzwerkmetaanalyse konnten alle genannten Wirkstoffe direkt und/oder indirekt innerhalb des Netzwerks für jeden Endpunkt verglichen werden. In diesem Abstract werden nur die Vergleiche von Zoledronsäure und Denosumab mit dem Hauptvergleich (keine Behandlung/Placebo) für die Endpunkte beschrieben, die als von größter Relevanz vordefiniert wurden und zudem in der Summary-of-findings-Tabelle dargestellt sind. Weitere Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Kastrationsstatus der Teilnehmer sind im Ergebnisteil des Volltextes dargestellt.

Die Behandlung mit Zoledronsäure verringert oder erhöht wahrscheinlich den Anteil der Teilnehmer mit einer Schmerzreaktion im Vergleich zu keiner Behandlung oder einem Placebo (Risikoverhältnis [RR] 1,46, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,93–2,32; pro 1000 Teilnehmer 121 mehr [19 weniger bis 349 mehr]; Evidenz von moderater Vertrauenswür-

digkeit; das Netzwerk basiert auf 4 Studien mit 1013 Teilnehmern). Für diesen Endpunkt wurden in keiner der Studien Ergebnisse zum Vergleich mit Denosumab berichtet.

Die unerwünschte Nebenwirkung „Nierenfunktionsstörung“ tritt bei der Behandlung mit Zoledronsäure wahrscheinlich häufiger auf als bei keiner Behandlung oder einem Placebo (RR 1,63; 95%-KI 1,08–2,45; pro 1000 Teilnehmer 78 mehr [10 mehr bis 180 mehr]; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit; das Netzwerk basiert auf 6 Studien mit 1769 Teilnehmern). Die Ergebnisse für Denosumab konnten für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt werden, da eine Anzahl von 0 Ereignissen in einer Netzwerkmetaanalyse nicht berücksichtigt werden kann und daher im Ranking nicht erscheint.

Die Behandlung mit Denosumab führt zu einem erhöhten Auftreten der unerwünschten Nebenwirkung „Osteonekrose des Kiefers“ (RR 3,45; 95%-KI 1,06–11,24; pro 1000 Teilnehmer 30 mehr [1 mehr bis 125 mehr]; Evidenz von hoher Vertrauenswürdigkeit; 4 Studien mit 3006 Teilnehmern) im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Behandlung mit einem Placebo. Beim Vergleich von Zoledronsäure mit keiner Behandlung oder der Behandlung mit einem Placebo umfassen die Konfidenzintervalle sowohl die Möglichkeit eines Nutzens als auch eines Schadens, weshalb die Behandlung mit Zoledronsäure das Auftreten einer Osteonekrose des Kiefers wahrscheinlich weder verringert noch erhöht (RR 1,88; 95%-KI 0,73–4,87; pro 1000 Teilnehmer 11 mehr [3 weniger bis 47 mehr]); Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit; basierend auf der Netzwerkmetaanalyse zu 4 Studien mit 3006 Teilnehmern).

Im Vergleich zu keiner Behandlung oder der Behandlung mit einem Placebo bewirkt die Behandlung mit Zoledronsäure (RR 0,84; 95%-KI 0,72–0,97) und Denosumab (RR 0,72; 95%-KI 0,54–0,96) möglicherweise eine Verringerung der Gesamtzahl von SRE (pro 1000 Teilnehmer 75 weniger [131 weniger bis 14 weniger] bzw. 131 weniger [215 weniger bis 19 weniger]; die Evidenz für beide Ergebnisse ist von niedriger Vertrauenswürdigkeit; 12 Studien mit 5240 Teilnehmern). Die Behandlung mit Zoledronsäure und Denosumab bewirkt wahrscheinlich keine Verringerung oder

Erhöhung der Mortalität im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. einem Placebo (RR 0,90 für Zoledronsäure, 95%-KI 0,80–1,01; pro 1000 Teilnehmer 48 weniger [97 weniger bis 5 mehr]; Denosumab RR 0,93; 95%-KI 0,77–1,11; pro 1000 Teilnehmer 34 weniger [111 weniger bis 54 mehr]; die Evidenz für beide Ergebnisse ist von moderater Vertrauenswürdigkeit; 13 Studien mit 5494 Teilnehmern).

Für den Endpunkt Lebensqualität war aufgrund einer unzureichenden Berichterstattung keine Netzwerkmetaanalyse möglich. Eine Studie mit 1904 Teilnehmern, in der Zoledronsäure und Denosumab miteinander verglichen wurden, zeigte, dass mehr mit Zoledronsäure behandelte Teilnehmer als mit Denosumab behandelte Teilnehmer einen Rückgang der FACT-G-Gesamtscores um mindestens 5 Punkte über einen Zeitraum von 18 Monaten (durchschnittlicher relativer Unterschied = 6,8%, Bereich –9,4–14,6%) oder eine Verschlechterung der krebsbezogenen Lebensqualität erfuhren.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Wenn osteoprotektive Medikamente als unterstützende Behandlung in Betracht gezogen werden, muss zwischen der Wirksamkeit und Akzeptanz abgewogen werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung mit Zoledronsäure wahrscheinlich von Vorteil für Patienten mit ossärer Metastasierung hinsichtlich Schmerzreduktion ist, wobei manche Patienten von einer Zunahme der Schmerzereignisse berichten. Aber es erfordert ein konsequentes Nebenwirkungsscreening. Es sind jedoch weitere Studien mit direkten Vergleichen zwischen allen potenziellen Wirkstoffen erforderlich, um das Gesamtbild darzustellen und die Ergebnisse dieser Metaanalyse zu verifizieren.

### Kommentar

Osteoporose und Osteopenie sind schwerwiegende Langzeitnebenwirkungen antineoplastischer Therapien. Im Rahmen einer metastasierten Prostatakarzinom-erkrankung ist die Androgendeprivationstherapie das Mittel der Wahl. In Kombination mit einer Chemotherapie und Kortikosteroiden potenzieren sich die Effekte. Durch ihre hypogonadale Wir-

kung hat sie einen indirekten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Durch die Verbesserung der Therapie gewinnen die Patienten an Lebensjahre dazu. Abfallende Androgenspiegel führen aber zu einem Anstieg von RANKL – bei einem gleichzeitigen Abfall von Osteoprotegerin [1]. Dadurch vergrößert sich die Gefahr, dass sich zusätzlich zum altersbedingten Verlust der Knochenmasse die tumortherapieinduzierte Osteoporose zu einem eigenständigen (iatrogenen) Risikofaktor entwickelt. Aber Osteoporose ist zumeist vermeidbar und oft gut behandelbar. Durch frühe Diagnose und konsequente Therapie sowie Prophylaxe können pathologische Frakturen, Knochenschmerzen und Invalidität vermieden werden.

Es ist aber keineswegs nur die Therapie des Prostatakrebses, die zu einer Osteoporose führen kann. Auch die Tumorerkrankung selbst kann Ursache sein. Sowohl reduzierte körperliche Aktivität, Immobilisation als auch Nausea, Mangelernährung und direkte Effekte des Tumors können zu einer Reduktion der Knochenmasse führen.

Die Prophylaxe und Therapie ossärer Manifestationen ist Bestandteil eines onkologischen Gesamtkonzepts. Bei Patienten mit ossären Manifestationen stehen folgende Therapieoptionen zu Verfügung: medikamentöse Schmerztherapie, lokale Bestrahlung, operative Intervention, systemische Tumortherapie (z. B. Zytostatika, antihormonelle Therapie, immunmodulierende Therapie), Radionuklide und Bisphosphonate bzw. RANKL-Antikörper [5].

Bezugnehmend auf die vorgestellte Netzwerkmetaanalyse von Jakob et al. zeigt sich eine Arbeit mit einer qualitativ hochwertigen Methodik. Es handelt sich hierbei um ein Update des gleichnamigen Cochrane Reviews aus dem Jahre 2018 von Macherey et al. [7]. Im Vorfeld wurde eine umfangreiche Literatursuche in biomedizinischen Datenbanken durchgeführt, wobei der Schwerpunkt auf patientenrelevante Endpunkte lag und die Ergebnisse mittels GRADE beurteilt wurden. An der Erstellung und damit verbundenen Methodik der Netzwerkanalyse zeigen sich keine relevanten Limitationen. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle aktuellen Studien bis zum März 2020 berücksichtigt wurden. Das inkludierte

Patientenkollektiv wurde eindeutig definiert. Ein- und Ausschlusskriterien wurden benannt. Die Schlussfolgerung basiert auf der methodischen Qualitätsbewertung. In den letzten 2 Jahrzehnten haben mehrere randomisierte kontrollierte Studien und Metaanalysen die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei der Verringerung von Knochenschmerzen und skelettaler Morbidität zeigen können. Von den 25 eingeschlossenen Studien waren 18 bereits in dem Cochrane Review von 2018 enthalten. Es wurden weitere 7 Studien eingeschlossen, die u. a. Denosumab untersuchten oder nach 2018 publiziert wurden. In diesem systematischen Review wurden Bisphosphonate und Denosumab als unterstützende Therapie für Männer mit therapienaivem, kastrationsresistentem und hormonsensitivem Prostatakrebs und Knochenmetastasen verglichen. Von den 25 Studien (7435 Teilnehmer), die die Einschlusskriterien erfüllten, konnten 21 (6892 Teilnehmer) in einer Netzwerkmetaanalyse analysiert werden. Ergebnis der Untersuchung war, dass Zoledronsäure und Denosumab SRE verringern können, während andere Bisphosphonate im Vergleich zu keiner Behandlung oder Placebogabe zu einem geringen bis keinen Unterschied führen. Beim Vergleich von Zoledronsäure mit Denosumab in der Hauptanalyse deuten die Konfidenzintervalle darauf hin, dass der Effekt von Denosumab größer ist. Die Anwendung von Zoledronsäure erhöht wahrscheinlich das unerwünschte Ereignis der Nierenfunktionsstörung. Dies wurde weniger häufig beobachtet bei Clodronat und Alendronat (beide Bisphosphonate sind zur Behandlung des Prostatakarzinoms in Deutschland nicht zugelassen). Da bei der Anwendung von Denosumab wurde keine Nierenfunktionsstörung als unerwünschtes Ereignis beobachtet. Dagegen weisen die Studien daraufhin, dass es unter Denosumab häufiger zu Kieferosteonekrose kommt als unter Zoledronsäure und Clodronat. Hinsichtlich der Mortalität gibt es keine Unterschiede beim Einsatz von Osteoprotektiva. Die Lebensqualität konnte nicht quantitativ in einer Netzwerkmetaanalyse analysiert werden, da dieser Endpunkt schlecht oder inkonsistent im Rahmen der inkludierten Studien berichtet wurde. Insgesamt war das Biasrisiko

gering bis unklar, wobei 11 Studien ein hohes Biasrisiko in zwei oder mehr Bereichen zeigten, was hauptsächlich auf unverblindete Studien zurückzuführen war. Die Metaanalyse schlussfolgert, dass man Wirksamkeit und Akzeptanz abwägen muss, wenn man osteoprotektive Therapeutika als unterstützende Behandlung in Betracht zieht. Die Analysen zeigen, dass die wahrscheinlich wirksamsten Wirkstoffe auch die meisten Nebenwirkungen aufweisen. Für weitere Empfehlungen sind weitere Studien erforderlich.

Zwar gibt es zahlreiche medikamentöse Möglichkeiten zur Behandlung und Prophylaxe der Osteoporose, aber zu keiner anderen Substanzklasse liegen bei der tumortherapieinduzierten Osteoporose so gute Resultate vor wie zu den Bisphosphonaten. Diese werden von den Osteoklasten aufgenommen. Stickstoffhaltige Bisphosphonate wie die Zoledronsäure hemmen die Farnesylpyrophosphat-Synthase, die essenziell für die Bildung der Zellmembran ist [2, 3]. In der externen De-novo-Recherche durch die Cochrane Haematological Malignancies Group Köln wurden 31 Studien zum Vergleich Bisphosphonat vs. Placebo und dem Endpunkt SRE gefunden. Die Mehrzahl der Studien berücksichtigte dabei Patienten mit Mammakarzinom, Prostatakarzinom oder multiplem Myelom. Bisphosphonate reduzierten dabei die Anzahl der SRE (RR 0,83; 95 %-KI: 0,78–0,88). Auch der Endpunkt Schmerz wurde in der Mehrzahl der Studien berichtet. Allerdings wurde die Schmerzbeurteilung mit unterschiedlichen Skalen zu verschiedenen Messzeitpunkten ermittelt oder nur eingeschränkt berichtet, so dass damals keine Metaanalyse der Daten möglich war. Auch bei Fatigue, Nausea und Fieber bestehen keine signifikanten Gruppenunterschiede, während das RR für Infusionsreaktionen unter Bisphosphonaten größer war als für die Kontrolle (RR 2,61; 95 % KI: 1,54–4,42). Insgesamt überwiegt damit der Benefit der osteoprotektiven Therapie (weniger SRE, weniger Schmerzen) den möglichen Nebenwirkungen [4].

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL und hemmt die osteoklastenvermittelte Knochendestruktion. Dieser Ligand wird von Osteoblasten und Tumorzellen – durch Produktion des „PTH-related peptid“ – gebildet.

Der Ligand bindet an den RANK-Rezeptor von Osteoklasten, dadurch kommt zur Aktivierung und Differenzierung der Osteoklasten [6]. Zum Vergleich Denosumab zu Bisphosphonaten konnten 5 Studien identifiziert werden [8–12]. Sie berücksichtigen vor allem Patienten mit Mamma- karzinom ( $n = 2300$ ) und Prostatakarzinom ( $n = 1901$ ). Denosumab ist effektiv in der Reduktion der SRE, es reduziert diese Ereignisse im Vergleich zu Bisphosphonaten ähnlich gut oder besser [5].

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms empfiehlt für die Behandlung von Knochenmetastasen zur Verhinderung bzw. Verzögerung symptomatischer skelettaler Ereignisse sowohl Denosumab als auch Zoledronsäure. Diese Empfehlung bezieht sich aber nur auf Patienten im kastrationsresistenten Stadium. Bei hormonnaiven Patienten mit Knochenmetastasen wird dagegen von der Gabe osteoprotektiver Substanzen abgeraten. Die identifizierten Studien zeigen mehrheitlich keinen Vorteil des Einsatzes von Zoledronsäure bei hormonnaiven Patienten hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von SRE und Überleben. Zu anderen Bisphosphonaten und Denosumab konnten keine Studien für diese Patientengruppe identifiziert werden. Wie in der S3-Leitlinie zur supportiven Therapie generell empfohlen, sollen zu beiden Wirkstoffen tgl. oral mindestens 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D gegeben werden [4].

Im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen zeigten sich unter Denosumab statistisch signifikant mehr Hypokalzämien (13 % Denosumab, 6 % Zoledronsäure). Signifikant höher sind v. a. dadurch adverse Grad-3- und -4-Ereignisse insgesamt (72 % vs. 66 %) bei Verwendung der Einteilung nach CTCAE. Zur Minimierung des Risikos durch Denosumab-Gabe wurde bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance  $< 30$  ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten eine Überwachung der Kalziumspiegel empfohlen. Unter Denosumab traten 2 % und unter Zoledronsäure 1 % Kieferosteonekrosen auf. Der Unterschied ist statistisch nicht-signifikant. Zu bedenken ist die relativ kurze Nachbeobachtungszeit. Das Risiko für Kieferosteonekrosen steigt bei längerer Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer. Daher sollte

nach einjähriger Zoledronsäure-Therapie in 4 wöchentlichen Abständen die anschließende Gabe von Zoledronsäure alle 12 Wochen erfolgen. Bezüglich des Dosierungsintervalls von Denosumab liegt im Gegensatz zu den Bisphosphonaten weniger Studien vor, aus den bisherigen Daten kann noch keine belastbare Aussage bezüglich einer möglichen Verlängerung des Dosierungsintervalls getroffen werden [5].

Knochenmetastasen stellen nach Leber und Lunge den dritthäufigsten Metastasierungsort solider Tumoren dar. Wirbelsäulenmetastasen machen 40 % aller Knochenmetastasen aus. Sind ossäre Filiae nachgewiesen, besteht das Ziel in einer effektiven Symptomkontrolle, damit die Patienten ihre Mobilität erhalten und ihren Alltag so lange wie möglich autonom gestalten können. Osteoprotektive Therapie spielt bei dieser Zielsetzung eine entscheidende Rolle, weil sie am Ort der Schmerzentstehung wirkt, indem sie den Knochen stabilisiert und die Freisetzung von Schmerzmediatoren hemmt. Die Patienten hätten daher – insbesondere bei frühzeitigem Therapiebeginn – weniger Schmerzen. Zudem benötigen die Betroffenen weniger Analgetika. Sogar der Einsatz von Opiaten kann bei vielen Fällen auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Ziele der Therapie und Prophylaxe sind die Vermeidung von pathologischen Frakturen, der Erhalt der Knochenmasse und -qualität und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [5].

### Fazit für die Praxis

- **Komplikationen im Bereich des Knochenskeletts sind häufige und für den Patienten äußerst belastende Ereignisse, die entweder direkt durch die Tumorerkrankung oder bedingt durch eine Tumorthherapie auftreten können.**
- **Osteoporose zählt zu den wichtigsten Langzeitnebenwirkungen einer Tumorthherapie.**
- **Die Aufklärung über die Nebenwirkung „Osteoporose“ sollte obligatorisch sein, ebenso eine Empfehlung zu Prophylaxe des Knochenmassenverlustes.**
- **Osteoprotektive Therapie (Bisphosphonate/Denosumab) verhindert bzw. mindert Knochenschmerzen und skelettale Komplikationen bei ossär metastasierten Prostatakrebspatienten.**

- **Osteoprotektiva sollten Bestandteil einer suffizienten analgetischen Therapie bei Knochenschmerzen sein.**

### Korrespondenzadresse



#### PD Dr. med. Désirée L. Dräger, M.A.

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock  
Schillingallee 35, 18057 Rostock, Deutschland  
desiree.draeger@med.uni-rostock.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D.L. Dräger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Pfeilschifter J, Diel IJ (2000) Osteoporosis due to cancer treatment; pathophysiology and management. *J Clin Oncol* 18:1570–1593
2. Todenhöfer T, Schwentner C, Schilling D, Gakis G (2011) Behandlung von ossären Metastasen und therapieinduzierter Osteoporose beim Prostatakarzinom. *Urologe* 50(9):1055–1063
3. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appelman-Dijkstra NM, Makras P (2019) Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res* 34(12):2220–2228
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2021) S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>. Zugegriffen: 11.04.2022
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2020) Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.3, AWMF Registernummer: 032/054OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 11.04.2022
6. Ramaswamy B, Shapiro CL (2003) Bisphosphonates in the prevention and treatment of bone metastases. *Oncology* 17:1261–1270
7. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A et al (2018) Bisphosphonates for

advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 12:CD6250. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006250.pub2>

8. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman RE, Paterson AH, Gao GM, Kinsey AC, Peterson MC, Jun S (2008) Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. Clin Cancer Res 14(20):6690–6696
9. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 377(9768):813–822
10. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S (2009) Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. J Clin Oncol 27(10):1564–1571
11. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, Fujiwara Y, Martin M, Paterson A, Tonkin K, Shore N, Sieber P, Kueppers E, Karsh L, Yardley D, Wang H, Maniar T, Arellano J, Braun A (2016) Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer 24(1):447–455
12. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29(9):1125–1132

1. Joffe JK, Cafferty FH, Murphy L, et al. Imaging Modality and Frequency in Surveillance of Stage I Seminoma Testicular Cancer: Results From a Randomized, Phase III, Noninferiority Trial (TRISST). J Clin Oncol. 2022 Mar 17;JCO2101199. doi: 10.1200/JCO.21.01199

Fazit: Surveillance is a safe management approach-advanced relapse is rare, salvage treatment successful, and outcomes excellent, regardless of imaging frequency or modality. Magnetic resonance image can be recommended to reduce irradiation; and no adverse impact on long-term outcomes was seen with a reduced schedule.

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

2. Lai LY, Tafuri SM, Ginier EC, et al. Narrow band imaging versus white light cystoscopy alone for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Apr 8;4:CD014887. doi: 10.1002/14651858.CD014887.pub2

Fazit: Compared to white light cystoscopy-guided transurethral resection of bladder tumor alone, narrow band imaging + white light cystoscopy-guided transurethral resection of bladder tumor may lower the risk of disease recurrence over time while having little or no effect on the risks of major or minor adverse events.

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

\*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)