

Urologie 2024 · 63:379–382
<https://doi.org/10.1007/s00120-024-02311-9>
Angenommen: 16. Februar 2024
Online publiziert: 13. März 2024
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2024

DGU 



Erstlinientherapie für Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom: Eine systematische Übersichtsarbeit mit Netzwerkmetaanalyse

Frank Kunath^{1,2,3}

¹ Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth, Deutschland

² Medizinische Fakultät am Medizincampus Oberfranken, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

³ UroEvidence der DGU, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E, Hornbach C, Dressen N, Goldkuhle M, Maisch P, Dahm P, Heidenreich A, Skoetz N (2023) First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 5(5):CD013798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013798.pub2>

Übersetzung

Hintergrund. Seit der Zulassung von Tyrosinkinase-, Angiogenese- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren hat sich die Behandlungslandschaft für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom (RCC) grundlegend verändert. Kombinationstherapien aus verschiedenen Medikamentenkategorien haben heute einen festen Platz in einer komplexen Erstlinientherapie. Aufgrund der großen Anzahl verfügbarer Medikamente ist es notwendig, die wirksamsten Therapien zu ermitteln und dabei deren Wirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität zu berücksichtigen.

Ziele. Ziel dieses Reviews war die Bewertung und der Vergleich des Nutzens und Schadens von Erstlinientherapien für Erwachsene mit fortgeschrittenem RCC

und Erstellung einer klinisch relevanten Rangliste der Therapien. Sekundäre Ziele waren die Aufrechterhaltung der Aktualität der Evidenz durch kontinuierliche Aktualisierungsrecherchen, die Verwendung eines lebendigen systematischen Überprüfungsansatzes und die Einbeziehung von Daten aus klinischen Studienberichten (CSR).

Suchmethodik. Wir durchsuchten CENTRAL, MEDLINE, Embase, Konferenzberichte und relevante Studienregister bis zum 9. Februar 2022. Wir haben mehrere Datenplattformen durchsucht, um CSR zu identifizieren.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ein, in denen mindestens eine zielgerichtete Therapie oder Immuntherapie für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RCC untersucht wurde. Wir schlossen Studien aus, die nur Interleukin-2 im Vergleich zu Interferon-alpha untersuchten sowie Studien, die eine adjuvante Behandlung vorsahen. Wir schlossen auch Studien mit Erwachsenen aus, die zuvor eine systemische Krebstherapie erhalten hatten, wenn >10% der Teilnehmenden zuvor behandelt worden waren oder wenn die Daten für unbe-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

handelte Teilnehmende nicht separat extrahierbar waren.

Datensammlung und Datenanalyse.

Alle erforderlichen Überprüfungsschritte (d.h. Screening und Studienauswahl, Datenextraktion, Bewertung des Verzerrungsrisikos und der Sicherheit) wurden von mindestens 2 Autoren unabhängig voneinander durchgeführt. Unsere Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE), das progressionsfreie Überleben (PFS), unerwünschte Ereignisse (AE), die Anzahl der Teilnehmenden, die die Studienbehandlung aufgrund eines AE abbrachen und die Zeit bis zum Beginn der ersten Folgetherapie. Soweit möglich wurden die Analysen für die verschiedenen Risikogruppen (günstig, mittel, schlecht) nach dem International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score (IMDC) oder den Kriterien des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) durchgeführt. Unser Hauptvergleichsmittel war Sunitinib (SUN). Eine Hazard Ratio (HR) oder ein Risikoverhältnis (RR) von $< 1,0$ spricht für den experimentellen Arm.

Hauptergebnisse. Wir haben 36 RCT und 15.177 Teilnehmende (11.061 Männer und 4116 Frauen) einbezogen. Das Risiko einer Verzerrung wurde bei den meisten Studien und Endpunkten überwiegend als „hoch“ oder „etwas bedenklich“ eingestuft. Dies lag v.a. an mangelnden Informationen über den Randomisierungsprozess, die Verblindung der Endpunktbewerter und die Methoden zur Messung und Analyse der Endpunkte. Außerdem waren Studienprotokolle und statistische Analysepläne nur selten verfügbar.

Hier präsentieren wir die Ergebnisse für unsere primären Endpunkte OS, Lebensqualität und SUE sowie für alle Risikogruppen zusammen für die aktuellen Behandlungen: Pembrolizumab + Axitinib (PEM + AXI), Avelumab + Axitinib (AVE + AXI), Nivolumab + Cabozantinib (NIV + CAB), Lenvatinib + Pembrolizumab (LEN + PEM), Nivolumab + Ipilimumab (NIV + IPI), CAB und Pazopanib (PAZ). Die Ergebnisse pro Risikogruppe und die Ergebnisse für unsere sekundären Endpunkte sind in den Tabellen

mit der Zusammenfassung der Ergebnisse und im Volltext dieser Übersichtsarbeit aufgeführt. Die Evidenz zu anderen Behandlungen und Vergleichen ist ebenfalls im Volltext zu finden.

Gesamtüberleben (OS). Über alle Risikogruppen hinweg verbessern PEM + AXI (HR 0,73; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,50 bis 1,07; mäßige Sicherheit) und NIV + IPI (HR 0,69; 95 %-KI 0,69 bis 1,00; mäßige Sicherheit) wahrscheinlich das OS im Vergleich zu SUN. LEN + PEM kann das OS verbessern (HR 0,66; 95 %-KI 0,42 bis 1,03; geringe Sicherheit), verglichen mit SUN. Wahrscheinlich gibt es nur einen geringen oder gar keinen Unterschied im OS zwischen PAZ und SUN (HR 0,91; 95 %-KI 0,64 bis 1,32; moderate Sicherheit), und wir sind uns nicht sicher, ob CAB das OS im Vergleich zu SUN verbessert (HR 0,84; 95 %-KI 0,43 bis 1,64; sehr geringe Sicherheit). Die mediane Überlebenszeit beträgt 28 Monate bei Behandlung mit SUN. Die Überlebenszeit kann sich mit LEN + PEM auf 43 Monate und wahrscheinlich auf mehr verbessern: 41 Monate mit NIV + IPI, 39 Monate mit PEM + AXI und 31 Monate mit PAZ. Wir sind uns nicht sicher, ob sich das Überleben mit CAB auf 34 Monate verbessert. Für AVE + AXI und NIV + CAB lagen keine Vergleichsdaten vor.

Lebensqualität (QoL). In einer RCT wurde die Lebensqualität mit Hilfe von FACIT-F gemessen (Wertebereich 0–52; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität) und berichtet, dass der mittlere Post-Score unter PAZ um 9,00 Punkte höher war (9,86 niedriger bis 27,86 höher, sehr geringe Sicherheit) als unter SUN. Für PEM + AXI, AVE + AXI, NIV + CAB, LEN + PEM, NIV + IPI und CAB lagen keine Vergleichsdaten vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE). Über alle Risikogruppen hinweg erhöht PEM + AXI im Vergleich zu SUN wahrscheinlich leicht das Risiko für SAE (RR 1,29; 95 %-KI 0,90 bis 1,85; moderate Sicherheit). LEN + PEM (RR 1,52; 95 %-KI 1,06 bis 2,19; mäßige Sicherheit) und NIV + IPI (RR 1,40; 95 %-KI 1,00 bis 1,97; mäßige Sicherheit) erhöhen wahrscheinlich das Risiko für SAEs im Vergleich zu SUN.

Wahrscheinlich gibt es nur einen geringen oder gar keinen Unterschied im Risiko für SAE zwischen PAZ und SUN (RR 0,99; 95 %-KI 0,75 bis 1,31; moderate Sicherheit). Wir sind uns nicht sicher, ob CAB das Risiko für SAE (RR 0,92; 95 %-KI 0,60 bis 1,43; sehr geringe Sicherheit) im Vergleich zu SUN verringert oder erhöht. Bei der Behandlung mit SUN besteht ein mittleres Risiko von 40 % für das Auftreten von SAE. Das Risiko steigt wahrscheinlich an: 61 % mit LEN + PEM, 57 % mit NIV + IPI und 52 % mit PEM + AXI. Bei PAZ bleibt es wahrscheinlich bei 40 %. Wir sind uns nicht sicher, ob das Risiko mit CAB auf 37 % sinkt.

Schlussfolgerung der Autoren. Die Ergebnisse zu den wichtigsten Behandlungen, die von Interesse sind, stammen aus der direkten Evidenz von nur einer Studie, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Es werden mehr Studien benötigt, in denen diese Maßnahmen und Kombinationen direkt miteinander verglichen werden und nicht nur mit SUN. Darüber hinaus ist die Bewertung der Wirkungen von Immuntherapien und zielgerichteten Therapien auf verschiedene Untergruppen von entscheidender Bedeutung, und die Studien sollten sich auf die Bewertung und Meldung relevanter Untergruppendaten konzentrieren. Die Evidenz in dieser Übersicht bezieht sich hauptsächlich auf das fortgeschrittene klarzellige RCC.

Kommentar

Hintergrund. Seit der Zulassung der Tyrosinkinase- und Checkpoint-Inhibitoren hat sich die Therapielandschaft beim fortgeschrittenen RCC fundamental geändert. Aufgrund der großen Anzahl an verschiedenen Medikamenten und Kombinationstherapien ist es notwendig, die effektivste Therapie zu identifizieren und die Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität zu evaluieren. Es erscheint folglich sinnvoll, bei dieser Fragestellung eine systematische Übersichtsarbeit durchzuführen.

Das Ziel von systematischen Übersichtsarbeiten ist die Identifizierung aller Studien zu einer spezifischen Fragestellung unter kritischer Betrachtung der Studienlimitationen. Wenn sich die Studien miteinander vergleichen lassen, dann können die

einzelnen Ergebnisse aus den voneinander unabhängigen Studien mittels einer Metaanalyse statistisch zusammengefasst werden. Eine konventionelle Metaanalyse evaluiert immer eine Intervention im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (paarweise Metaanalyse unter Verwendung von direkter Evidenz) und bietet dann eine höhere Aussagekraft über den Therapieeffekt als die Ergebnisse aus Einzelstudien. Eine Netzwerkmetaanalyse ist die Erweiterung einer solchen Metaanalyse, da hierdurch mehr als zwei Therapieoptionen miteinander verglichen werden können. Es wird zudem die indirekte Evidenz ausgewertet. Dies sind Erkenntnisse aus Interventionen, die nicht unmittelbar durchgeführt wurden. Das Ziel ist hierbei die Erstellung einer Rangliste von der effektivsten bis ineffektivsten Intervention.

In einem Themenfeld mit rasanter Entwicklung sind systematische Übersichtsarbeiten schnell veraltet und müssen in regelmäßigen Abständen aktualisiert werden. Ein „living systematic review“ beinhaltet eine kontinuierliche Suchaktualisierung und erfasst die Ergebnisse aus wissenschaftlichen Studien, sobald diese publiziert werden.

Gesamtbeurteilung. Die Autoren haben sich zur Evaluierung der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen RCC viel vorgenommen und eine Netzwerkmetaanalyse als „living systematic review“ im Rahmen eines Cochrane Reviews geplant. Ein Cochrane Review mit „normaler“ Metaanalyse ist bereits methodisch sehr anspruchsvoll. Eine Netzwerkmetaanalyse im Rahmen eines Cochrane Reviews ist ein sehr komplexes Projekt und die Methodik wurde erst in den letzten Jahren etabliert. Das Autorenteam ist hierfür hochqualifiziert und umfasst international anerkannte klinische Fachexperten, Suchspezialisten und Methodiker, die alle über viele Erfahrungen bei systematischen Übersichtsarbeiten verfügen. Zu dieser Fragestellung wurden bereits Netzwerkmetaanalysen veröffentlicht, aber keine von diesen hat alle verfügbaren Behandlungsoptionen berücksichtigt. Zudem gab es bisher keine Analysen des Verzerrungspotenzials („risk of bias“) oder der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz gemäß der Empfehlungen

der GRADE Working Group (gradeworkinggroup.org).

Zwei voneinander unabhängige Reviewautoren haben die Studien identifiziert und die Daten ausgewertet. Es erfolgte eine umfassende Literatursuche in multiplen Datenbanken, Studienregistern und Konferenzberichten. Neben Publikationen aus biomedizinischen Datenbanken wurde auch nach den „clinical study reports“ gesucht, die alle Informationen zu einer Studie beinhalten. Diese Dokumente werden von den regulatorischen Behörden zur Bewertung einer Studie verwendet. Der Einschluss dieser Dokumente in einer systematischen Übersichtsarbeit ist ebenfalls ein Novum. Durch die zusätzliche Netzwerkmetaanalyse ist die hier diskutierte Arbeit methodisch hochkomplex und umfasst insgesamt 514 Seiten. Es wurden 36 randomisierte Studien in die Datenanalyse eingeschlossen. Diese haben 15.177 Studienteilnehmer untersucht, die mit 22 Medikamenten und 17 verschiedenen Kombinationstherapien behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung gab es noch 19 laufende Studien und weitere 5 Studien müssen noch beurteilt werden. Die meisten Studien haben Sunitinib in der Kontrollgruppe verwendet. Bis auf eine Studie konnten alle in die Netzwerkmetaanalyse eingeschlossen werden. Das Risiko für das Verzerrungspotenzial wurde für die meisten Studien als hoch bewertet. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE wurde als moderat bis sehr gering eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Datenauswertung müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da diese „nur“ für das klarzellige RCC relevant sind. Zudem war die Berichterstattung der Nebenwirkungen und deren Messzeitpunkten in den Studien unterschiedlich. Hierdurch konnten die Daten aus 18 Studien (50% aller Daten) nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Insgesamt haben 22 Studien die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet. Allerdings erfolgte dies mit 25 verschiedenen Skalen und die Autoren haben 5 Skalen bei der Datenauswertung priorisiert. Eine Netzwerkmetaanalyse war dann allerdings nicht mehr möglich. Einige der geplanten Subgruppenanalysen konnten nicht durchgeführt werden, und es gab

in den Studien unterschiedliche Outcome-Definitionen. Die meisten Interventionen wurden gegen Sunitinib getestet. Es gab aber kaum Studien, die die restlichen Medikamente untereinander verglichen haben. Dies hat den Vorteil der Netzwerkmetaanalyse deutlich eingeschränkt.

Es wurde initial geplant, alle erwähnten Nebenwirkungen auszuwerten. Die Autoren berichten allerdings, dass dies in dem Review nicht möglich war und verschieben diese Auswertung auf die Aktualisierung. Es wurde zwar geplant, dieses Review in regelmäßigen Abständen zu aktualisieren, allerdings gibt es derzeit keinen Plan für ein Update, da keine Förderung mehr besteht. Eine Aktualisierung der Publikation soll erst dann wieder erfolgen, wenn Daten vorliegen, die das Rating verändern könnten. Damit wird das „living systematic review“ Konzept nicht weiterverfolgt.

Zusammenfassung. Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit, die alle Therapieoptionen eingeschlossen hat und es kann davon ausgegangen werden, dass alle verfügbare Evidenz gefunden wurde. Damit ist diese Publikation wohl die umfassendste Arbeit zu diesem Thema. Die Relevanz für die klinische Tätigkeit ist aber aufgrund der Limitationen deutlich eingeschränkt.

Korrespondenzadresse



© Privat

Prof. Dr. med. Frank Kunath, FEBU, MHBA
Klinik für Urologie und Kinderurologie,
Klinikum Bayreuth GmbH
Preuschwitzer Str. 101, 95445 Bayreuth,
Deutschland
Frank.Kunath@klinikum-bayreuth.de
Prof. Dr. med. Frank Kunath Facharzt für Urologie und
Kinderurologie; Medikamentöse Tumorthherapie

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Kunath gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

April 2024

1. Lee H, Hwang EC, Oh CK, et al. Testosterone replacement in men with sexual dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jan 15;1(1):CD013071.

Fazit: In the short term, testosterone replacement therapy (TRT) probably has little to no effect on erectile function, sexual quality of life, or cardiovascular mortality compared to a placebo. It likely results in little to no difference in treatment withdrawals due to adverse events, prostate-related events, or lower urinary tract symptoms. In the long term, we are very uncertain about the effects of TRT on erectile function when compared to placebo; we did not find data on its effects on sexual quality of life or cardiovascular mortality.

— Schwerpunkt: Surgery - Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□□

— Ist das neu?: ■■■■■■□□

2. Pfister C, Gravis G, Flechon A, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024 Feb;25(2):255-264.

Fazit: Our results on overall survival at 5 years were in accordance with the primary endpoint analysis (3-year progression-free survival). We found no evidence of improved overall survival with dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) over gemcitabine and cisplatin (GC) in the perioperative setting, but the data support the use of six cycles of dd-MVAC over four cycles of GC in the neoadjuvant setting. These results should impact practice and future trials of immunotherapy in bladder cancer.

— Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□□

— Ist das neu?: ■■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)