

Liebe Leserinnen und Leser,
Liebe Kolleginnen und Kollegen,



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Shahrokh
Shariat
Universitätsklinik
für Urologie,
MedUni Wien

der Journal Club hat zum Ziel, die Qualität der medizinischen Ausbildung, des wissenschaftlichen Arbeitens und der klinischen Tätigkeit zu festigen. Die Fortbildungsreihe setzt sich aus jeweils zwei Teilen zusammen: einem klassischen Journal Club mit Fokus auf rezente uro-onkologische Publikationen sowie einem Fortbildungsteil in Form eines Workshops zu ausgewählten Schwerpunkten.

Auch im zweiten Teil unseres Journal Club der Uro-Oncology Academy möchten wir Ihnen wieder drei rezente uro-onkologische Publikationen vorstellen und ihre Ergebnisse einer Diskussion unterziehen.



Ao.Univ.-Prof. Dr.
Manuela
Schmidinger
Universitätsklinik
für Innere Medizin I,
MedUni Wien

Journal Club Präsentationen bieten ein Forum, in dem Auszubildende über neue Entwicklungen in der Urologie auf dem Laufenden gehalten werden und sich ungezwungen an Diskussionen beteiligen können. Im Praxisteil nehmen wir uns daher diesmal dem Thema „Vorbereitung und Präsentation wissenschaftlicher Arbeiten“ an. Gute Präsentationstechniken und kritisches Denken sollten zu den Handwerkszeugen eines Arztes gehören. Wir hoffen, hier wertvolle Tipps für ein gutes Gelingen liefern zu können.

Die nächste Veranstaltung findet am 2.12.2017, 25Hours Hotel, Lerchenfelderstr. 1-3, 1070 Wien, statt. Bei Interesse bitten wir um Anmeldung an: aleksandra.walter@meduniwien.ac.at

Die Uro-Oncology Academy ist eine Kooperation zwischen der MedUni Wien, Astellas und Pfizer.



Bladder Cancer

„Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer“; Galsky M et al., J Clin Oncol 2016; 34(8):825-32; doi:10.1200/JCO.2015.64.1076

Zum Einsatz der adjuvanten Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom der Harnblase gibt es bis dato nur wenige Studien. Die Leitlinien geben keine eindeutige Empfehlung, das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sprach eine 2B-Empfehlung aus.

Methode. Ziel der retrospektiven Studie war es, den Einfluss von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie auf das Gesamtüberleben (OS) zu untersuchen. Patientendaten wurden aus der US-amerikanischen National Cancer Data Base (NCDB) extrahiert, die klinisch-onkologische Daten von 1.500 Spitälern und ca. 70 Prozent aller neu diagnostizierten Krebsfälle enthielt. Eingeschlossen wurden 5.653 Patienten mit pT3/4 und/oder positivem Lymphknotenstatus (pN1-3), die keine neoadjuvante Therapie (Chemotherapie oder Radiatio) erhalten hatten. 4.360 Patienten (77 Prozent) erhielten keine adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie (Vergleichsgruppe), 1.293 Patienten (23 Prozent) erhielten eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie. Ausgeschlossen wurden Patienten über 85 Jahre, Patienten, die innerhalb 30 Tage nach radikaler Zystektomie verstorben waren und Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten keine adjuvante Chemotherapie erhalten konnten. Die adjuvante Therapie wurde innerhalb der ersten 90 Tage nach Zystektomie verabreicht. Primärer Endpunkt war der Vergleich hinsichtlich OS in beiden Gruppen.

Ergebnisse. Unter adjuvanter Chemotherapie ergab sich ein signifikant besseres Fünf-Jahres-Überleben (37 vs. 29,1 Prozent, HR 0,7; CI 0,64 -0,76). Dieser Überlebensvorteil konnte in allen Subgruppen bestätigt werden, unabhängig von Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus.

Diskussion. Limitation der Studie ist das retrospektive Design und die damit einhergehenden Selektions-Bias. Zusätzlich fehlen wichtige klinische Informationen betreffend Anzahl der Zyklen, Schema der Chemotherapie, Dosis sowie Zeit bis zum Rezidiv. Die NCDB umfasst nur ca. 70 Prozent aller Krebsfälle in den USA. Die darin enthaltenen Daten sind nicht populations- sondern spitalsbasiert und enthalten keine Informationen über die Todesursache der Patienten. Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie für Patienten mit High-risk-Tumoren, die initial keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben. Aufgrund der Limitationen der Studie und des Selektions-Bias sind die vorliegenden Daten jedoch nicht ausreichend, um die Leitlinien zu verändern. Besteht die Indikation zur Chemotherapie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase, ist nach wie vor eine neoadjuvante Cisplatin-basierte systemische Therapie der optimale Ansatz.



Studie vorgestellt von
Dr. Irene Resch
Universitätsklinik für Urologie, Wien

Prostate Cancer

„10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer“; Hamdy FC et al., N Engl J Med 2016; 375:1415-24

Obwohl Behandlungsmethoden für das lokal begrenzte Prostatakarzinom (PCa) seit Jahren etabliert sind, fehlten bislang prospektiven Daten, die die verschiedenen Ansätze miteinander vergleichen.

Methode. Ziel der ProtecT-Studie war der Vergleich von radikaler Prostatektomie (RPE), extrakorporaler Bestrahlung (RT) und Überwachung (AM) auf ihre Auswirkungen auf Gesamtüberleben (OS) bzw. Erkrankungsprogression. Zusätzlich wurden Nebenwirkungen, Komplikationen und Therapiekosten erfasst. Männer wurden eingeladen, an einer Vorsorgeuntersuchung mit PSA teilzunehmen. Bei PCa-Verdacht wurde eine Biopsie durchgeführt und die Patienten danach in eine der drei Gruppen (RPE, RT, AM) randomisiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit vorangegangener PCa oder anderer maligner Erkrankung.

Ergebnisse. Das krankheitsspezifische OS lag nach zehn Jahren bei 98,8 Prozent. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS, in der AM-Gruppe kam es jedoch signifikant häufiger zum Fortschreiten der Erkrankung (p<0,001). Eine Subgruppenanalyse bzgl. Alter, Stadium, Gleason-Score, PSA-Wert bei Diagnose erbrachte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Daten lassen darauf schließen, dass die Überlebensrate bei dieser Erkrankung ungeachtet der Behandlungsmethode sehr hoch ist. Bei der Wahl der primären Therapiemodalität sollte daher hoher Stellenwert auf die Nebenwirkungen der jeweiligen Methoden gelegt werden.

Diskussion. Die Studie liefert zwar die ersten prospektiven Daten zur Fragestellung, diese werden aber kontrovers diskutiert. Einerseits ist die Repräsentativität der Kohorte in Frage zu stellen, da diese mittels Einladung rekrutiert wurden und es sich daher um ein ausgesprochen junges und gesundes Kollektiv handelt. Dies könnte Grund für das außergewöhnlich hohe OS sein, was wiederum eine längere Nachsorge der Patienten nötig macht, um relevante Ergebnisse zu liefern. Andererseits basiert die Studie auf einem Protokoll, das vor über 15 Jahren geschrieben wurde. Da sich zahlreiche Techniken seitdem verändert haben, ist auch hier die Aktualität der Ergebnisse zu hinterfragen. Das Intention-to-treat-(ITT)-Design der Studie bringt eine zusätzliche Problematik: So erhielten 56 Prozent der Patienten in der AM-Gruppe eine radikale Intervention im Laufe der Studie. Eine zusätzliche Auswertung der Daten in einer Per-Protocol-(PP)- oder As-treated-(AT)-Analyse wäre daher in vielerlei Hinsicht interessant. Trotz dieser Einschränkungen könnten weitere Daten nach längerer Nachsorge noch zu wichtigen Erkenntnissen bezüglich Therapie beim lokal begrenzten PCa führen.



Studie vorgestellt von
Dr. Nicolai Hübner
Universitätsklinik für Urologie, Wien

Kidney Cancer

„Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial“; Motzer RJ et al., Lancet Oncol 2015; 16:1473-82

Beim lokal inoperablen oder metastasierten Nierenzellkarzinom (RCC) kommen primär zielgerichtete medikamentöse Therapien zum Einsatz. Das Gesamtüberleben (OS) hat sich dadurch erheblich verbessert.

Methode. Motzer et al. evaluierten in dieser randomisierten, multizentrischen Phase-II-Zulassungsstudie die Kombination Lenvatinib + Everolimus als Zweitlinientherapie. Insgesamt wurden 153 Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem RCC eingeschlossen, welche unter vorangegangener VEGF-Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Nach Randomisierung in drei Behandlungsarme erhielten die Patienten die Kombinationstherapie Lenvatinib (18mg) + Everolimus (5mg) oder eine Monotherapie mit Lenvatinib (24mg) bzw. Everolimus (10mg). Everolimus ist ein selektiver mTOR-Inhibitor. mTOR ist eine wichtige Serin/Threoninkinase, deren Aktivität in einer Anzahl von menschlichen Krebsarten hochreguliert ist. Lenvatinib hemmt selektiv die Kinaseaktivität verschiedener Rezeptoren u.a. VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT). Zusätzliche jüngste Daten deuten darauf hin, dass Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bedeutende synergistische Antitumor-Effekte erzeugt.

Ergebnisse. Patienten (n=51), welche eine Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Everolimus erhielten, zeigten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) von im Median 14,6 Monaten; im Vergleich zu 5,5 Monaten bei Everolimus-Monotherapie (n=50) bzw. 7,7 Monaten bei Lenvatinib-Monotherapie (n=52) (HR 0,40; 95 % CI 0,24-0,68; p=0,0005). Nebenwirkungen waren generell unter Lenvatinib + Everolimus höher als unter Everolimus oder Lenvatinib alleine. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) 3. Grades zählten unter Lenvatinib + Everolimus Durchfall, Müdigkeit und Hypertonie (20 bzw. jeweils 14 Prozent). Unter Everolimus waren die häufigsten TEAEs 3. Grades Anämie, Dyspnoe und Hypertriglyzeridämie (zwei bzw. jeweils acht Prozent).

Diskussion. Die Ergebnisse in Bezug auf PFS und Ansprechraten der Kombinationstherapie Lenvatinib + Everolimus in der Zweitlinientherapie sind bislang unerreicht. Aufgrund der signifikanten des PFS erfolgte im Mai 2016 die Marktzulassung in Europa (Europäische Kommission) und den USA (US Food and Drug Administration) für Lenvatinib + Everolimus für Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach Vorbehandlung mit einer antiangiogenetischen Therapie. Aufgrund der hohen Effektivität wird diese Kombination nun auch in der Erstlinie untersucht.



Studie vorgestellt von
Dr. Nathalie Garstka
Universitätsklinik für Urologie, Wien

Wie bereitet man eine hervorragende Journal Club Präsentation vor?

Journal Club Präsentationen bieten ein Forum, in dem Auszubildende über neue Entwicklungen in der Urologie auf dem Laufenden gehalten werden und sich ungezwungen an Diskussionen beteiligen können. Gute Präsentationstechniken und kritisches Denken sollten zu den Handwerkszeugen eines Arztes gehören. Im Folgenden finden Sie einen systematischen Zugang zur Vorbereitung einer Journal Club Präsentation, wobei die Schwerpunkte auf den Vortrag selbst und auf Empfehlungen für elektronische Quellen gelegt werden.

Von Dr. Julia Eschlböck und Dr. Julian Veser, Universitätsklinik für Urologie, Wien

1. Auswahl des Artikels

Basis einer guten Journal Club Präsentation ist die Auswahl eines interessanten Artikels. Online gibt es diverse Quellen, die es einem ermöglichen, relevante und aktuelle Studien zu finden und zwischen jenen mit dem höchsten wissenschaftlichen Wert zu unterscheiden. Artikel, die dieses Auswahlverfahren durchlaufen haben, werden anschließend von Ärzten anhand einer Skala nach ihrer klinischen Relevanz und Aktualität beurteilt. Mithilfe von Mentoren und Kollegen kann man die Beurteilungsskala als zwanglosen Leitfaden nützen, um sicher zu gehen, einen Artikel ausgewählt zu haben, der es verdient hat, präsentiert zu werden.

2. Präsentation des Artikels

- **Hintergrund der Studie:** dieser Abschnitt liefert dem Publikum die notwendige Information, um den Stellenwert des Artikels kritisch evaluieren zu können. Die Ziele sind a) die Gründe für und die klinische Relevanz der Studienfrage zu beschreiben und b) die präklinische und klinische Forschung, die zu der Studie geführt hat, hervorzuheben. Geben Sie einen Überblick über frühere Arbeiten der Autoren und über die im Abschnitt „Hintergrund“ verwiesenen Artikel. Zusätzlich kann es hilfreich sein, über die momentan als Standard geltende Therapie zu sprechen, an der Studienbehandlung gemessen wird.
- **Methoden und Ergebnisse der Studie:** Die Studienpopulation sollte genau beschrieben werden inklusive der Einschluss- und Ausschlusskriterien. Vor allem bei komplexen Studien kann es hilfreich sein, die Behandlungsarme anhand von Diagrammen darzustellen (z.B. PowerPoint). Die statistischen Methoden sollten erklärt werden, wenn nötig mit Hilfe eines Statistikers. Nützen Sie die Gelegenheit auch hier, die wichtigsten Ergebnisse verbal und grafisch hervorzuheben, und weisen Sie Ihr Publikum darauf hin, dass Sie später noch ausführlicher auf ihre Bedeutung eingehen werden.
- **Diskussion der Autoren:** Präsentieren Sie die Schlussfolgerungen der Autoren und deren Sicht auf die Studienergebnisse, einschließlich Erläuterungen widersprüchlicher und unerwarteter Ergebnisse. Prüfen Sie, ob die gezogenen Rückschlüsse auch von den präsentierten Daten unterstützt werden.

3. Artikelkritik

Dieser Teil Ihrer Präsentation wird den Erfolg des Journal Clubs definieren. Eine hilfreiche und weithin akzeptierte Herangehensweise an diese Analyse finden Sie unter <http://www.equator-network.org>. Die Website bietet Review-Leitlinien für eine Auswahl an Artikelarten und stellt eine umfassende Quelle dar, um die Studienkritik zu verbessern. Bei der Beurteilung der Aussagekraft einer Studie ist es wichtig, auf potenzielle Quellen-Bias zu achten, inklusive Angabe etwaiger Förderung, sowie möglicher Interessenskonflikte des Autors. Ebenfalls hilfreich ist, nach zugehörigen redaktionellen Kommentaren zu sehen, welche eine besondere Perspektive des Artikels liefern können und dabei helfen, kontroverse Punkte aufzuzeigen. Eine Diskussion über die Abwägung des Nutzens der Studien-Interventionen gegenüber der potenziellen Risiken und Kosten sollte eingeplant werden. Durch Nutzung des Konzepts der „Number needed to Treat“ (NNT) lässt sich der wahre Effekt der Studienintervention auf die klinische Praxis abschätzen. Zusätzlich kann durch Implementierung der Inzidenzraten klinisch signifikanter Toxizitäten und finanzieller Kosten in die NNT eine sehr fortgeschrittene Analyse der Wirkung der Studie auf die Praxis erstellt werden.

4. Ergebnisse und Auswirkungen

Wiederholen Sie die Take-Home-Message des Autors sowie Ihre eigene Interpretation der Studie. Formulieren Sie eine eigene Sichtweise, warum genau Sie das Paper als interessant oder wichtig betrachten. Nutzen Sie anschließend die Möglichkeit „über den Tellerrand zu schauen“. Können Sie sich vorstellen, dass diese Studienergebnisse die klinische Praxis verändern werden oder die Wissenschaft in diesem Feld zum Umdenken bringen? Wenn ja: wie? In Artikeln über eine bestimmte Therapie können nachfolgende Interpretationen einen Wechsel in Richtung First-Line-Therapie inkludieren, das Medikament in Kombinationsschemata oder für weitere Krankheitsstadien evaluiert werden oder die Entwicklung neuer Präparate einer gleichen Medikamentenklasse antreiben. Die Suche nach ähnlichen klinischen Trials auf der NIH-Website kann hilfreich sein, genauso wie die Konsultation eines Experten im jeweiligen Bereich.