



Subgruppeneffekte der Wirksamkeit und Sicherheit von organerhaltenden, adjuvanten und neoadjuvanten Therapien des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase

Systematische Übersichtsarbeit und Subgruppenanalyse

September 2014

Department für Evidenzbasierte Medizin
und Klinische Epidemiologie

AutorInnen

Dr. Peter Mahlkecht

Barbara Nußbaumer, Bakk., BSc, MSc

Mag.^a Isolde Sommer, PhD, MPH

Univ.-Prof. Dr. Gerald Gartlehner, MPH

Interne BegutachterInnen

Dr.ⁱⁿ Anna Glechner

Mag.^a Ursula Griebler, PhD, MPH

Dr.ⁱⁿ Angela Kaminski-Hartenthaler

Impressum

Donau-Universität Krems

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Dr.-Karl-Dorrek-Straße 30

3500 Krems

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Fragestellungen und Zielsetzungen.....	1
2	Methoden.....	4
2.1	Literatursuche	4
2.2	Einschlusskriterien.....	4
2.3	Selektion der Literatur.....	6
2.4	Datenextraktion	6
2.5	Beurteilung der methodischen Validität	6
2.6	Auswahl relevanter Endpunkte	7
2.7	Beurteilung der Qualität der Evidenz	9
2.8	Synthese der Evidenz.....	9
3	Resultate.....	10
3.1	Resultate der Literatursuche	10
3.2	Fragestellung 1	11
3.2.1	Beschreibung der inkludierten Studien.....	11
3.2.2	Ergebnisse.....	14
3.3	Fragestellung 2	42
3.3.1	Beschreibung der inkludierten Studien.....	42
3.3.2	Ergebnisse.....	47
3.4	Fragestellung 3	84
3.4.1	Beschreibung der inkludierten Studien.....	84
3.4.2	Ergebnisse.....	85
4	Diskussion.....	90
4.1	Fragestellung 1	90
4.2	Fragestellung 2	91
4.3	Fragestellung 3	93
5	Referenzen	96
6	Appendizes	100
6.1	Appendix A: Suchstrategie	100
6.2	Appendix B: Ausschlussgründe.....	105
6.2.1	Nicht zutreffender Publikationstyp (n=112).....	105
6.2.2	Nicht zutreffende Population (n=25)	109
6.2.3	Nicht zutreffende Intervention oder Kontrollintervention (n=95).....	110
6.2.4	Nicht zutreffendes Studiendesign (n=77).....	114
6.2.5	Nicht zutreffende Endpunkte (n=16).....	118
6.2.6	Beantwortet keine Fragestellung des Reviews (n=3)	119
6.2.7	Nur Abstract verfügbar (n=21)	119
6.2.8	Nicht zutreffende Sprache (n=58)	120
6.2.9	Nicht verfügbar (n=5)	122
6.2.10	Durch rezentere Arbeit ersetzt (n=9)	122
6.3	Appendix C: TNM-Tumorklassifikation nach UICC	124
6.4	Appendix D: WHO/ECOG Performance Status	124
6.5	Appendix E: Erhaltene Zyklen adjuvanter Chemotherapie	125
6.6	Appendix F: Unterschiede zwischen Cognetti et al. ²⁵ und Paz-Ares et al. ⁴⁰	125

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien	5
Tabelle 2: Definition und Interpretation des Biasrisikos	7
Tabelle 3: Auswahl und Reihung der Wichtigkeit der Endpunkte durch die AuftraggeberInnen; Reihung nach relativer Wichtigkeit	8
Tabelle 4: Für die Entscheidungsfindung kritische oder wichtige Endpunkte, aufgeschlüsselt nach Fragestellung	8
Tabelle 5: Beurteilung der Qualität der Evidenz	9
Tabelle 6: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	21
Tabelle 7: GRADE Tabelle zur Wirksamkeit von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie	25
Tabelle 8: Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen nach CTCAE ²¹	29
Tabelle 9: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Toxizität von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	32
Tabelle 10: GRADE Tabelle zur Toxizität (≥ Grad 3) von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	40
Tabelle 11: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	56
Tabelle 12: GRADE Tabelle zur Wirksamkeit von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	64
Tabelle 13: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Toxizität von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	75
Tabelle 14: GRADE Tabelle zur Toxizität (≥ Grad 3) von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	82
Tabelle 15: Zusammenfassung der Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	87
Tabelle 16: GRADE Tabelle zur Toxizität (≥ Grad 3) von TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie vs. radikale Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase	88
Tabelle 17: Bestimmungsfaktoren der Stärke der Empfehlung	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für Fragestellung 1.....	2
Abbildung 2: Analytisches Rahmenwerk für Fragestellung 2.....	2
Abbildung 3: Analytisches Rahmenwerk für Fragestellung 3.....	3
Abbildung 4: Darstellung der Durchsicht der Literatur	10
Abbildung 5: Darstellung des Biasrisikos des eingeschlossenen systematischen Reviews für KQ1	12
Abbildung 6: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs für KQ1	13
Abbildung 7: Gesamtmortalität Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + Zystektomie vs. alleinige Zystektomie (fixed effects model) ⁹	14
Abbildung 8: Gesamtmortalität Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + lokale Therapie (Zystektomie; Radiotherapie; Zystektomie plus Radiotherapie) vs. alleinige lokale Therapie (fixed effects model) ⁹	15
Abbildung 9: Progressions- bzw. Rezidivrisiko: Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + lokale Behandlung vs. alleinige lokale Behandlung (fixed effects model) ⁹	19
Abbildung 10: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen systematischen Reviews für KQ2....	45
Abbildung 11: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs für KQ2	46
Abbildung 12: Gesamtmortalität: Radikaler Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. alleinige radikale Zystektomie (random effects model) ²³	47
Abbildung 13: Progressions- bzw. Rezidivrisiko: Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. alleinige radikale Zystektomie (random effects model) ²³	51
Abbildung 14: Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen (Lymphknotenstatus pN): Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. alleinige radikale Zystektomie (random effects model) ²³	53
Abbildung 15: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen Beobachtungsstudie für KQ3	85

1 Einleitung

Das Urothelkarzinom macht in Europa, Nordamerika und Australien 92-99% der malignen Blasentumore aus.¹ 2010 betrug die Inzidenz in Deutschland 34,7 pro 100.000 Männer und 8,6 pro 100.000 Frauen (altersstandardisierte Rate).² Häufigstes Symptom ist die schmerzlose Blutung aus der Blase mit rötlicher oder brauner Verfärbung des Urins. Beim muskelinvasiven Urothelkarzinom der Blase ist die radikale Zystektomie das häufigste Therapieverfahren. Es gibt auch Therapiealternativen (u.a. transurethrale Resektion des Tumors (TUR), Radiotherapie, Radiochemotherapie, Chemotherapie oder Kombinationen aus diesen Behandlungen), wobei unklar ist, welche Subgruppen von PatientInnen von diesen Therapien am meisten profitieren.

Im Rahmen der derzeit laufenden Erstellung einer S3-Leitlinie zum Blasenzellkarzinom wurden drei Forschungsfragen zur externen Aufarbeitung der Evidenz an das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems ausgelagert.

Der vorliegende Bericht beschäftigt sich mit der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase.

1.1 Fragestellungen und Zielsetzungen

Unter Einbeziehung der AuftraggeberInnen wurden folgende Fragestellungen vor Durchführung der Literaturrecherchen definiert, die im Rahmen des Reports beantwortet werden sollen:

1. Gibt es Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase?
2. Gibt es Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Chemotherapie nach einer radikalen Zystektomie im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase?
3. Gibt es Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie im Vergleich zur radikalen Zystektomie mit oder ohne adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase?

Abbildungen 1-3 stellen die Fragestellungen grafisch dar.

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für Fragestellung 1

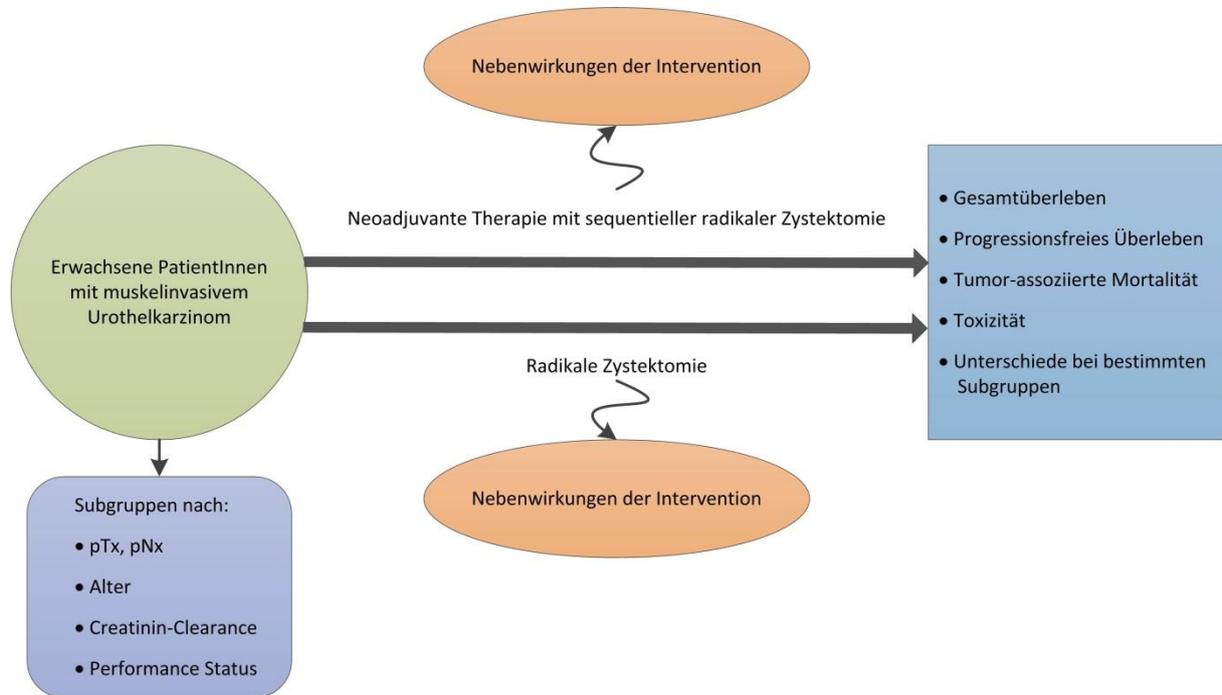


Abbildung 2: Analytisches Rahmenwerk für Fragestellung 2

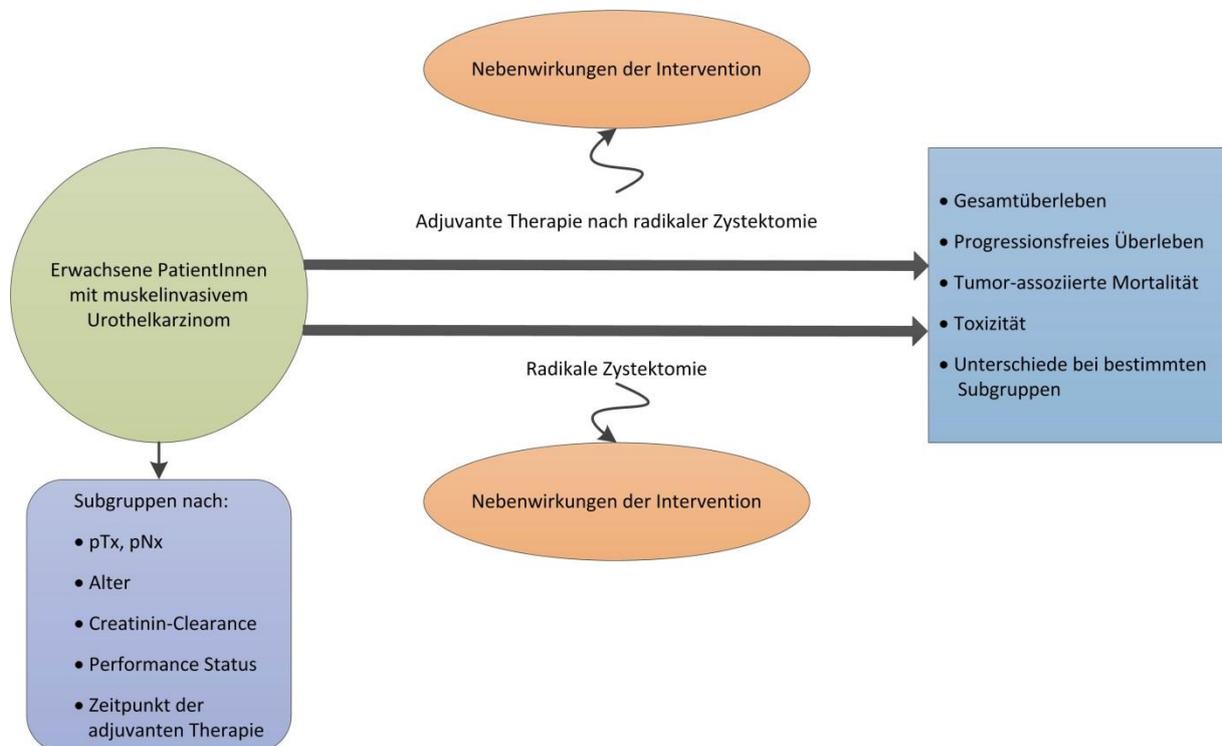
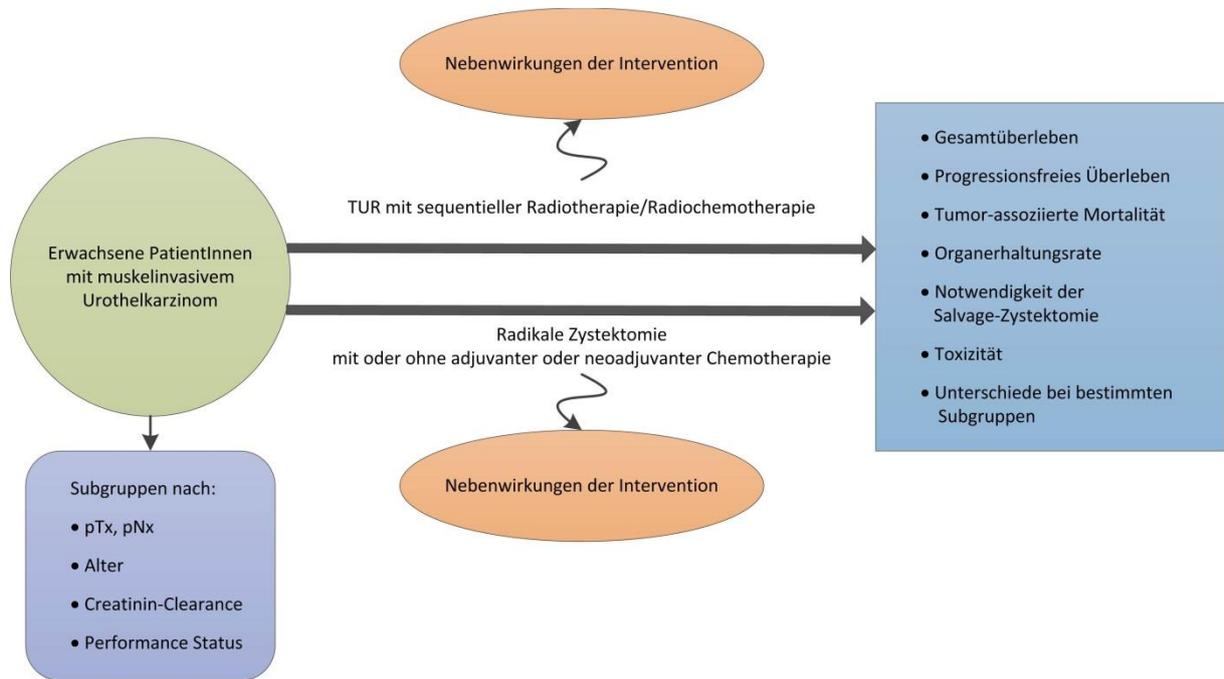


Abbildung 3: Analytisches Rahmenwerk für Fragestellung 3



2 Methoden

2.1 Literatursuche

Für die Identifikation relevanter Literatur zur Beantwortung der Fragestellung wurden folgende elektronische Literaturdatenbanken durchsucht: PubMed, EMBASE, die Cochrane Library, Evidence Based Medicine with Reviews, Web of Knowledge, IPA (International Pharmaceutical Abstracts). Die Suche wurde mit Hilfe einer Kombination aus relevanten Schlüsselwörtern (Keywords) und, wenn anwendbar, mit MeSH (Medical Subject Headings)-Begriffen durchgeführt. Dabei wurden jeweils Schlüsselwörter oder MeSH-Begriffe zur Therapie sowie zu möglichen Endpunkten kombiniert. Die Suche wurde auf kontrollierte Humanstudien im Suchzeitraum 1990 bis Dezember 2013 limitiert. Es wurde nach Studien in englischer, deutscher und italienischer Sprache gesucht. Die Suchstrategie umfasste alle drei Fragestellungen und ist in Appendix A: Suchstrategie dargestellt.

Die systematische Suche in Datenbanken wurde mit einer umfassenden Handsuche in Referenzlisten von Übersichtsartikeln und eingeschlossenen Studien ergänzt.

Alle identifizierten Literaturstellen wurden in eine elektronische Datenbank importiert (EndNote X.6.0.1) und mit diesem Programm verwaltet.

2.2 Einschlusskriterien

Für die Auswahl der Studien entwickelte das Forschungsteam in Zusammenarbeit mit den AuftraggeberInnen á priori definierte Einschlusskriterien. Zusätzlich zu den in Tabelle 1 zusammengefassten Einschlusskriterien wurden folgende Studiendesigns bei der Auswahl berücksichtigt:

- Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Nicht-randomisierte kontrollierte Studien
- Systematische Reviews und Meta-Analysen von RCTs oder prospektiven kontrollierten Studien
- Prospektive kontrollierte Beobachtungsstudien
- Retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudien (n≥100) [nur für Nebenwirkungen]

Es wurden Studien mit ambulantem und/oder stationärem Setting inkludiert.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Fragestellung	Population	Intervention	Kontrollintervention	Endpunkte	Timing
1	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0), die einer radikalen Zystektomie unterzogen werden	Neoadjuvante Therapie mit sequentieller radikaler Zystektomie	Radikale Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumor-assoziierte Mortalität • Toxizität • Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmten Subgruppen nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pTx, pNx ○ Alter ○ Creatinin-Clearance ○ Performance Status (Karnofsky, ECOG, NYHA etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvante Therapie innerhalb von 3 Monaten (90 Tagen) vor Zystektomie • keine zeitlichen Einschränkungen bei Endpunkten
2	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom; pTx, pN1/2, M=0 oder pT3a-pT4a pN0, M=0 oder pT3a-pT4a pN1/2, M=0), die einer radikalen Zystektomie unterzogen werden	Adjuvante Therapie nach radikaler Zystektomie (adjuvante Therapie sofort nach Zystektomie oder im Rezidiv)	Radikale Zystektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumor-assoziierte Mortalität • Toxizität • Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmten Subgruppen nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pTx, pNx ○ Alter ○ Creatinin-Clearance ○ Performance Status (Karnofsky, ECOG, NYHA etc.) ○ Zeitpunkt der adjuvanten Therapie (sofort nach Zystektomie oder im Rezidiv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie innerhalb von 3 Monaten (90 Tagen) nach Zystektomie • keine zeitlichen Einschränkungen bei Endpunkten
3	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0)	TUR mit sequentieller Radiotherapie / Radiochemotherapie	Radikale Zystektomie mit oder ohne neo-adjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumor-assoziierte Mortalität • Organerhaltungsrate • Notwendigkeit der Salvage-Zystektomie • Toxizität • Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmten Subgruppen nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ pTx, pNx ○ Alter ○ Creatinin-Clearance ○ Performance Status (Karnofsky, ECOG, NYHA etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • keine zeitlichen Einschränkungen bei Interventionen und Endpunkten

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Performance Status (0-5); NYHA = New York Heart Association, Klassifikation zur Stadieneinteilung (I-IV) der Herzinsuffizienz; Karnofsky = Karnofsky-Index bzw. Karnofsky performance status scale (100%-0%); pTx, pNx, T, N, M = Tumorstadien-Einteilung nach TNM-Staging (p = pathologische Klassifikation); TUR = Transurethrale Resektion

2.3 Selektion der Literatur

Die Literaturselektion erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Schritten (Erst- und Zweitselektion) und wurde jeweils durch zwei ProjektmitarbeiterInnen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei der Erstselektion wurden alle Abstracts (bzw. die Titel, wenn kein Abstract vorhanden war) auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Wenn sich beide BegutachterInnen einig waren, dass die Studie nicht den Auswahlkriterien entsprach, wurde sie ausgeschlossen. Bei Unsicherheiten über den Ein- oder Ausschluss eines Abstracts wurde der Abstract eingeschlossen und der Zweitselektion zugeführt.

Von den eingeschlossenen Abstracts wurden die Volltexte erworben, die als Basis für die Zweitselektion dienten. Publikationen wurden in diesem Schritt nur dann ausgeschlossen, wenn zwei BegutachterInnen der Meinung waren, dass sie nicht den zuvor definierten Einschlusskriterien entsprachen. Bei Uneinigkeiten wurde zur Entscheidungsfindung eine dritte Person herangezogen. Ausschlussgründe auf Volltextebene wurden in der Literaturdatenbank dokumentiert und werden in Appendix B: Ausschlussgründe präsentiert.

2.4 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte anhand eines standardisierten Formulars, das in einer Pilotphase getestet und überarbeitet wurde. Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer weiteren Person kontrolliert. Unterschiedliche Beurteilungen und Diskrepanzen bei der Datenextraktion wurden mittels Diskussion und Konsens zwischen den zwei BegutachterInnen der Studie oder über die Beiziehung einer dritten, unabhängigen Person gelöst.

Für jede inkludierte Studie galt es folgende Charakteristika und Inhalte der Studien zu extrahieren: Beurteilung des Biasrisikos, detaillierte Informationen zur Studie (AutorIn, Jahr, Studiendesign, Finanzierung, Land), Population, Setting, Interventionen, Dauer der Studie bzw. Beobachtungszeitraum und Stichprobengröße sowie Endpunkte.

2.5 Beurteilung der methodischen Validität

Analog zur Vorgehensweise bei der Datenextraktion lagen auch für die Beurteilung des Biasrisikos der inkludierten Studien standardisierte Beurteilungsformulare vor. Das Instrument zur Beurteilung

von RCTs (randomisierten kontrollierten Studien) basiert auf dem Cochrane Risk of Bias Tool.³ Die Beurteilung von nicht-randomisierten Studien orientiert sich an einer Arbeit von Deeks et al.⁴

Die Beurteilung der einzelnen Kriterien wurde von zwei BegutachterInnen unabhängig voneinander durchgeführt und resultierte in einer zusammenfassenden Bewertung des Biasrisikos jeder Studie in den Kategorien *niedriges, unklares und hohes Biasrisiko*³ (Tabelle 2). Unstimmigkeiten in der Beurteilung lösten die BegutachterInnen via Diskussion und Konsens. Diese Bewertung bezieht sich auf das generelle Biasrisiko der Studie und nicht auf den Endpunkt; das Biasrisiko in Bezug auf die einzelnen Endpunkte wurde aber beim Erstellen der GRADE-Tabellen berücksichtigt (siehe Kapitel „Beurteilung der Qualität der Evidenz“).

Tabelle 2: Definition und Interpretation des Biasrisikos

Biasrisiko	Voraussetzung	Interpretation
Geringes Biasrisiko	Alle elementaren Komponenten zeigen ein geringes Biasrisiko	Es ist unwahrscheinlich , dass Bias das Ergebnis der Studie wesentlich verzerrt.
Unklares Biasrisiko	Das Biasrisiko ist für eine oder mehrere Komponenten unklar.	Es ist unklar , inwieweit Bias die Ergebnisse der Studie verzerren könnte. Bias ist möglich und könnte die Korrektheit der Resultate in Frage stellen.
Hohes Biasrisiko	Das Biasrisiko ist für eine oder mehrere Komponenten hoch.	Es ist sehr wahrscheinlich , dass Bias das Ergebnis der Studie wesentlich verzerrt. Das Vertrauen in die Korrektheit der Resultate ist sehr gering.

2.6 Auswahl relevanter Endpunkte

Bei der Auswahl relevanter Endpunkte folgten wir dem Schema der GRADE Working Group.⁵ In einem iterativen Prozess wurden gemeinsam mit den AuftraggeberInnen (stellvertretend durch drei Mitglieder der Leitlinien-Arbeitsgruppe) Endpunkte ausgewählt, die sowohl für die PatientInnen als auch für die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag wesentlich sind. Die Auswahl und Reihung der Wichtigkeit der Endpunkte durch die AuftraggeberInnen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Auswahl und Reihung der Wichtigkeit der Endpunkte durch die AuftraggeberInnen; Reihung nach relativer Wichtigkeit

Endpunkt	Relative Wichtigkeit (Durchschnitt)
Gesamtüberleben	8,67
Progressionsfreies Überleben	7,00
Tumor-assoziierte Mortalität	7,00
Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmten Subgruppen	6,33
Organerhaltungsrate (nur für Fragestellung 3)	6,33
Notwendigkeit der Salvage-Zystektomie (nur für Fragestellung 3)	6,00
Toxizität	5,00
Lebensqualität	3,67

Priorisierungsskala von 1 (geringste Bedeutung) bis 9 (extrem wichtig); 1-3 = geringe Bedeutung für Entscheidung, 4-6 = klinisch wichtig, aber für Entscheidung nicht ausschlaggebend, 7-9 = kritisch für Entscheidung.

Im weiteren Verlauf des systematischen Reviews wurden nur mehr jene Endpunkte berücksichtigt, welche als kritisch oder wichtig für die Entscheidungsfindung gereiht wurden.⁵ (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Für die Entscheidungsfindung kritische oder wichtige Endpunkte, aufgeschlüsselt nach Fragestellung

Endpunkt	Fragestellung 1	Fragestellung 2	Fragestellung 3
Gesamtüberleben	X	X	X
Progressionsfreies Überleben	X	X	X
Tumor-assoziierte Mortalität	X	X	X
Toxizität	X	X	X
Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmten Subgruppen	X	X	X
Subgruppen nach pTx, pNx	X	X	X
Subgruppen nach Alter	X	X	X
Subgruppen nach Creatinin-Clearance	X	X	X
Subgruppen nach Performance Status (Karnofsky, ECOG, NYHA etc.)	X	X	X
Subgruppen nach Zeitpunkt der adjuvanten Therapie (sofort nach Zystektomie oder im Rezidiv)		X	
Organerhaltungsrate			X
Notwendigkeit der Salvage-Zystektomie			X

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Performance Status (0-5); NYHA = New York Heart Association, Klassifikation zur Stadieneinteilung (I-IV) der Herzinsuffizienz; Karnofsky = Karnofsky-Index bzw. Karnofsky performance status scale (100%-0%); pTx, pNx, T, N, M = Tumorstadien-Einteilung nach TNM-Staging (p = pathologische Klassifikation).

2.7 Beurteilung der Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der gesamten Evidenz basiert auf dem Ansatz der GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group.^{6,7} Die Qualität der Evidenz wurde getrennt für wesentliche mit den AuftraggeberInnen abgestimmte Endpunkte bewertet. Folgende Bereiche wurden für die Bewertung der Qualität der Evidenz berücksichtigt: Studiendesign, Biasrisiko, Indirektheit, Inkonsistenz, Impräzision, Publikationsbias.⁷

Die gesammelte Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte in vier Kategorien⁸ und wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Beurteilung der Qualität der Evidenz

Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrige Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrige Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Die vorhandene Evidenz wurde nach GRADE zusammengefasst und als Summary of Findings Tabellen dargestellt.

2.8 Synthese der Evidenz

Die vorhandene Evidenz wurde deskriptiv zusammengefasst. In der Darstellung werden neben Informationen zu Studiengröße, Studiendauer und Biasrisiko, auch Effektmaße, die Konsistenz der Resultate der verschiedenen Studien und Faktoren, die die externe Validität einschränken können, erläutert. Wenn mehrere Studien unterschiedlicher Qualität vorlagen, wurde der Fokus auf die Studie mit der höchsten Aussagekraft gelegt und diese genauer beschrieben.

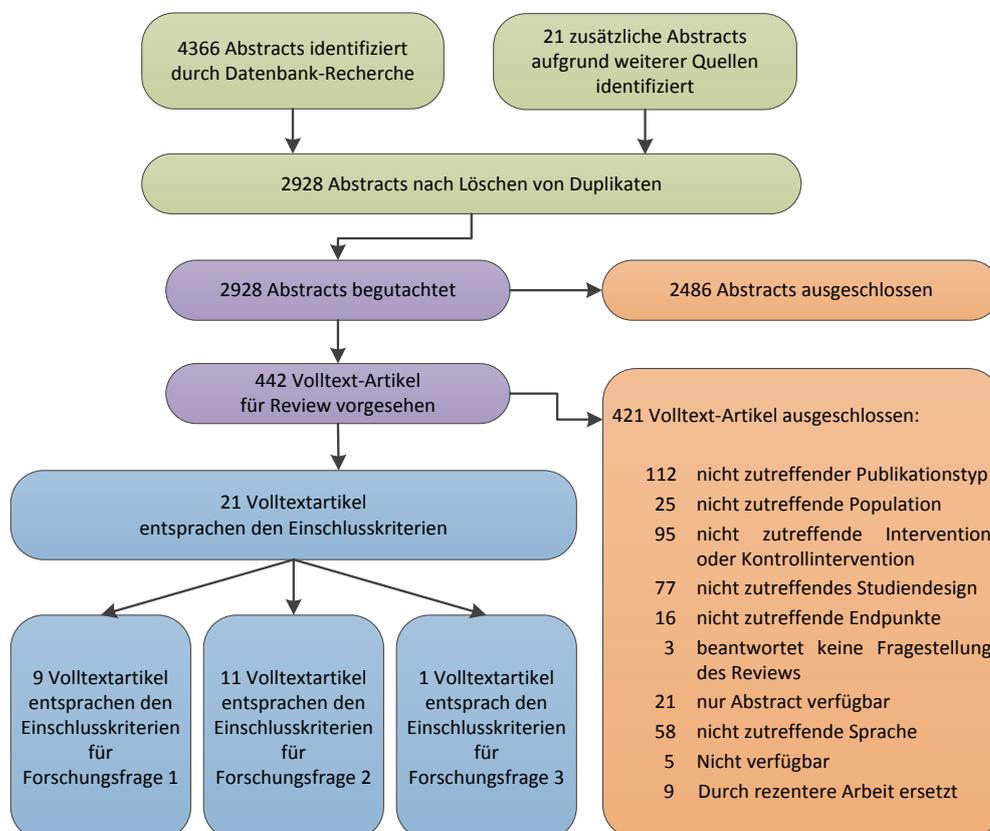
3 Resultate

Im folgenden Kapitel fassen wir die vorhandene Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), nicht-randomisierten kontrollierten Interventionsstudien, systematischen Reviews und Meta-Analysen, prospektiven kontrollierten Studien und retrospektiven kontrollierten Beobachtungsstudien (nur für Nebenwirkungen) zusammen. Wir stellen die Evidenz geordnet nach Fragestellungen dar. Innerhalb dieser Unterkapitel behandeln wir die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien. Am Ende der jeweiligen Unterkapitel wird die Qualität der Evidenz in Bezug auf die wesentlichsten Endpunkte in Form von GRADE Tabellen dargestellt.

3.1 Resultate der Literatursuche

Insgesamt identifizierten unsere Literatursuchen 2928 relevante Abstracts. Von diesen wurden 443 als Volltexte eingeschlossen und einer genaueren Begutachtung unterzogen. 26 Studien entsprachen den a priori definierten Einschlusskriterien Abbildung 4 stellt den Verlauf der Literaturdurchsicht grafisch dar. Die Gründe für den Ausschluss von Studien auf Volltextebene und deren Auflistung sind in Appendix B: Ausschlussgründe dargestellt.

Abbildung 4: Darstellung der Durchsicht der Literatur



3.2 Fragestellung 1

Gibt es Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase?

3.2.1 Beschreibung der inkludierten Studien

Für Fragestellung 1 wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analysen von elf RCTs eingeschlossen.⁹ Sechs dieser elf RCTs wurden auch im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert und in Form von acht Publikationen¹⁰⁻¹⁷ eingeschlossen, da zu zwei RCTs zusätzliche Publikationen identifiziert werden konnten: ein Langzeit-Follow-Up¹⁰ der MRC/EORTC (Memorial Cancer Center/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 1999 Studie¹¹ und eine zusätzliche Publikation¹² der Studie von Malmström et al. 1996.¹³ Die anderen fünf RCTs, die in der systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden, waren entweder nur als Abstract verfügbar oder entsprachen nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit, da sie andere lokale Therapien als die Zystektomie untersuchten. Neben dem systematischen Review wurden daher sechs RCTs (acht Publikationen) in ihrer Qualität bewertet. Insgesamt präsentieren die eingeschlossenen Studien (elf RCTs) Daten von 3005 PatientInnen.

Im systematischen Review wurden als lokale Therapie nicht nur Zystektomie, sondern auch Radiotherapie und eine Kombination aus Zystektomie und Radiotherapie untersucht. Da die Fragestellung der vorliegenden Forschungsarbeit auf Zystektomie fokussiert, werden, wenn möglich, nur Ergebnisse aus diesem systematischen Review entnommen, die explizit Zystektomie als lokale Therapie untersuchten. Eine detaillierte Beschreibung des systematischen Reviews wird am Beginn des nächsten Kapitels präsentiert.

Die systematische Übersichtsarbeit⁹ und eine Primärstudie gaben an, durch nationale Fördergelder gesponsert worden zu sein.¹² Eine Studie machte keine Angaben zur Finanzierung.^{10,11} Das Biasrisiko aller eingeschlossenen Studien wurde als unklar eingestuft (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6).

Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika und Studienergebnisse erfolgt in Tabelle 6.

In den folgenden Abschnitten stellen wir die Evidenz dar, geordnet nach Endpunkten, deren Auswahl und Reihung der Wichtigkeit durch die AuftraggeberInnen erfolgte (siehe Tabelle 3). Die ausgewählten Endpunkte beziehen sich auf die Wirksamkeit und Toxizität neoadjuvanter Chemotherapien. Subgruppenspezifische Ergebnisse, sofern in den eingeschlossenen Studien berichtet, beziehen sich auf Tumorausdehnung, Lymphknotenstatus, Alter, Nierenfunktion und Performance Status.

Für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ werden in weiterer Folge die Begriffe „Gesamt mortalität“ und „Progressions- bzw. Rezidivrisiko“ verwendet, da in allen

Studien das Risiko zu versterben oder eine Progression bzw. ein Rezidiv des Tumors zu erleiden, erfasst wurde.

Zur allgemeinen Wirksamkeit in Bezug auf die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Progressions- bzw. Rezidivrisiko“ liegen gepoolte Ergebnisse aus Meta-Analysen vor. Zu subgruppenspezifischen Unterschieden liegen Ergebnisse aus Interaktionstests vor. Die Ergebnisse zu Tumor-assoziiertes Mortalität und Toxizität werden deskriptiv abgehandelt, da meist nur Ergebnisse aus einer Studie zu einem Endpunkt vorlagen oder eine quantitative Zusammenfassung der Daten aufgrund unterschiedlicher Ergebnisdarstellung in den Einzelstudien nicht möglich war.

Abbildung 5: Darstellung des Biasrisikos des eingeschlossenen systematischen Reviews für KQ1

	Basiert der systematische Review auf einer klar definierten Forschungsfrage (PICO)?	Basieren die Ein- und Ausschlusskriterien auf klar definierten und geeigneten Kriterien?	War die Literatursuche systematisch und ausreichend umfangreich?	Wurden die Studien von mindestens zwei unabhängigen ReviewerInnen bezüglich Ein-/Ausschluss bewertet?	Wurden die Studien von mindestens zwei unabhängigen ReviewerInnen bezüglich Qualität bewertet?	Wurde die Qualität der eingeschlossenen Studien in der Evidenzsynthese berücksichtigt?	Wurde auf einen möglichen Publikationbias hin überprüft?	Wurde Heterogenität zwischen den Studien statistisch untersucht?	Falls Heterogenität gefunden wurde, wurden mögliche Gründe adäquat untersucht?	Wenn Ergebnisse gepoolt wurden, war dies methodisch berechtigt?	Wurden die richtigen statistischen Methoden angewandt?	Wurden Unterschiede zwischen Subgruppen adäquat untersucht?	Risk of Bias - GESAMTBEWERTUNG
ABCMA Collaboration, 2004	+	+	+	+	?	?	+	+	keine Het.	+	+	+	?

Legende: Biasrisiko ist  = niedrig;  = unklar;  = hoch; keine Het. = keine Heterogenität; ABCMA Collaboration = Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration

Abbildung 6: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs für KQ1

	Wurde die Randomisierung berichtet?	War die Randomisierung adäquat?	War das Allocation Concealment adäquat?	Waren die Baseline Charakteristika der Studienarme ähnlich?	Wurden die Gruppen gleichermaßen behandelt?	Wurden die Endpunkt-Auswerter verblindet?	War die gesamte Ausfallrate $\geq 20\%$?	War die differenzielle Ausfallrate $\geq 15\%$?	Wurde eine ITT-Analyse durchgeführt?	War die Methodik für mögliche Drop-Outs adäquat?	Waren die Maße für die Endpunkte gleichwertig, valide und zuverlässig?	Wurden Unterschiede zwischen Subgruppen adäquat untersucht?	Risk of Bias - GESAMTBEWERTUNG
Griffiths, 2011	+	+	?	+	-	?	+	+	+	NA	+	+	?
Grossman, 2003	+	+	?	+	-	?	+	+	?	NA	+	+	?
Int.Coll.of Trial., 1999	+	+	?	+	-	?	+	+	+	NA	+	+	?
Malmström, 1996	+	?	?	+	-	?	+	+	?	NA	+	+	?
Martinez-Pineiro, 1995	+	+	?	+	-	?	+	+	?	NA	+	+	?
Rintala, 1992	+	?	?	+	-	?	+	+	?	NA	+	+	?
Sengelov, 2002	+	?	?	?	-	?	+	+	+	NA	+	+	?
Sherif, 2002	+	+	+	?	-	?	+	+	?	NA	+	+	?

Legende: Biasrisiko ist = niedrig; = unklar; = hoch; NA = nicht anwendbar; Int.Coll.of.Trial. = International Collaboration of Trialists

3.2.2 Ergebnisse

Nachfolgend wird bei jedem Endpunkt zuerst auf die allgemeine Wirksamkeit und in weiterer Folge auf subgruppenspezifische Unterschiede eingegangen.

3.2.2.1 Gesamtmortalität allgemein

In der systematischen Übersichtsarbeit wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, die Daten aus sechs RCTs^{11,14-16,18,19} zur Wirksamkeit neoadjuvanter Kombinations-Chemotherapie und Zystektomie im Vergleich zu alleiniger Zystektomie in Bezug auf die Gesamtmortalität poolte (siehe Abbildung 7). Bei zwei von diesen sechs RCTs wurden allerdings jene PatientInnen, die eine andere lokale Therapie (Radiotherapie oder Radiotherapie plus Zystektomie) erhielten, nicht miteingerechnet.^{11,14} Eine weitere Meta-Analyse dieses systematischen Reviews untersuchte sieben RCTs (die sechs vorhin genannten RCTs plus eine weitere¹³) zur Wirksamkeit neoadjuvanter Kombinations-Chemotherapie; hierbei wurden alle PatientInnen der Studien mit verschiedenen lokalen Therapien eingeschlossen (siehe Abbildung 8). Alle sieben Studien untersuchten Platin-basierte Chemotherapien als neoadjuvante Kombinationstherapien mit Doxorubizin/Epirubizin und/oder Methotrexat und/oder Vinblastin. Cisplatin Dosierungen reichten von 70mg/m² pro Zyklus (vier Zyklen) bis zu 100mg/m² pro Zyklus (drei Zyklen) in einem dreiwöchigen Intervall. Obwohl zur MRC/EORTC Studie aktuellere Daten aus der Studie Griffith et al.¹⁰ vorlagen, wurde davon abgesehen, diese in der Meta-Analyse auszutauschen, da im Systematischen Review individuelle PatientInnendaten zur Analyse herangezogen wurden und es Abweichungen in der PatientInnenanzahl zwischen der Langzeit-Follow-Up Studie und dem systematischen Review gab. Eine Kombination dieser unterschiedlichen Daten in einer Meta-Analyse wäre nicht sinnvoll gewesen. Die Ergebnisse des Langzeit-Follow-Ups werden aber qualitativ einbezogen.

Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Gesamtmortalität⁹.

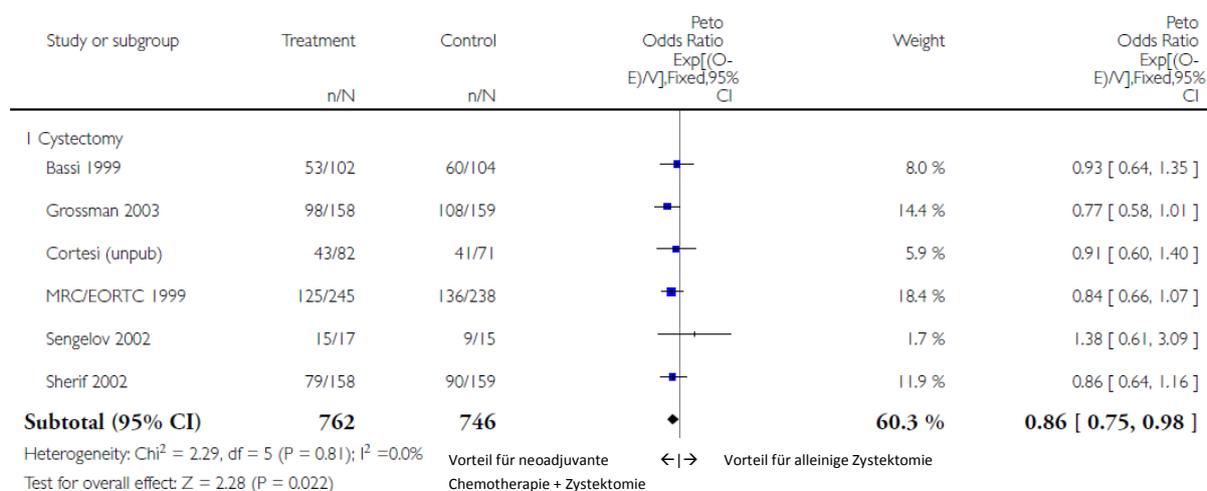


Abbildung 7: Gesamtmortalität Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + Zystektomie vs. alleinige Zystektomie (fixed effects model)⁹

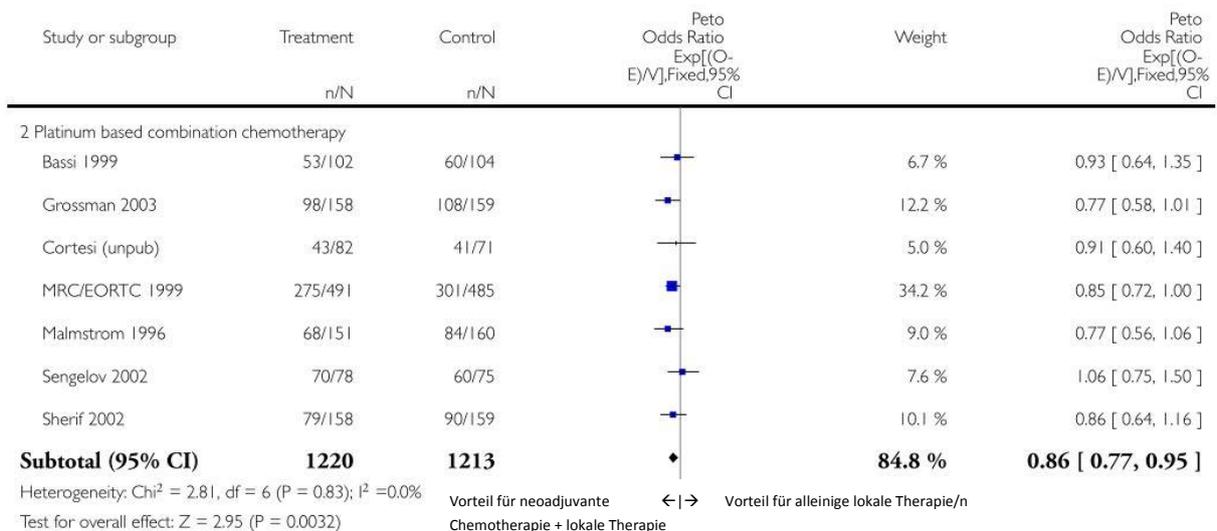


Abbildung 8: Gesamtmortalität Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + lokale Therapie (Zystektomie; Radiotherapie; Zystektomie plus Radiotherapie) vs. alleinige lokale Therapie (fixed effects model)⁹

Der gepoolte Effekt über alle neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapien hinweg zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für PatientInnen, die neoadjuvante Kombinations-Chemotherapien erhielten. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig davon, ob nur PatientInnen, die als lokale Therapie alleinige Zystektomie erhalten hatten, analysiert wurden (siehe Abbildung 7) oder ob PatientInnen mit unterschiedlichen lokalen Therapien eingeschlossen wurden (siehe Abbildung 8): die Hazard Ratio (HR) war jeweils 0,86. Lediglich die 95% Konfidenzintervalle (KI) wichen minimal voneinander ab (0,75-0,98 vs. 0,77-0,95). Dies bedeutet für PatientInnen in der Chemotherapiegruppe eine relative Reduktion des Risikos zu versterben von 14%, bei einem medianen Follow-up für überlebende PatientInnen von 6,4 Jahren. Die Langzeit-Follow-Up Studie von Griffith et al. steht im Einklang zu diesem Ergebnis und zeigt, dass nach zehn Jahren 126 der 212 PatientInnen, die alleinige Zystektomie erhielten, verstarben (59,4%) und 107 von 216 PatientInnen, die zusätzlich neoadjuvante Chemotherapie erhielten (49,5%) ($p=0,04$ selbst berechnet).¹⁰ Während bei Kombinations-Chemotherapien ein Vorteil für PatientInnen in der Chemotherapiegruppe erkennbar war, konnte Martinez-Pineiro et al. 1995 (eine Primärstudie aus dem systematischen Review), der die Wirksamkeit von Cisplatin-basierter Monotherapie als neoadjuvantes Regime untersuchte, einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht zeigen (HR 1,02; 95%KI 0,66-1,57).⁹

Zur Berechnung der Number Needed to Treat (NNT) wurden die Daten aus der in Abbildung 7 dargestellten Meta-Analyse herangezogen sowie eine Follow-Up Zeit von 6,4 Jahren (mediane Follow-Up Zeit aller im systematischen Review eingeschlossenen Studien) zugrunde gelegt. Das angenommene Kontrollrisiko (ACR, assumed control risk) wurde aus der Häufigkeit an Todesfällen in den Kontrollgruppen in Relation zur PatientInnenanzahl der Kontrollgruppen ermittelt (ACR=0,58; das bedeutet, dass 58% der PatientInnen ohne neoadjuvante Chemotherapie im Follow-up Zeitraum verstarben). Bei einem angenommenen Kontrollrisiko von 0,58 (58% der PatientInnen ohne neoadjuvante Kombinations-Chemotherapien versterben im Untersuchungszeitraum von 6,4 Jahren) beträgt die errechnete NNT 13. Dies bedeutet, dass 13 PatientInnen mit einer neoadjuvanten

Kombinations-Chemotherapie behandelt werden müssen, damit ein/e PatientIn bezüglich Gesamtmortalität davon profitiert.

Die Stärke der Evidenz, dass durch neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie Verbesserungen in Bezug auf die Gesamtmortalität erzielt werden können ist moderat. Die Stärke der Evidenz, dass durch neoadjuvante Monotherapie kein Unterschied in der Gesamtmortalität erreicht werden kann, ist niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.2 Gesamtmortalität nach Subgruppen

Subgruppenanalysen hinsichtlich Gesamtmortalität wurden als Teil des Systematischen Reviews⁹ durchgeführt. Beim systematischen Review wurden dabei auch PatientInnen eingeschlossen, die Radiotherapie erhielten. Ein Einfluss der lokalen Behandlung (Radiotherapie, Zystektomie, Zystektomie plus Radiotherapie) auf die Wirkung der Chemotherapie wurde aber nicht gefunden (p-Wert für Interaktion 0,656). Die Subgruppenanalysen wurden nur für Studien mit Kombinations-Chemotherapie gemacht.⁹

Die Einteilung maligner Tumoren erfolgt nach der UICC (Union Internationale contre le cancer), der sogenannten „TNM-Klassifikation“ (Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren) für Blasenkarzinome (siehe Appendix C: TNM-Tumorklassifikation nach UICC). Des Weiteren gab es auch Subgruppenanalysen, die nach dem WHO/ECOG (World Health Organization/Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status klassifizierten (siehe UICC= Union Internationale Contre le Cancer

Appendix D: WHO/ECOG Performance Status). Der Performance Status beschreibt den physischen Zustand von KrebspatientInnen und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens.

3.2.2.3 Gesamtmortalität nach Subgruppen: Lymphknotenstatus (pN)

Bei der Auswertung des Systematischen Reviews konnte ein differenzieller Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen nach Lymphknotenstatus (N0, N1/N2) nicht gezeigt werden (p=0,777).⁹

Auch ein RCT, in dem neoadjuvante Monotherapie mit Cisplatin untersucht wurde, konnte einen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Monotherapie bei Subgruppen nach Lymphknotenstatus (N0, N1, N2, N3, N4) nicht zeigen [n.s.; p-Wert nicht berichtet und aufgrund fehlender Zahlenangaben nicht selbst berechenbar].¹⁷

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Lymphknotenstatus in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig. Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt

der neoadjuvanten Mono-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Lymphknotenstatus in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.4 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Tumorausdehnung (pT)**

Die Auswertung des Systematischen Reviews konnte einen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach T-Kategorie (T1-2, T3, T4) nicht zeigen ($p=0,850$).⁹

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Tumorausdehnung in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.5 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Alter**

Die Auswertung des Systematischen Reviews konnte einen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Alter (<55, 55-65, ≥65 Jahre) nicht zeigen ($p=0,456$).⁹

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Alter in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.6 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Nierenfunktion**

Die Auswertung des Systematischen Reviews konnte einen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach renaler Funktion (≤59, 60 bis 69 >69 mL/min glomeruläre Filtrationsrate [GFR]) nicht zeigen ($p=0,168$).⁹

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Nierenfunktion in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.7 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Performance Status**

Die Auswertung des Systematischen Reviews konnte einen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Performance Status (0, 1, 2 bis 3) nicht zeigen ($p=0,470$).⁹

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Performance Status in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.8 Gesamtmortalität nach Subgruppen: weitere Subgruppen

Die Auswertung des Systematischen Reviews konnte einen differenziellen Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Geschlecht oder histologischem Grading (G1/G2, G3/G4) nicht zeigen ($p=0,606$; $p=0,283$).⁹

Es konnte jedoch ein differenzieller Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Tumorgrößen (<2,5, 2,5 bis 5,0, >5,0cm) gezeigt werden ($p=0,021$).⁹ Dies könnte darauf hinweisen, dass der Effekt der neoadjuvanten Kombinationstherapie mit der Größe des Tumors zunimmt.

3.2.2.9 Progressions- bzw. Rezidivrisiko

Zu diesem Endpunkt wurde in der systematischen Übersichtsarbeit eine Meta-Analyse gerechnet,⁹ die Daten aus acht RCTs einschloss.^{10,13-16,18-20} Im Gegensatz zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurden in der Meta-Analyse zum Progressions- bzw. Rezidivrisiko alle lokalen Behandlungen (Zystektomie, Radiotherapie oder Radiotherapie + Zystektomie) gemeinsam betrachtet. Fünf RCTs untersuchten neoadjuvante Kombinationstherapien plus Zystektomie im Vergleich zu alleiniger Zystektomie.^{15,16,18-20} und drei RCTs untersuchten neoadjuvante Kombinationstherapien plus lokale Behandlungen (Zystektomie, Radiotherapie oder Radiotherapie + Zystektomie) im Vergleich zu lokalen Behandlungen alleine.^{10,13,14} Sieben dieser Studien untersuchten Platin-basierte Kombinationstherapien mit Doxorubizin/Epirubizin und/oder Methotrexat und/oder Vinblastin.^{10,13-16,18,19} Cisplatin Dosierungen reichten von 70mg/m² pro Zyklus (zwei bis vier Zyklen) bis zu 100mg/m² pro Zyklus (drei Zyklen) in einem dreiwöchigen Intervall. Eine Studie untersuchte Carboplatin in Kombination mit Methotrexat und Vinblastin.²⁰ Die Carboplatin Dosis pro Zyklus war 300mg/m² und wurde in zwei Zyklen alle vier Wochen verabreicht. Auch bei diesem Endpunkt wurden die Daten der MRC/EORTC Studie (1999) nicht durch jene des aktuelleren RCTs¹⁰ ersetzt, da eine Kombination dieser unterschiedlichen Daten (Abweichungen in der PatientInnenanzahl) in einer Meta-Analyse nicht sinnvoll gewesen wäre.

Abbildung 9 zeigt die Ergebnisse der Meta-Analyse zu Progressions- bzw. Rezidivrisiko.⁹

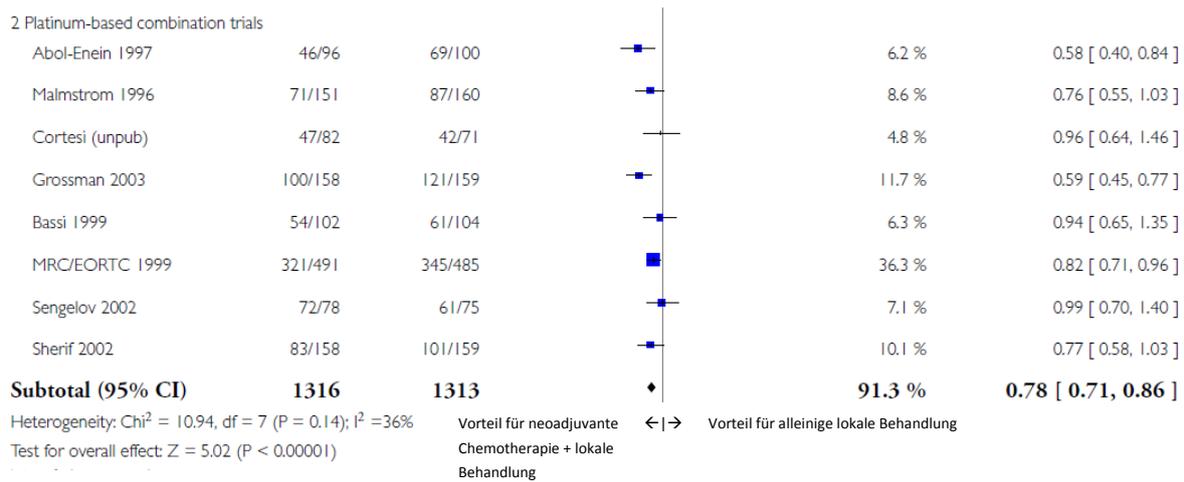


Abbildung 9: Progressions- bzw. Rezidivrisiko: Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie + lokale Behandlung vs. alleinige lokale Behandlung (fixed effects model)⁹

Über alle Studien hinweg und unabhängig von der Art der lokalen Behandlung, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für PatientInnen, die eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie erhielten (HR 0,78; 95%KI 0,71-0,86). Konkret bedeutet das eine 22% relative Risikoreduktion eines Wiederauftretens des Tumors oder von Metastasen oder der Sterblichkeit bei PatientInnen in der neoadjuvanten Chemotherapiegruppe. Die Langzeit-Follow-Up Studie von Griffith et al. steht im Einklang zu diesem Ergebnis und zeigt eine Reduktion von 18% des Progressions- bzw. Rezidivrisikos nach zehn Jahren (HR 0,82; 95%KI 0,70-0,95). Während sich bei neoadjuvanter Kombinations-Chemotherapie (mit unterschiedlichen lokalen Behandlungen) ein Vorteil für PatientInnen in der Chemotherapiegruppe zeigte, konnte in einer Studie mit Cisplatin Monotherapie ein Vorteil für die neoadjuvante Chemotherapie in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko nicht gezeigt werden (HR 0,97; 95%KI 0,63-1,50).⁹

Zur Berechnung der NNT wurden die Daten aus der in Abbildung 9 dargestellten Meta-Analyse herangezogen sowie eine Follow-Up Zeit von 6,4 Jahren (mediane Follow-Up Zeit aller im systematischen Review eingeschlossenen Studien) zugrunde gelegt. Das angenommen Kontrollrisiko (ACR) wurde aus der Häufigkeit an Fällen von Progression- bzw. Rezidiven in den Kontrollgruppen in Relation zur PatientInnenanzahl der Kontrollgruppen ermittelt (ACR=0,67). Die errechnete NNT beträgt 7. Dies bedeutet, dass 7 PatientInnen mit einer neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie behandelt werden müssen, damit ein/e PatientIn in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko davon profitiert.

Zusätzlich wurde im systematischen Review auch ein gepooltes Ergebnis zu neoadjuvanter Chemotherapie mit Zystektomie verglichen mit alleiniger Zystektomie angegeben: HR 0,75 (95%KI 0,66-0,84). Konkret bedeutet das eine 25% relative Risikoreduktion eines Wiederauftretens des Tumors oder Todesfalls bei PatientInnen in der neoadjuvanten Chemotherapiegruppe im Vergleich zu alleiniger Zystektomie.

Die Stärke der Evidenz, dass es durch neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist moderat. Die Stärke der Evidenz, dass es durch neoadjuvante Mono-Chemotherapie keinen Unterschied in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.10 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen

Für diesen Endpunkt wurden in den eingeschlossenen Studien keine subgruppenspezifischen Ergebnisdaten berichtet.

3.2.2.11 Tumor-assoziierte Mortalität

Zur Tumor-assoziierten Mortalität liegen Daten eines RCTs vor.¹⁰ Dabei zeigten sich bei PatientInnen, die eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie und eine Zystektomie erhielten, ähnlich häufig Tumor-assoziierte Todesfälle (34,7%, 75/216) wie bei PatientInnen, die mittels Zystektomie alleine behandelt wurden (37,7%, 80/212; $p=0,52$ selbst berechnet).

Die Stärke der Evidenz, dass es durch neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie keinen wesentlichen Unterschied in Bezug auf Tumor-assoziierte Mortalität gibt, ist niedrig (siehe Tabelle 7).

3.2.2.12 Tumor-assoziierte Mortalität nach Subgruppen

Für den Endpunkt Tumor-assoziierte Mortalität wurden in den eingeschlossenen Studien keine subgruppenspezifischen Ergebnisdaten berichtet.

Tabelle 6: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration 2005 ⁹	Lokale definitive Therapie (radikale Zystektomie, Radiotherapie, präoperative Radiotherapie Zystektomie) und mit vorheriger neoadjuvanter Chemotherapie (n=1502)	Lokale definitive Therapie (radikale Zystektomie, radikale Radiotherapie, präoperative Radiotherapie und Zystektomie) (n=1503)	Gesamtmortalität	
Studiendesign	Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs			Neoadj. Kombinations-CT + Zystektomie vs. Zystektomie	HR 0,86 (95%KI 0,75-0,98)
Land	Großbritannien			Neoadj. CT (alle Therapieregimes) + lokale Therapie (gemischt) vs. lokale Therapie (gemischt)	HR 0,89 (95%KI 0,81-0,98);
Sponsor	British Medical Research Council			Neoadj. Einzelwirkstoff-CT + Zystektomie vs. Zystektomie	HR 1,02 (95%KI 0,66-1,57)
Bias-Risiko	Unklar			Lokale radikale Behandlung (RT, Zystektomie, RT und Zystektomie)	Interaktion: p=0,656
				Progressions- bzw. Rezidivrisiko	
Dauer der Studie bzw. Intervention	Medianes Follow-up für überlebende PatientInnen: 6,4 Jahre			Neoadj. Kombinations-CT + Zystektomie vs. Zystektomie	HR 0,75 (0,66-0,84)
Population, Einschlusskriterien	PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, T2-T4a ¹ durch Biopsie diagnostiziert			Neoadj. CT (alle Therapieregimes) + lokale Therapie (gemischt) vs. lokale Therapie (gemischt)	HR 0,81 (95%KI 0,74-0,89);
PatientInnen (n) [ITT-Population]	3005			Neoadj. Einzelwirkstoff-CT + Zystektomie vs. Zystektomie	HR 0,97; 95%KI 0,63-1,50
				Neoadj. Kombinations-CT + lokale Therapie (gemischt) vs. lokale Therapie (gemischt)	HR 0,78 (95%KI 0,71-0,86); AB 9% (95%KI 5% bis 12%)

¹ teils auch Studien mit einer Minderheit von T1 PatientInnen eingeschlossen

Studiendetails	Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
			Lokale radikale Behandlung (RT, Zystektomie, RT und Zystektomie)	Interaktion: p=0,158
			Subgruppenspezifische Endpunkte²	
			Lymphknotenstatus (pN) (N0, N1/2)	Interaktion: p=0,777
			Tumorausdehnung (pT) (T1-2, T3, T4)	Interaktion: p=0,850
			Alter (<55, 55 bis <65, ≥65 Jahre)	Interaktion: p=0,456
			Nierenfunktion (GFR ≤59, 60-69, >69 mL/min)	Interaktion: p=0,168
			Performance Status (0, 1, 2-3)	Interaktion: p=0,470
			Geschlecht (m/w)	Interaktion: p=0,606
			Grade (G1/2, G3, G4)	Interaktion: p=0,283
			Tumordurchmesser in cm (<2,5, 2,5-5,0, >5,0)	Interaktion: p=0,021

² Da die AutorInnen Unterschiede in den Effekten von Monotherapien und Kombinationstherapien identifizierten, empfanden sie es für nicht angebracht, Subgruppenanalysen über alle inkludierten Studien hinweg zu machen. Daher wurden in die Subgruppenanalysen nur die sieben Studien mit Kombinations-Chemotherapien (drei von sieben Studien behandelten PatientInnen auch mit Radiotherapie, Zystektomie oder Radiotherapie + Zystektomie) eingeschlossen. Zu Alter, Geschlecht, Tumorausdehnung wurden alle sieben Studien herangezogen. Der Performance Status wurde in sechs Studien berichtet, der Lymphknotenstatus zur Gänze in fünf, histologisches Grading zur Gänze in vier, Tumorgöße und Nierenfunktion in jeweils einer Studie. Die Aussagekraft dieser Analysen ist daher stark eingeschränkt.

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	International Collaboration of Trialists 1999 ¹¹ und 2011 ¹⁰	Neoadjuvante Chemotherapie [Tag1: Methotrexat 30mg/m ² i.v.; Vinblastin 4mg/m ² i.v.; Tag 2: Cisplatin 100mg/m ² Infusion; nach Hydratation Folsäure 15mg 4x alle 6h (24h nach Beginn Methotrexat Tag 1); Tag 8: Methotrexat 30mg/m ² i.v.; Vinblastin 4mg/m ² i.v.; Tag 9: Folsäure 15mg 4x alle 6 Stunden. Dieses Regime wurde 3x alle 21 Tage wiederholt] + lokale radikale Behandlung (Radiotherapie und/oder Zystektomie) (n=491)	Lokale radikale Behandlung alleine (Radiotherapie und/oder Zystektomie) (n=485)	Gesamtmortalität	
Studiendesign	RCT mit Subgruppenanalyse			Anzahl der Todesfälle	107/216 (49,5%) vs. 126/212 (59,4%); p=0,04, selbst berechnet
Land	multizentrische, internationale Studie			Progressions- bzw. Rezidivrisiko	
Sponsor	ka			Krankheitsfreies Überleben	HR 0,82 (95%KI 0,70 bis 0,95), p=0,008
Bias-Risiko	Unklar			Tumor-assoziierte Mortalität	
Dauer der Studie bzw. Intervention	9 Wochen Behandlung, mittlere Zeit des Follow-Ups: 4 Jahre (Interquartiler Bereich IQR: 2,5 – 5,5) ¹¹ bzw 8 Jahre (IQR: 5,7 – 10,2) ¹⁰			Tumor-assoziierte Todesfälle (Subgruppe)*	75/216 (34,7%) vs. 80/212 (37,7%); p=kA RR=0,92 (95%KI 0,72-1,18); p=0,52 selbst berechnet
Population, Einschlusskriterien	PatientInnen mit T2 G3 oder T3 oder T4a und N0-NX, M0 Blasenzellkarzinom; GFR <50ml/min			Subgruppenspezifische Endpunkte	
PatientInnen (n)	976	Tumorgröße (<2,5, 2,6–5,0, >5 cm)	p=0,060		
		<i>Subgruppe:</i> Chemotherapie + radikale Zystektomie (n=216)	<i>Subgruppe:</i> Radikale Zystektomie (n=212)		
		Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht			
		Keine sign. Baseline Unterschiede			
		Alter, median: 64 Jahre			
		M/W: 863/113			

S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom

* sind Ergebnisse der Subgruppenanalyse Chemotherapie und Zystektomie vs. Zystektomie alleine, da nur dieser Vergleich unserer Fragestellung entspricht

** zugunsten von G3 (d.h. Wirksamkeit der Chemotherapie größer in G3 als in G1/G2 Gruppe).

*** zugunsten von GFR >69 mL/min (d.h. Chemotherapie wird effektiver als keine Chemotherapie mit Zunahme der GFR).

AC= adjuvante Chemotherapie; AE= unerwünschtes Ereignis (adverse event); CG= Carboplatin und Gemcitabin; CMV= Cisplatin, Methotrexat, und Cisplatin; cT1 bzw. cT2= Tumorstadien des Primärtumors nach TNM-Staging (c= klinische Klassifikation); GC= Gemcitabin und Cisplatin; GEM= Gemcitabin; GFR= glomeruläre Filtrationsrate; CIS= Cisplatin; HR= Hazard Ratio ; I= Interventionsgruppe; i.v.= intravenös; J= Jahre; K= Kontrollgruppe; kA= keine Angaben; KI= Konfidenzintervall; M= männlich; mg= Milligramm; mil= Milliliter; min= Minute; Mo= Monate; MVAC= Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, und Cisplatin; MW = Mittelwert; n= Anzahl TeilnehmerInnen; NAC= neoadjuvante Chemotherapie; n.s.= nicht signifikant; p.o.= oral (per os); RCT= randomisiert kontrollierte Studie; RT=Radiotherapie; SAE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); SD= Standardabweichung; sign.= signifikant ; vs.= versus, W= weiblich

Tabelle 7: GRADE Tabelle zur Wirksamkeit von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie

Population: Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0)

Intervention: Neoadjuvante Chemotherapie mit radikaler Zystektomie

Vergleichsgruppe: Radikale Zystektomie

Endpunkte	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI) bzw. p-Wert	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Neoadjuvante Chemotherapie mit radikaler Zystektomie	Radikale Zystektomie				
	Ereignisse in der Studienpopulation					
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie; nur Zystektomie) Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	541 per 1000 (492 to 588)	595 per 1000	HR 0.86 (0.75 bis 0.98)	1508 (6 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ²	
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie; verschiedene lokale Therapien) Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	558 per 1000 (519 to 595)	613 per 1000	HR 0.86 (0.77 to 0.95)	2433 (7 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ³	
Gesamtmortalität (Monotherapie) Follow-up: durchschn. 6.5 Jahre ⁴	694 per 1000 (494 to 802)	644 per 1000	HR 1.02 (0.66 bis 1.57)	121 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ niedrig ⁵	
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie) Subgruppenanalyse: Lymphknotenstatus pN Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	kA	kA	p=0,777	kA (5 Studien ⁶)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{7,8,9}	
Gesamtmortalität (Monotherapie) Subgruppenanalyse: Lymphknotenstatus pN Follow-up: durchschn. 6.5 Jahre	kA	kA	n.s. (p-Wert nicht berichtet)	109 (1 Studie)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{10,11}	
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie) Subgruppenanalyse: Tumorausdehnung pT Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	kA	kA	p=0,850	kA (7 Studien)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{8,9}	
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie) Subgruppenanalyse: Alter Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	kA	kA	p=0,456	kA (7 Studien)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{8,9}	
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie) Subgruppenanalyse: Nierenfunktion Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	kA	kA	p=0,168	kA (1 Studie ¹²)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{7,8,9}	
Gesamtmortalität (Kombinationstherapie) Subgruppenanalyse: Performance Status Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	kA	kA	p=0,470	kA (6 Studien ¹³)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig ^{7,8,9}	

Progressions- bzw. Rezidivrisiko (Kombinationstherapie) Follow-up: median 6.4 Jahre ¹	603 per 1000 (550 to 620)	676 per 1000	HR 0.78 (0.71 bis 0.86)	2629 (8 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ³
Progressions- bzw. Rezidivrisiko (Monotherapie) Follow-up: durchschn. 6.5 Jahre ⁴	710 per 1000 (494 to 803)	661 per 1000	HR 0.97 (0.63 bis 1.50)	121 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ niedrig ⁵
Progressions- bzw. Rezidivrisiko Subgruppenanalysen	Keine Evidenz				
Tumor-assoziierte Mortalität (Kombinationstherapie) Follow-up: median 8 Jahre	347 per 1000 (272 to 445)	377 per 1000	RR 0.92 ¹⁵ (0.72 bis 1.18)	428 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ niedrig ^{5,14}
Tumor-assoziierte Mortalität Subgruppenanalysen	Keine Evidenz				

¹ Medianes Follow-up ist über alle RCTs hinweg berechnet, die im systematischen Review eingeschlossen wurden

² 2 von 6 Studien untersuchten nicht ausschließlich Zystektomie alleine, sondern auch Zystektomie in Kombination mit Radiotherapie bzw. alleinige Radiotherapie; für diese Berechnung wurden nur die PatientInnen mit ausschließlicher Zystektomie inkludiert - die lokale Therapie wurde allerdings selektiv vor Randomisierung ausgesucht (Selektionsbias)

³ PatientInnen erhielten auch andere lokale Therapien (Radiotherapie, Radiotherapie + Zystektomie) als Zystektomie

⁴ Daten sind dem systematischen Review entnommen, der auf aktualisierten individuellen PatientInnendaten basiert; daher kann das Follow-up länger sein

⁵ Wenige Ereignisse und breites 95%Konfidenzintervall, das von Vorteil für neoadjuvante CT + radikale Zystektomie bis hin zu Vorteil für alleinige radikale Zystektomie reicht.

⁶ 5 aus 7 Studien mit Kombinationstherapie lieferten Daten zum Lymphknotenstatus für die Subgruppenanalyse im systematischen Review

⁷ Nicht berichtet welche Studien für diese Subgruppenanalyse eingeschlossen wurden und wieviele PatientInnen analysiert wurden

⁸ Retrospektive Subgruppenanalyse mit eingeschränkter Aussagekraft

⁹ Bei 3 von 7 Studien erhielten PatientInnen auch andere lokale Therapien (Radiotherapie, Radiotherapie + Zystektomie) als Zystektomie

¹⁰ Nicht alle PatientInnen analysiert (109/122)

¹¹ Wenige PatientInnen (davon sehr wenige mit pN+) und wenige Ereignisse

¹² 1 aus 7 Studien mit Kombinationstherapie lieferte Daten zur Nierenfunktion für die Subgruppenanalyse im systematischen Review

¹³ 6 aus 7 Studien mit Kombinationstherapie lieferten Daten zum Performance Status für die Subgruppenanalyse im systematischen Review

¹⁴ Die lokale Therapie war Zystektomie, Radiotherapie oder Zystektomie + Radiotherapie; PatientInnen wurden u.a. nach lokaler Therapie stratifiziert randomisiert. Ergebnisse beruhen ausschließlich auf Daten der Subgruppe der zystektomierten PatientInnen.

¹⁵ Selbst berechnet

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; kA, keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; T, Tumorstadium; N, Lymphknoten; M, Metastase; pTNM, pathologisches Staging;

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

Hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe beim Effektschätzer liegt.

Moderate Qualität: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe beim Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Niedrige Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Sehr niedrige Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten: Die Qualität der Evidenz sagt nichts über die Größe des Effekts aus. Je höher die Qualität der Evidenz ist, desto wahrscheinlicher liegt der Effektschätzer beim wahren Effekt, d.h. desto mehr Vertrauen haben wir in die Ergebnisse.

Gesamtmortalität:

- **Die neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR=0,86); die Qualität der Evidenz ist moderat.** Die Größe des Effekts und die Qualität der Evidenz war für die Analyse von PatientInnen mit Zystektomie [6 RCTs mit 1508 PatientInnen] und PatientInnen mit unterschiedlichen lokalen Therapien (Zystektomie, Radiotherapie, Zystektomie plus Radiotherapie) [7 RCTs mit 2433 PatientInnen] gleich (95% Konfidenzintervalle waren minimal unterschiedlich: 0,75 bis 0,98 vs. 0,77 to 0,95). Die Qualität der Evidenz wurde für beide Analysen auf moderat heruntergestuft:
 - Für die Analyse mit zystektomierten PatientInnen aufgrund des Biasrisikos: In 2 von 6 RCTs wurden auch PatientInnen mit anderen lokalen Therapien eingeschlossen (wobei die lokale Therapie vor der Randomisierung festgelegt wurde), für die Analyse wurden allerdings nur die zystektomierten PatientInnen herangezogen, was zu Selektionsbias führen kann.
 - Für die Analyse mit PatientInnen mit unterschiedlichen lokalen Therapien aufgrund von Indirektheit: Die untersuchten PatientInnen (Zystektomie, Radiotherapie oder Zystektomie plus Radiotherapie) entsprachen nicht den PatientInnen der a priori definierten Forschungsfrage (nur Zystektomie).
- **Die Number Needed to Treat (NNT) für die Kombinations-Chemotherapie in Bezug auf die Gesamtmortalität ist 13.**
- **Die neoadjuvante Mono-Chemotherapie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität nicht zeigen (HR=1,02; 95%KI 0,66 bis 1,57); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen [1 RCT mit 121 PatientInnen] und dem breiten 95% Konfidenzintervall heruntergestuft (Impräzision).
- **Ein differentieller Effekt der neoadjuvanten Kombinations-Chemotherapie für Subgruppen (Lymphknotenstatus pN, Tumorausdehnung pT, Alter, Nierenfunktion, Performance Status) in Bezug auf die Gesamtmortalität konnte nicht gezeigt werden (p-Werte 0,168 bis 0,850 oder ohne p-Wert Angabe als statistisch nicht signifikant berichtet); die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Biasrisiko, Indirektheit und Inkonsistenz heruntergestuft. Es wurde nicht berichtet welche Studien [zwischen 1 und 7 RCTs je nach Verfügbarkeit der Daten] für die jeweiligen Subgruppen eingeschlossen und wieviele PatientInnen analysiert wurden (Biasrisiko). Zudem wurde die Subgruppenanalyse retrospektiv durchgeführt, was die Aussagekraft einschränkt. Bei 3 von 7 Studien erhielten die PatientInnen auch andere lokale Therapien als die Zystektomie (Indirektheit).

Progressions- bzw. Rezidivrisiko:

- **Die neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko (HR=0,78; 8 RCTs); die Qualität der Evidenz ist moderat.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit heruntergestuft, da auch PatientInnen mit anderen lokalen Therapien als der Zystektomie (Radiotherapie, Radiotherapie plus Zystektomie) eingeschlossen wurden [8 RCTs mit 2629 PatientInnen].
- **Die Number Needed to Treat (NNT) für die Kombinations-Chemotherapie in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko ist 7.**
- **Ein statistisch signifikanter Vorteil von neoadjuvanter Mono-Chemotherapie in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko konnte nicht gezeigt werden (HR=0,97; 95%KI 0,63 bis 1,50); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen [1 RCT mit 121 PatientInnen] und dem breiten 95% Konfidenzintervall heruntergestuft (Impräzision).
- **Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko bei Subgruppen (Lymphknotenstatus pN, Tumorausdehnung pT, Alter, Nierenfunktion, Performance Status) konnte keine Evidenz gefunden werden.**

Tumor-assoziierte Mortalität:

- **Ein statistisch signifikanter Vorteil von neoadjuvanter Kombinations-Chemotherapie in Bezug auf die Tumor-assoziierte Mortalität konnte nicht gezeigt werden (RR=0,92; 95%KI 0,72 bis 1,18); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen [1 RCT mit 428 PatientInnen] und dem breiten 95% Konfidenzintervall heruntergestuft (Impräzision), allerdings in geringerem Ausmaß als bei der Monotherapie für die Gesamtmortalität und dem Progressions- und Rezidivrisiko (siehe oben). Die Herunterstufung auf niedrig war aber zusätzlich durch Biasrisiko bedingt, da im RCT auch PatientInnen mit anderen lokalen Therapien eingeschlossen wurden (wobei die lokale Therapie vor der stratifizierten Randomisierung festgelegt wurde), für die Analyse wurden allerdings nur die 428 zystektomierten PatientInnen herangezogen. Das relative Risiko wurde selbst berechnet.
- **Für die Tumor-assoziierte Mortalität bei Subgruppen (Lymphknotenstatus pN, Tumorausdehnung pT, Alter, Nierenfunktion, Performance Status) konnte keine Evidenz gefunden werden.**

3.2.2.13 Toxizität

In den folgenden Kapiteln wird die vorhandene Evidenz für Toxizität und gegebenenfalls Unterschiede bei Subgruppen von PatientInnen zusammengefasst. Dabei wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ab Grad 3 nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) untersucht. Toxizität ist nach dieser Klassifikation als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ab Grad 3 definiert; Tabelle 8 zeigt die Einteilung der Schweregrade nach CTCAE.²¹ Unerwünschte Ereignisse und Toxizität wurden in den meisten Studien nicht definiert. In drei Studien wurde die Toxizität nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erfasst.^{11,14,17} Eine Studie¹⁵ verwendete eine eigene Bewertungsskala für unerwünschte Nebenwirkungen: Grad 4 wurde als schwerwiegender unerwünschter Effekt und Grad 5 als lebensbedrohlicher Effekt definiert. Diese Einteilungen korrespondieren mit Grad 3 und 4 der WHO Kriterien für Toxizität,²² welche mittlerweile durch die CTCAE, vormals *Common Toxicity Criteria (CTC)*, des National Cancer Instituts (USA) ersetzt wurden. Bei Komplikationen oder Nebenwirkungen, die zu Therapieänderungen führten, konnte häufig keine Differenzierung der Grade angegeben werden, weil diese in den Studien nicht vorgenommen wurde. Vor allem bei Therapieänderungen wegen Nebenwirkungen gehen wir davon aus, dass diese aus triftigen Gründen, und nicht wegen milder Nebenwirkungen, erfolgten. Daten zur Toxizität wurden von den eingeschlossenen Studien in unterschiedlichem Ausmaß erfasst, wodurch die Ergebnisse nur teilweise vergleichbar sind. Toxizität wurde in den Studien nur für die Interventionsgruppen berichtet, die vor der radikalen Zystektomie eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Einschränkend kommt hinzu, dass die Angaben meist nur in Relation zu den behandelten PatientInnen gemacht wurden; somit handelt es sich bei diesen Studien aus methodischer Sicht für den Endpunkt Toxizität um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Beobachtungsstudien.

Tabelle 8: Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen nach CTCAE²¹

Schweregrad	Defintition und Beschreibung	TOXIZITÄT
Grad 1	MILD; asymptomatisch oder milde Symptomatik; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht notwendig	
Grad 2	MODERAT; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; schränkt in den altersgemäßen instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)* ein	
Grad 3	SCHWERWIEGEND; medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung des stationären Aufenthalts indiziert; behindernd; schränkt in den Aktivitäten des täglichen Lebens ** ein	
Grad 4	LEBENSBEDROHLICH; akute Intervention indiziert	
Grad 5	TOD durch unerwünschtes Ereignis	

* z.B. Essen zubereiten, Lebensmittel oder Kleidung einkaufen, telefonieren, Organisation der eigenen Finanzen etc.

** z.B. Baden und Körperpflege, sich an- und ausziehen, selbstständiges Essen, Toilettenbenutzung, Medikamenteneinnahme, keine Bettlägerigkeit

In der systematischen Übersichtsarbeit⁹ wurden keine Angaben zu Nebenwirkungen gemacht. Daher wurde auf Primärstudien, die im systematischen Review enthalten waren und über Nebenwirkungen berichteten, zurückgegriffen. Daten aus sechs RCTs^{11,13-17} wurden extrahiert. Zu zwei Studien wurden jeweils zwei Publikationen verfasst: Nordic Cystectomy Trial 1 (Malmström et al. 1996¹³ und Rintala et al., 1993)¹² und MRC/EORTC (International Collaboration of Trialists 1999¹¹ und 2011¹⁰). Da diese Studien im Zuge der Datenextraktion zusammengeführt wurden, werden hier nur die Publikationen Malmström et al. 1996¹³ und International Collaboration of Trialists 1999¹¹ zitiert.

Tabelle 9 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammen.

Eine detaillierte Darstellung des Biasrisikos der Studien erfolgt in Abbildung 6. Alle eingeschlossenen Studien wurden mit einem unklaren Biasrisiko^{11,13-17} beurteilt.

Gastrointestinale Toxizität: Übelkeit und Erbrechen

In einer Studie mit 62 behandelten (drei Monate Cisplatin Monotherapie) PatientInnen litten 19,4% (Grad 3) bzw. 1,6% (Grad 4) an Übelkeit und 22,6% an Erbrechen (Grad 3).¹⁷

In einer anderen Studie wurde berichtet, dass die Mehrheit der PatientInnen an Erbrechen (Grad 3 und 4) litt. Es wurden jedoch keine Zahlen angegeben.¹⁴ Grossman et al. berichten, dass 9 von 150 PatientInnen (6%), die eine Kombinations-Chemotherapie erhielten, gastrointestinale Nebenwirkungen (Grad 3) hatten.¹⁵

Die anderen RCTs berichteten nicht über gastrointestinale Toxizität.

Hämatologische Toxizität: Granulozytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Fieber, Thrombozytopenie

In zwei RCTs trat keine hämatologische Toxizität auf.^{14,17} Bei einer weiteren Studie mit 150 analysierten PatientInnen der Chemotherapiegruppe (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie) trat bei einem Drittel (33,3%) der PatientInnen eine Granulozytopenie (Grad 4) auf und bei knapp einem Viertel (23,3%) eine Granulozytopenie (Grad 3) auf. Bei 6% bzw. 0,7% der PatientInnen kam es zu einer Anämie (Grad 3 bzw. Grad 4), 4,7% wiesen eine Thrombozytopenie (Grad 3) auf.¹⁵

In der größten Studie mit 491 PatientInnen in der Chemotherapiegruppe (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie) traten bei 16% der PatientInnen Leukopenie, bei 6,5% Thrombozytopenie und bei 10% neutropenisches Fieber auf (Grad 3 und 4 jeweils zusammengezählt). Diese Studie untersuchte als lokale Behandlung Radiotherapie und/oder Zystektomie, daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Toxizität in Zusammenhang mit der lokalen Radiotherapie stand.¹¹

In den anderen beiden RCTs wurde nicht über hämatologische Toxizität berichtet.

Nierenfunktionsstörungen

Eine Studie berichtete, dass ein/e PatientIn in der Chemotherapiegruppe eine renale Nebenwirkung (Grad 3) erlitt, niemand jedoch eine mit Grad 4 oder daran starb (Grad 5).¹⁵ Zwei weitere Studien berichteten, dass keine renale Toxizität auftrat.^{11,17}

Die restlichen Studien berichteten nicht über renale Toxizität.

Todesfälle aufgrund von Toxizität und perioperative Komplikationen

In zwei Studien traten keine Chemotherapie-assoziierten Todesfälle auf.^{15,16}

Bei der größten Studie traten insgesamt fünf Chemotherapie-assoziierte (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie) Todesfälle in der Interventionsgruppe, die eine neoadjuvante Chemotherapie und lokale Therapie (Radiotherapie, Zystektomie oder Radiotherapie + Zystektomie) erhielten, auf (1%, 5/491). In der Gruppe der PatientInnen, die als lokale Therapie eine radikale Zystektomie (ohne Radiotherapie) erhielten, berichteten die AutorInnen in 3,7% (8/216) der Fälle von behandlungsassoziierten Todesfällen in der Chemotherapiegruppe (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie und Zystektomie), während es in der Kontrollgruppe (Zystektomie alleine) 7,1% (15/212) waren.¹¹

In zwei Studien wurden Angaben zur postoperativen Mortalität gemacht. Diese betrug in einer Studie 1,5% (2/130) in der Chemotherapiegruppe (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie und radikale Zystektomie + Radiotherapie) verglichen mit 3% (4/134) in der Kontrollgruppe (radikale Zystektomie + Radiotherapie).¹³ In den anderen Studien kam es bei 9,7% (6/62) der PatientInnen in der Chemotherapiegruppe (Cisplatin Monotherapie und Zystektomie) zu postoperativer Mortalität bzw. 13,3% (8/60) in der Kontrollgruppe (Zystektomie alleine)¹⁷

Grossman et al. berichten jeweils von einer postoperativen Nebenwirkung (Grad 5) mit Todesfolge in der Chemotherapiegruppe (0,8%, 1/124) sowie in der Gruppe, die nur mit Zystektomie behandelt wurden (0,8%, 1/126).¹⁵

Die anderen Studien berichteten nicht über Todesfälle aufgrund von Toxizität oder peri- bzw. postoperativer Komplikationen.

Die Stärke der Evidenz zu Toxizität ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

3.2.2.14 Toxizität nach Subgruppen

Im Gegensatz zur Wirksamkeit wurden in den vorliegenden Studien bei Toxizität keine Ergebnisse nach Subgruppen stratifiziert. Dies liegt zum einen daran, dass über Toxizität häufig gar nicht oder nur rudimentär berichtet wurde. Zum anderen traten die meisten schweren Nebenwirkungen nur in geringer Häufigkeit auf, was eine Analyse der Subgruppen in den meisten Fällen erschwert.

Tabelle 9: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Toxizität von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	International Collaboration of Trialists 1999 ¹¹ und 2011 ¹⁰	Neoadjuvante Chemotherapie	Lokale radikale Behandlung alleine (Radiotherapie und/oder Zystektomie) [n=485]	Von 491 PatientInnen der Interventionsgruppe beendeten 28 (5,7%) keinen Zyklus, 33 (6,7%) 1 Zyklus, 37 (7,5%) 2 Zyklen, 1 (0,2%) 4 Zyklen; davon 23 (4,6%) wegen renaler Toxizität oder eingeschränkter Nierenfunktion, 18 (3,6%) wegen anderer toxischer Effekte der Chemotherapie, 14 (2,9%) wegen Fortschreitung der Erkrankung oder frühzeitiger Todesfall, 21 (4,3%) verweigerten die Fortsetzung der Behandlung, und 23 (4,9%) aufgrund von Protokollfehler oder unspezifischer Gründe.	
Studiendesign	RCT mit Subgruppenanalyse; multizentrisch	[Tag 1: Methotrexat 30mg/m ² , Vinblastin 4mg/m ² ; Tag 2: Cisplatin 100mg/m ² , Folsäure 15mg 4x alle 6h (24h nach Beginn Methotrexat Tag 1); Tag 8: Methotrexat 30mg/m ² , Vinblastin 4mg/m ² ; Tag 9: Folsäure 15mg 4x alle 6h; Dieses Regime wurde 3x alle 21 Tage wiederholt.]		Chemotherapie-assoziierte Todesfälle während Behandlung	5/491 (1%) [kA für Kontrollgruppe]
Land	Internationale Studie	+ lokale radikale Behandlung (Radiotherapie und/oder Zystektomie) [n=491]		Behandlungsassoziierte Todesfälle (Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. Zystektomie alleine)*	8/216 (3,7%) vs. 15/212 (7,1%); p=kA
Sponsor	kA			Nebenwirkungen† (Grad3 und 4) in der Interventionsgruppe	Leukopenie: 78/491 (16%); Thrombozytopenie: 32/491 (6,5%); Neutropenisches Fieber: 49/491 (10%); Renale Toxizität: 0/491 (0%); Dosisreduktion aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion: 123/491 (26%)
Bias-Risiko	Unklar	<i>Subgruppe:</i> Neoadjuvante Chemotherapie und radikale Zystektomie [n=216]	<i>Subgruppe:</i> Radikale Zystektomie [n=212]		
Dauer der Studie bzw. Intervention	9 Wochen Behandlung; mittlere Zeit des Follow-Ups: 4 Jahre (Interquartiler Bereich IQR: 2,5 – 5,5) ¹¹ bzw. 8 Jahre (IQR: 5,7 – 10,2) ¹⁰				
Population, Einschlusskriterien	PatientInnen mit T2 G3 oder T3 oder T4a und N0-NX, M0 Blasenzellkarzinom; GFR<50ml/min (976)				
PatientInnen (n)	976				
		Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht			
		Keine signifikanten Baseline-Unterschiede			
		Alter, median: 64 Jahre			
		M/W: 863/113			

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Martinez-Pineiro et al. 1995 ¹⁷	Neoadjuvante Chemotherapie [Vier Zyklen per 21 Tage: Cisplatin 100mg/m ² i.v. + Zystektomie 3 bis 4 Wochen nach Abschluss des letzten Chemotherapiezyklus (n=62)	Zystektomie (n=60)	4 von 62 (6,5%) PatientInnen der Interventionsgruppe brachen die Chemotherapie frühzeitig ab. 56 von 62 (90,3%) beendeten alle 3 Zyklen und erhielten die volle Dosierung, 2 von 62 (3,2%) erhielten im 3 Zyklus eine modifizierte Dosierung, 3 von 62 (4,8%) beendeten 2 Zyklen (bei 2 Fortschreiten der Erkrankung, 1 Todesfall wegen Hyperglykämie), 1 von 62 (1,6%) beendete 1 Zyklus.	
Studiendesign	RCT				
Land	Spanien				
Sponsor	kA			Postoperative Mortalität	6/62 (9,7%) vs. 8/60 (13,3%)
Bias-Risiko	Unklar			Toxizität (Grad 3 und 4)[†] in der Interventionsgruppe	
Dauer der Studie bzw. Intervention	Rekrutierungszeitraum: 4,5 Jahre (11/1984 – 04/1989); Durchschnittliche Beobachtungsdauer: 78.2 Mo (Bereich 48 bis 101)	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Übelkeit (Grad 3)	12/62 (19,4%)
		Keine sign. Baseline Unterschiede		Übelkeit (Grad 4)	1/62 (1,6%)
		Alter: 61,4 (37-73) Jahre		Erbrechen (Grad 3)	14/62 (22,6%)
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom T2-4a Nx-2 M0 durch Biopsie diagnostiziert	M/W: 106/16		Erbrechen (Grad 4)	0/62 (0%)
				Hämoglobin, Leukozyten, Granulozyten, Blutplättchen (Grad 3 und 4)	0/62 (0%)
PatientInnen (n)	122			Alkalische Phosphatase, Leber (Grad 3 und 4)	0/62 (0%)
				Renales Creatinin (Grad 3 und 4)	0/62 (0%)
				Neurologische Toxizität (Grad 3 und 4)	0/62 (0%)

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Sherif et al. 2002 ¹⁶	Neoadjuvante Chemotherapie [3 Zyklen per 21 Tage, Cisplatin 100mg/m ² i.v., Methotrexat 250mg/m ² i.v. (+ Leucoverin 15mg verabreicht 24h nach Methotrexat Infusion und dann 8x 15mg alle 6 Stunden)] + radikale Zystektomie (n=155)	Radikale Zystektomie (n=154)	40 von 155 (25,8%) PatientInnen der Interventionsgruppe wichen vom Behandlungsprotokoll ab. 14 von 155 (9%) beendeten 2 Zyklen der Chemotherapie, 9 von 155 (5,8%) beendeten 1 Zyklus, 14 von 155 (9%) erhielten keine Chemotherapie. Daten von 3 PatientInnen fehlten	
Studiendesign	RCT			Chemotherapie-assoziierte Morbidität oder Mortalität in der Interventionsgruppe	
Land	Schweden, Norwegen, Finnland			Perioperative Mortalität	
Sponsor	Unterstützt durch Swedish Cancer Society, Swedish Society of Medicine, Johanna Hagstrands & Sigfrid Linnars Foundation, Finnish Cancer Foundation			0/155 (0%) 1/155 (0,6%) vs. 1/154 (0,6%)	
Bias-Risiko	Unklar	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht			
Dauer der Studie bzw. Intervention	Studiendauer: 10,75 Jahre (04/1991-12/2001); Mittlere Beobachtungszeitraum: 5,3 Jahre	Keine signifikanten Baseline Unterschiede			
		Alter: 64,6J (31-90J)		65,1J (41-84J)	
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit Blasenzellkarzinom T2-4a NX MO	M/W:249/60			
PatientInnen (n)	317 randomisiert; 309 analysiert				

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Malmström et al. 1996 ¹³ und Rintala et al., 1993 ¹²	Neoadjuvante Chemotherapie [2 Zyklen 70mg/m ² Cisplatin und 30mg/m ² Doxorubicin per 21 Tage] + preoperative Radiotherapie [4 Gy täglich für 5 konsekutive Tage] + Zystektomie (n=130)	Preoperative Radiotherapie [4 Gy täglich für 5 konsekutive Tage] + Zystektomie (n=134)	27 von 130 PatientInnen der Interventionsgruppe wichen vom Behandlungsprotokoll ab. 4 von 130 (3,1%) erhielten eine Dosisreduktion von mehr als 25%, 8 von 130 (6,2%) beendeten 1 Chemotherapie-Zyklus, 10 von 130 (7,7%) erhielten keine Chemotherapie, 5 von 130 (3,8%) erhielten keine Radiotherapie aufgrund der Toxizität der Chemotherapie. 3 von 134 (2,2%) der Kontrollgruppe erhielten ebenso keine Radiotherapie.	
Studiendesign	RCT			Postoperative Mortalität 2/130 (1,5%) vs. 4/134 (3%)	
Land	Schweden			Postoperative Morbidität	
Sponsor	Unterstützt durch: Swedish and Norwegian Cancer Societies and the Finnish Foundation for Cancer Research			Wundheilungsstörung 6/130 (4,6%) vs. 10/134 (7,5%)	
Bias-Risiko	Unklar	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Dünndarmverschluss 13/130 (10%) vs. 4/134 (3%)	
Dauer der Studie bzw. Intervention	Follow-up: Minimum 5 Jahre	Keine sign. Baseline Unterschiede		Hüftabszess 4/130 (3%) vs. 4/134 (3%)	
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit Blasenzellkarzinom, T1G3 oder T2-4a NX M0	<i>Alter, Mittelwert: 64</i>		Thromboembolisches Ereignis 3/130 (2,3%) vs. 4/134 (3%)	
		<i>M/W: 246/65</i>		Sepsis 3/130 (2,3%) vs. 3/134 (2,2%)	
PatientInnen (n)	325 randomisiert 311 analysiert 264 erhielten Zystektomie			Blasenschwäche 6/130 (4,6%) vs. 4/134 (3%)	
				Andere 13/130 (10%) vs. 19/134 (14,2%)	

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Grossman et al. 2003 ¹⁵	Neoadjuvante Chemotherapie [Drei Zyklen M-VAC per 28 Tage: Methotrexat (30mg/m ²) Tag 1,15,22; Vinblastin (3mg/m ²) an Tag 2,15,22; Doxorubicin (30mg/m ²) und Cisplatin (70mg/m ²) an Tag 2] + radikale Zystektomie (n=153)	Radikale Zystektomie (n=154)	87% der PatientInnen der Interventionsgruppe beendeten zumindest 1 Zyklus der Chemotherapie.	
Studiendesign	RCT			Toxizität (Grad 3 und 4) bei PatientInnen in der Interventionsgruppe ‡	
Land	USA			Granulozytopenie	Grad 3: 35/150 (23%) Grad 4: 50/150 (33%)
Sponsor	keine vollständige Angabe; zum Teil durch Kooperationsabkommen mit dem National Cancer Institute, Department of Health and Human Services			Thrombozytopenie	Grad 3: 7/150 (5%) Grad 4: 0/150 (0%)
Bias-Risiko	Unklar			Anämie	Grad3: 9/150 (6%) Grad4: 1/150 (1%)
Dauer der Studie bzw. Intervention	Studiendauer: 14 Jahre; Behandlungsdauer (Median): 103 Tage (Bereich 1 bis 478)	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Diarrhoe oder Obstipation	Grad 3: 6/150 (4%) Grad 4: 0/150 (0%)
		Keine signifikanten Baseline-Unterschiede		Renale Nebenwirkungen	Grad 3: 1/150 (1%) Grad 4: 0/150 (0%)
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, T2-4 N0 M0	<i>Alter, median: 63 (39-84) Jahre</i>		Neuropathie	Grad 3: 3/150 (2%) Grad 4: 0/150 (0%)
		<i>M/W: 251/56</i>		Müdigkeit, Lethargie	Grad 3: 5/150 (3%) Grad 4: 0/150 (0%)
PatientInnen (n)	317 randomisiert 307 analysiert			Maximaler Grad irgendeiner Nebenwirkung (Grad 3)	53/150 (35%)
				Maximaler Grad irgendeiner Nebenwirkung (Grad 4)	55/150 (37%)
				Chemotherapie-assoziierte Todesfälle (Grad 5)	0/150 (0%)

Studiendetails	Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
			Postoperative Komplikationen (Grad 4) bei PatientInnen, die tatsächlich Zystektomie hatten‡	
			Anämie	0/124 (0%) vs. 0/126 (0%)
			Kardiale Effekte	2/124 (1,6%) vs. 2/126 (1,6%)
			Gastrointestinale Effekte	6/124 (4,8%) vs. 5/126 (4%)
			Urogenitale Effekte	2/124 (1,6%) vs. 1/126 (0,8%)
			Hämorrhagie	0/124 (0%) vs. 0/126 (0%)
			Infektionen	1/124 (0,8%) vs. 0/126 (0%)
			Neurologische Effekte	0/124 (0%) vs. 0/126 (0%)
			Pulmonale Effekte	0/124 (0%) vs. 0/126 (0%)
			Thrombose oder Embolie	0/124 (0%) vs. 1/126 (0,8%)
			Wundheilungsstörung oder Wundinfektionen	0/124 (0%) vs. 1/126 (0,8%)
			Andere	1/124 (0,8%) vs. 0/126 (0%)
			Maximaler Grad irgendeiner Nebenwirkung (Grad 4)	11/124 (8,9%) vs. 10/126 (8%)
			Postoperative Komplikationen mit Todesfolge (Grad 5) bei PatientInnen, die tatsächlich Zystektomie hatten‡	
			Kardiale Effekte	0/124 (0%) vs. 1/126 (0,8%)
			Urogenitale Effekte	1/124 (0,8%) vs. 0/126 (0%)
			Infektionen	0/124 (0%) vs. 1/126 (0,8%)
			Maximaler Grad irgendeiner Nebenwirkung (Grad 5)	1/124 (0,8%) vs. 1/126 (0,8%)

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate		
Erstautor, Jahr	Sengelov et al. 2002 ¹⁴	Neoadjuvante Chemotherapie [3 Zyklen Cisplatin 100mg/m ² und Methotrexat 250mg/m ² per 21 Tage (plus Leucoverin 15mg verabreicht 24h nach Methotrexat Infusion und dann 8x 15mg alle 6 Stunden)] + radikale Zystektomie 3-4 Wochen nach Beginn der Chemotherapie (n=17)	Radikale Zystektomie (n=16)	Von 17 PatientInnen der Interventionsgruppe verweigerte 1 die Chemotherapie, 2 benötigten eine Dosisreduktion, 2 erhielten keine Zystektomie aufgrund fortschreitender Erkrankung. Es gab keine Verzögerung der Zystektomie aufgrund von Chemotherapie-assoziiertes Toxizität.			
Studiendesign	RCT			Toxizität in der Interventionsgruppe			
Studien	Publikation fasst zwei Studien zusammen: DAVECA 8901: Zystektomie mit bzw. ohne neoadjuvante Chemotherapie (n=33); Ergebnisse dieser Studie wurden extrahiert DAVECA 8902: Radiotherapie mit bzw. ohne Chemotherapie (n=120)			Kardiopulmonale Toxizität		0/17 (0%)	
Land	Dänemark			Leukopenie Grad 4†		0/17 (0%)	
Sponsor	Unterstützt durch die Danish Cancer Society;			Erbrechen Grad 3 und 4†		Mehrheit der PatientInnen	
Bias-Risiko	Unklar			Abbruch Chemotherapie nach 1 Zyklus		2/17 (12%)	
Dauer der Studie bzw. Intervention	Studiendauer: kA; beide Studien wurden frühzeitig gestoppt aufgrund immer geringer werdender Einschussraten			Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht			
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit Blasenzellkarzinom T2-T4a, N0; 2 PatientInnen hatten T1			Keine sign. Baseline Unterschiede			
PatientInnen (n)	153 randomisiert 33 analysiert (Zystektomie)			Alter: 66 Jahre			
				M/W: 26/7			

*sind Ergebnisse der Subgruppenanalyse neoadjuvante Chemotherapie plus Zystektomie vs. Zystektomie alleine, da nur dieser Vergleich unserer Fragestellung entspricht

**Zugunsten von G3 (d.h. Wirksamkeit der Chemotherapie größer in G3 als in G1/G2 Gruppe).

***Zugunsten von GFR >69 mL/min (d.h. Chemotherapie wird effektiver als keine Chemotherapie mit Zunahme der GFR).

†Einteilung nach WHO Kriterien für Toxizität²²: Grad 3 = schwerwiegende Nebenwirkungen, Grad 4 = lebensbedrohliche Nebenwirkungen

‡Einteilung nach folgenden Kriterien: Grad 4 = schwerwiegende Nebenwirkungen, Grad 5 = lebensbedrohliche Nebenwirkungen

AC= adjuvante Chemotherapie; AE= unerwünschtes Ereignis (adverse event); CG= Carboplatin und Gemcitabin; CMV= Cisplatin, Methotrexat, und Cisplatin; cT1 bzw. cT2= Tumorstadien des Primärtumors nach TNM-Staging (c= klinische Klassifikation); GC= Gemcitabin und Cisplatin; GEM= Gemcitabin; GFR= glomeruläre Filtrationsrate; CIS= Cisplatin; HR= Hazard Ratio ; I= Interventionsgruppe; i.v.= intravenös; J= Jahre; K= Kontrollgruppe; kA= keine Angaben; KI= Konfidenzintervall; M= männlich; mg= Milligramm; mil= Milliliter; min= Minute; Mo= Monate; MVAC= Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, und Cisplatin; MW = Mittelwert; n= Anzahl TeilnehmerInnen; NAC= neoadjuvante Chemotherapie; n.s.= nicht signifikant; p.o.= oral (per os); RCT= randomisiert kontrollierte Studie; RT=Radiotherapie; SAE= schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event); SD= Standardabweichung; sign.= signifikant ; vs.= versus, W= weiblich

Tabelle 10: GRADE Tabelle zur Toxizität (≥ Grad 3) von neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase**Population:** Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0)**Intervention:** Neoadjuvante Chemotherapie mit radikaler Zystektomie**Vergleichsgruppe:** Radikale Zystektomie

Endpunkte	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI) bzw. p-Wert	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Neoadjuvante Chemotherapie mit radikaler Zystektomie	Radikale Zystektomie				
	Ereignisse in der Studienpopulation					
Gastrointestinale Toxizität¹ Follow-up: durchschnittlich 6.5 Jahre ⁶	170 per 1000¹			212 (2 Studien ²)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{3,4,5}	
Hämatologische Toxizität¹ Follow-up: durchschnittlich 5.3 Jahre ⁷	361 per 1000¹			722 (4 Studien ²)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{3,4,5}	
Renale Toxizität Follow-up: durchschnittlich 5.3 Jahre ⁹	1 per 1000			703 (3 Studien ²)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{3,4,5}	
Toxizität Subgruppenanalysen	Keine Evidenz					
Chemotherapie-assoziierte Mortalität Follow-up: durchschnittlich 4.6 Jahre ⁹	6 per 1000			796 (3 Studien ²)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{3,4,5}	
Perioperative Mortalität Follow-up: durchschnittlich 5.2 Jahre	32 per 1000	53 per 1000		1064 (4 Studien ⁸)	⊕⊕⊕⊕ sehr niedrig ^{3,4}	

¹ Es werden hier alle aufgetretenen Toxizitäten dargestellt, nicht die Anzahl der PatientInnen, die Toxizität erleiden² Fall-Serien³ Angaben nicht für ITT-Population⁴ Unterschiede im Follow-up bzw. keine Angabe⁵ Unterschiedliche Einteilung des Schweregrads der Toxizitäten⁶ Follow-up nur in einer Studie angegeben⁷ Nur 2 von 4 Studien geben Follow-up an, 1 Studie wurde frühzeitig gestoppt, 1 Studie macht keine Angabe⁸ Enthält nur diejenigen, die Zystektomie hatten, daher nicht randomisierte Population⁹ Nur 2 von 3 Studien geben Follow-up an**Abkürzungen:** kA, keine Angabe; KI, Konfidenzintervall, T, Tumorstadium; N, Lymphknoten; M, Metastase; pTNM, pathologisches Staging;

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

Hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe beim Effektschätzer liegt.**Moderate Qualität:** Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe beim Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Niedrige Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Sehr niedrige Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten: Die Qualität der Evidenz sagt nichts über die Größe des Effekts aus. Je höher die Qualität der Evidenz ist, desto wahrscheinlicher liegt der Effektschätzer beim wahren Effekt, d.h. desto mehr Vertrauen haben wir in die Ergebnisse.

Toxizität (≥Grad 3):

- **Die Qualität der Evidenz zur Toxizität der neoadjuvanten Chemotherapie ist sehr niedrig.** Toxizität wurde nur für die Interventionsgruppen berichtet, also nur für jene PatientInnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Daher handelt es sich bei diesen Studien aus methodischer Sicht für den Endpunkt Toxizität um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Beobachtungsstudien. Im Gegensatz zu RCTs, die beim GRADE-Prozess in der Einstufung mit hoher Qualität der Evidenz starten und ggf. herab- bzw. hinaufgestuft werden können, beginnen Beobachtungsstudien bereits mit niedriger Qualität der Evidenz. Die Herabstufung auf sehr niedrig beruhte hauptsächlich auf Biasrisiko. Toxizität wurde in den Studien nur schlecht und in unterschiedlichem Ausmaß berichtet, wodurch die Ergebnisse nur teilweise vergleichbar sind. Zudem wurden unterschiedliche Einteilungen der Schweregrade vorgenommen. Es wurden meist nur die aufgetretenen Toxizitäten dargestellt, nicht aber die Anzahl der PatientInnen, die Toxizität erleiden.

3.3 Fragestellung 2

Gibt es Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Chemotherapie nach einer radikalen Zystektomie im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase?

3.3.1 Beschreibung der inkludierten Studien

Für Fragestellung 2 wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten mit Meta-Analysen^{23,24} und sechs (darin enthaltene und zum Teil mehrfach publizierte) RCTs²⁵⁻³³ mit Daten von insgesamt 945 PatientInnen eingeschlossen. Sechs weitere systematische Übersichtsarbeiten³⁴⁻³⁹ wurden identifiziert und entsprachen den Einschlusskriterien, wurden aber durch die rezenteste Arbeit von Leow et al. 2013²³ ersetzt (siehe Appendix B: 6.2.10).

Beide systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen^{23,24} wurden mit niedrigem Biasrisiko bewertet; von den randomisiert kontrollierten Studien eine mit niedrigem²⁵ und die anderen fünf mit unklarem Biasrisiko.²⁶⁻³³ Zwei Studien wurden von öffentlichen Auftraggebern^{25,26}, eine zum Teil von einer Gesellschaft und einer Stiftung^{27,28,30,32} bei drei war die Finanzierung unklar^{29,31,33} und die systematischen Übersichtsarbeiten gaben an, keine Finanzierung erhalten zu haben.^{23,24}

Die systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 enthielt alle 6 eingeschlossenen RCTs^{25-27,29,31,33} (9 Publikationen) und zusätzlich drei Studien, die nur als Abstract publiziert wurden.⁴⁰⁻⁴² Diese drei Studien wurden aufgrund des nicht zutreffenden Publikationstyps gemäß den a priori definierten Einschlusskriterien nicht eingeschlossen, werden aber durch den Einschluss im systematischen Review berücksichtigt. Die extrahierten Endpunkte dieses systematischen Reviews von Leow et al. 2013²³ beschränkten sich auf die Gesamtmortalität (als Gesamtüberleben bezeichnet, dargestellt sind aber immer die Todesfälle) und das Progressions- bzw. Rezidivrisiko (als progressionsfreies Überleben bezeichnet und war in den Primärstudien unterschiedlich definiert). Zusätzlich wurde der Effekt von Einflussfaktoren (Geschlecht, Lymphknotenstatus) mittels Meta-Regressionen untersucht, wenn die Daten aus den Primärstudien dies zuließen. Insgesamt wurden Daten von 945 PatientInnen eingeschlossen. Die Arbeit beruhte auf dem Cochrane-Review von 2006²⁴, der individuelle Patientendaten für die Analyse nutzte. Für die rezentere RCTs, die in der Arbeit von Leow et al. zusätzlich eingeschlossen wurden, waren individuelle Patientendaten nicht verfügbar.²³

Die Primärstudien wurden zusätzlich zur systematischen Übersichtsarbeit bewertet, analysiert und die Daten extrahiert, um unter anderem auf die spezifische Fragestellung von Subgruppen, Nebenwirkungen und anderen Endpunkten (siehe Tabelle 4) einzugehen. Der systematische Cochrane Review aus dem Jahr 2006²⁴ wurde, obwohl bereits vom neueren systematischen Review von Leow et al.²³ ersetzt, eingeschlossen, da dieser Subgruppenanalysen (adjustierte und nicht adjustierte Cox-Regressionen für Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Tumordifferenzierung [grade], Tumorklassifikation [pT] und Lymphknotenstatus [pN]) enthielt. Von einem RCT, der erstmals 1992 publiziert wurde³², wurden 4 Publikationen eingeschlossen.^{27,28,30,32}

Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika erfolgt in Tabelle 11, eine Zusammenfassung der Beurteilung des Biasrisikos in Abbildung 10 und Abbildung 11.

Die untersuchte Population entspricht einer Intention-to-treat (ITT) Analyse, wobei die Patientenzahlen sowohl zwischen Originalpublikationen und systematischen Reviews als auch zwischen den beiden systematischen Reviews leicht abwichen. Bei Unklarheit vertraute die Arbeit von Leow et al.²³ auf die Daten aus dem Cochrane-Review²⁴ (Mitteilung des Autors). Dies ist vermutlich auf die Ausschlüsse während oder nach der Randomisierung zurückzuführen, da nach erfolgter Zystektomie der klinische Befund (cT) durch den zuverlässigeren pathologischen (pT) ersetzt wurde und z.B. PatientInnen mit Plattenepithelkarzinomen von der Studie ausgeschlossen wurde. Dies ist neben den teilweisen Einschlusskriterien von jedem pT-Status bei positivem Lymphknotenbefall⁴⁰ vermutlich auch ein weiterer Grund, dass ein kleiner Teil der Studienpopulationen (6,2% plus mögliche pT1N+ aus Paz-Ares et al.⁴⁰) oberflächliche, nicht muskelinvasive Urothelkarzinome (pT1) aufwies. PatientInnen der Interventionsgruppen (n=475) erhielten eine radikale Zystektomie mit nachfolgender adjuvanter Chemotherapie, die PatientInnen der Kontrollgruppen (n=470) wurden nach erfolgter radikaler Zystektomie beobachtet. Ein RCT prüfte explizit eine adjuvante Chemotherapie gegen eine Chemotherapie im Rezidiv.²⁵ Die Chemotherapien unterschieden sich ebenfalls zwischen den RCTs: Eine Studie verwendete nur Cisplatin³¹, sechs RCTs Cisplatin-hältige Kombinationen^{26,27,29,33,41,42} und zwei Studien Gemcitabin-Cisplatin Kombinationen (Gemcitabin und Cisplatin²⁵ bzw. Gemcitabin, Cisplatin und Paclitaxel⁴⁰). Auch die Dosierungen, Anzahl und Länge der Therapiezyklen waren unterschiedlich. Ein Publikationsbias konnte nicht festgestellt werden.²³

In den folgenden Abschnitten stellen wir die Evidenz dar, geordnet nach Endpunkten, deren Auswahl und Reihung der Wichtigkeit durch die AuftraggeberInnen erfolgte (siehe Tabelle 3). Die ersten Unterkapitel widmen sich Endpunkten zur Wirksamkeit adjuvanter Chemotherapien (Gesamtmortalität, Progressions- bzw. Rezidivrisiko, Tumor-assoziierte Mortalität). Bei jedem Endpunkt wird zuerst auf die allgemeine Wirksamkeit und in weiterer Folge auf Subgruppenergebnisse eingegangen. Subgruppenspezifische Ergebnisse beziehen sich auf Tumorstadium, Lymphknotenbeteiligung, Alter, Nierenfunktion und Performance Status. Wenn in den Studien berichtet, wurden zusätzlich auch andere subgruppenspezifische Ergebnisse berichtet. Die weiteren Unterkapitel behandeln die Toxizität des adjuvanen Behandlungsregimes. Hierzu

wurden keine Ergebnisse zu den a priori definierten Subgruppen berichtet. Während zur allgemeinen Wirksamkeit in Bezug auf die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Progressions- bzw. Rezidivrisiko“ gepoolte Ergebnisse aus Metaanalysen vorliegen, werden die Ergebnisse zu den anderen Endpunkten qualitativ beschrieben, da meist nur Ergebnisse aus einer Studie zu einem Endpunkt vorlagen oder eine quantitative Zusammenfassung der Daten aufgrund hoher Heterogenität methodisch nicht zulässig war. Daten zur Gesamtmortalität und zum Progressions- bzw. Rezidivrisiko lieferte somit der rezenteste systematische Review und die Meta-Analyse.²³ Zusätzliche, vor allem subgruppenspezifische Endpunkte wurden aus den Primärstudien²⁵⁻³³ und dem systematischen Cochrane-Review²⁴ extrahiert.

Die Qualität der Evidenz in Bezug auf die Endpunkte, die von den AuftraggeberInnen als kritisch bzw. wichtig beurteilt wurden, wurde für jeden Vergleich in Form von GRADE Tabellen (siehe Tabelle 12 und Tabelle 14) dargestellt.

Abbildung 10: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen systematischen Reviews für KQ2

	Basiert der systematische Review auf einer klar definierten Forschungsfrage (PICO)?	Basieren die Ein- und Ausschlusskriterien auf klar definierten und geeigneten Kriterien?	War die Literatursuche systematisch und ausreichend umfangreich?	Wurden die Studien von mindestens zwei unabhängigen ReviewerInnen bezüglich Ein-/Ausschluss bewertet?	Wurden die Studien von mindestens zwei unabhängigen ReviewerInnen bezüglich Qualität bewertet?	Wurde die Qualität der eingeschlossenen Studien in der Evidenzsynthese berücksichtigt?	Wurde auf einen möglichen Publikationbias hin überprüft?	Wurde Heterogenität zwischen den Studien statistisch untersucht?	Falls Heterogenität gefunden wurde, wurden mögliche Gründe adäquat untersucht?	Wenn Ergebnisse gepoolt wurden, war dies methodisch berechtigt?	Wurden die richtigen statistischen Methoden angewandt?	Wurden Unterschiede zwischen Subgruppen adäquat untersucht?	Risk of Bias - GESAMTBEWERTUNG
Leow 2013	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Vale, 2006	+	+	+	+	?	?	+	+	keine Het.	+	+	+	+

Legende: Biasrisiko ist = niedrig; = unklar; = hoch; keine Het. = keine Heterogenität

Abbildung 11: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs für KQ2

	Wurde die Randomisierung berichtet?	War die Randomisierung adäquat?	War das Allocation Concealment adäquat?	Waren die Baseline Charakteristika der Studienarme ähnlich?	Wurden die Gruppen gleichermaßen behandelt?	Wurden die Endpunkt-Auswerter verblindet?	War die gesamte Ausfallrate $\geq 20\%$?	War die differenzielle Ausfallrate $\geq 15\%$?	Wurde eine ITT-Analyse durchgeführt?	War die Methodik für mögliche Drop-Outs adäquat?	Waren die Maße für die Endpunkte gleichwertig, valide und zuverlässig?	Wurden Unterschiede zwischen Subgruppen adäquat untersucht?	Risk of Bias - GESAMTBEWERTUNG
Cognetti, 2012	+	+	+	+	-	?	+	+	+	?	+	keine Subgr.	+
Freiha, 1996	+	+	?	?	-	?	+	+	-	NA	+	+	?
Lehmann, 2006	+	+	?	?	-	?	+	-	+	?	+	+	?
Skinner, 1991	+	+	+	+	-	?	+	-	?	?	+	+	?
Stadler, 2011	+	+	?	+	-	?	+	+	+	?	+	+	?
Stöckle, 1992	+	+	?	?	-	?	+	-	+	?	+	+	?
Stöckle, 1995	+	+	?	?	-	?	+	-	+	?	+	+	?
Stöckle, 1996	+	+	?	?	-	?	+	-	+	?	+	+	?
Studer, 1994	+	+	?	+	-	?	+	-	?	?	+	+	?

Legende: Biasrisiko ist = niedrig; = unklar; = hoch; NA = nicht anwendbar; keine Subgr. = keine Subgruppen

3.3.2 Ergebnisse

Nachfolgend wird bei allen Endpunkten zuerst auf die allgemeine Wirksamkeit und in weiterer Folge auf subgruppenspezifische Unterschiede eingegangen.

3.3.2.1 Gesamtmortalität

Die systematische Übersichtsarbeit hatte neben dem Progressions- bzw. Rezidivrisiko die Gesamtmortalität als primären Endpunkt – hierfür wurde auch eine Meta-Analyse samt Sensitivitätsanalyse gemacht. Für die Gesamtmortalität zeigte sich eine relative Risikoreduktion von 23% (HR 0,77, 95%KI 0,59-1,00) bei adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie gegenüber radikaler Zystektomie alleine (siehe Abbildung 12). Diese Reduktion war am Rande der statistischen Signifikanz.²³

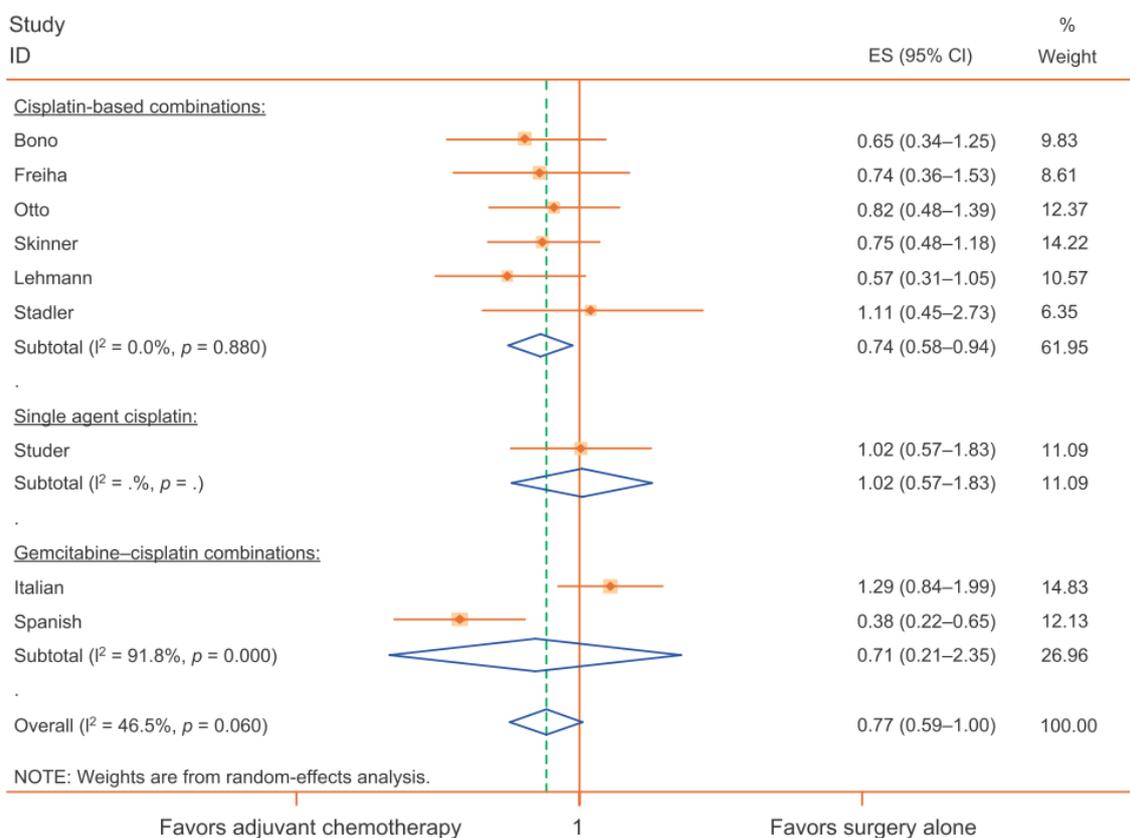


Abbildung 12: Gesamtmortalität: Radikaler Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. alleinige radikale Zystektomie (random effects model)²³

Die Gesamtmortalität wurde in der Meta-Analyse auch nach Chemotherapieregimes (Cisplatin-Monotherapie, Cisplatin-basierte Kombinationstherapien, Gemcitabin-Cisplatin Kombinationstherapien) gepoolt (siehe Abbildung 12).

Die einzige Studie, bei der die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin als Einzelwirkstoff durchgeführt wurde, konnte einen Überlebensvorteil gegenüber der Kontrolle nicht zeigen (HR=1,02; 95%KI 0,57-1,83).³¹

Bei Ausschluss dieser Studie mit adjuvanter Mono-Chemotherapie (Cisplatin)³¹ zeigten acht RCTs in einer Sensitivitätsanalyse eine statistisch signifikante Risikoreduktion hinsichtlich Gesamtmortalität von 26% (HR=0,74; 95%KI 0,55-0,99) für PatientInnen, die mit adjuvanter Kombinations-Chemotherapien (Cisplatin-basierte Kombinationstherapien und Gemcitabin-Cisplatin Kombinationen) behandelt wurden.^{25-27,29,33,40-42} Sechs RCTs zeigten eine statistisch signifikante Risikoreduktion zu versterben von 26% (HR=0,74; 95%KI 0,58-0,94) für PatientInnen, die mit Cisplatin-basierten Kombinationstherapien (ohne Gemcitabin) behandelt wurden. In der Meta-Analyse konnte bei diesen Chemotherapieregimes keine Heterogenität zwischen den Studien gefunden werden.^{26,27,29,33,41,42}

Zwei der rezentere RCTs mit Gemcitabin-Cisplatin Kombinationen zeigten völlig widersprüchliche Ergebnisse: Während die spanische Studie von Paz-Ares et al. (Gemcitabin, Cisplatin, Paclitaxel) mit 142 randomisierten PatientInnen den bisher deutlichsten Therapieerfolg mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 62% (HR=0,38; 95%KI 0,22-0,65) zeigte,⁴⁰ konnte man bei der italienischen Studie von Cognetti et al. (Gemcitabin, Cisplatin) mit 194 randomisierten PatientInnen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko in der Interventionsgruppe von 29% (HR=1,29; 95%KI 0,84-1,99) feststellen, das statistisch nicht signifikant war.²⁵ Die beiden Studien hatten in der Sensitivitätsanalyse den größten Einfluss auf die Risikoreduktion: Schließt man die italienische Studie aus der Meta-Analyse aus, erhält man die günstigsten Ergebnisse für eine adjuvante Chemotherapie, bei Ausschluss der spanischen Studie verhält es sich genau umgekehrt. Unterschiede in Therapie und Einschlusskriterien zwischen den beiden Studien, die als Gründe für die völlig unterschiedlichen Studienergebnisse diskutiert werden können, sind in

Appendix F: Unterschiede zwischen Cognetti et al.²⁵ und Paz-Ares et al.⁴⁰ dargestellt.

Zur Berechnung der Number Needed to Treat (NNT) wurden die Daten aus der in Abbildung 12 dargestellten Meta-Analyse herangezogen, sowie eine Follow-Up Zeit von 2,5 bis 5,75 Jahren (mediane Follow-Up Zeit aller im systematischen Review eingeschlossenen Studien) zugrunde gelegt. Das angenommene Kontrollrisiko (ACR, assumed control risk) wurde aus der Häufigkeit an Todesfällen in den Kontrollgruppen in Relation zur PatientInnenanzahl der Kontrollgruppen ermittelt (ACR=0,52; das bedeutet, dass 52% der PatientInnen ohne adjuvante Chemotherapie im Follow-up Zeitraum verstarben). Bei einem angenommenen Kontrollrisiko von 0,52 beträgt die errechnete NNT 9. Das bedeutet, dass 9 PatientInnen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden müssen, damit ein/e PatientIn bezüglich Gesamtmortalität davon profitiert.

Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist moderat. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Kombinations-Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist moderat. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist hoch. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante

Cisplatin Mono-Chemotherapie keinen Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist niedrig. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Gemcitabin-Cisplatin-Kombinationstherapien zu keinen Verbesserungen der Gesamtmortalität kommt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.2 Gesamtmortalität nach Subgruppen: Lymphknotenstatus (pN)

Im systematischen Review von Leow et al. von 2013 zeigte sich der Lymphknotenstatus der PatientInnen als Einflussfaktor auf den Behandlungseffekt, allerdings nur für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko. Für die Gesamtmortalität konnte in Meta-Regressionen ein statistisch signifikanter Effekt des Lymphknotenstatus nicht gezeigt werden ($p > 0,05$). Dabei wurden sowohl die absolute Anzahl der PatientInnen mit pN0 vs. pN+ analysiert, als auch ein Vergleich von Studien mit mehr als 50% N+ PatientInnen vs. Studien mit $\leq 50\%$ N+ gemacht.²³ Auch der Cochrane-Review von 2006, den wir aufgrund enthaltener Subgruppenanalysen zusätzlich eingeschlossen haben, konnte eine unterschiedliche Wirksamkeit nach Lymphknotenstatus nicht zeigen.²⁴ Die einzelnen RCTs zeigten widersprüchliche Ergebnisse oder die Subgruppenanalysen wurden nur in prognostischer Hinsicht gemacht.

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Lymphknotenstatus in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.3 Gesamtmortalität nach Subgruppen: Tumorausdehnung (pT)

Der Cochrane-Review konnte eine unterschiedliche Wirksamkeit bei den untersuchten Subgruppen nach Tumorausdehnung nicht zeigen (p-Wert nicht berichtet).²⁴ Auch ein RCT, bei dem diese Subgruppen analysiert wurden, konnte eine differentielle Wirksamkeit nicht finden.³¹

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Tumorausdehnung (pT) in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.4 Gesamtmortalität nach Subgruppen: Alter

Der Cochrane-Review konnte eine unterschiedliche Wirksamkeit bei den untersuchten Subgruppen nach Alter nicht zeigen.²⁴

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Alter in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.5 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Nierenfunktion**

Für die Gesamtmortalität bei Subgruppen nach Nierenfunktion konnte keine Evidenz gefunden werden.

3.3.2.6 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Performance Status**

Für die Gesamtmortalität bei Subgruppen nach Performance Status konnte keine Evidenz gefunden werden. Eine solche Subgruppenanalyse war im Cochrane Review geplant, konnte aber aufgrund mangelnder Daten nicht durchgeführt werden.²⁴

3.3.2.7 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie**

Ein RCT mit 194 randomisierten zystektomierten PatientInnen untersuchte die Gesamtmortalität nach Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie (Adjuvante Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin vs. Chemotherapie bei Rezidiv). Für die Gesamtmortalität konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht gezeigt werden (HR 1,29; 95%KI 0,84-1,99).²⁵

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie in Bezug auf die Gesamtmortalität gibt, ist niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.8 **Gesamtmortalität nach Subgruppen: weitere Subgruppen**

Beide systematischen Übersichtsarbeiten konnten eine unterschiedliche Wirksamkeit bei den untersuchten Subgruppen nach Geschlecht nicht zeigen ($p > 0,05$ ²³; p-Wert nicht berichtet²⁴). Weiters konnte der Cochrane-Review einen Einfluss der Tumordifferenzierung (grade) nicht finden [p-Wert nicht berichtet]. Subgruppenanalysen in Bezug auf Hämoglobin vor Behandlung und Tumordurchmesser waren aufgrund mangelnder Daten nicht möglich (p-Werte nicht berichtet).²⁴

An dieser Stelle sei auch noch der RCT von Stadler et al.²⁶ erwähnt, der von 521 zystektomierten PatientInnen 499 Präparate von pT1-2 N0 M0 Blasenzellkarzinomen auf eine Expression des p53 Tumor-Suppressor-Proteins untersuchte. Die p53-positiven und bereits zystektomierten PatientInnen (n=114) wurden zu einer adjuvanten Cisplatin-basierten Kombinations-Chemotherapie oder Beobachtung randomisiert. Dabei konnten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Gesamtmortalität nicht gezeigt werden. Für die 499 nicht randomisierten PatientInnen konnte ein Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen p53-positiven und p53-negativen PatientInnen ebenfalls nicht gefunden werden, was den p53-Status auch als prognostischen Marker ausschließen würde.²⁶

3.3.2.9 Progressions- bzw. Rezidivrisiko

Die systematische Übersichtsarbeit hatte neben der Gesamtmortalität auch das Progressions- bzw. Rezidivrisiko als primären Endpunkt; hierfür wurde eine Meta-Analyse samt Sensitivitätsanalyse gemacht. Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko (war in den inkludierten Studien unterschiedlich definiert) zeigte sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion von 34% (HR=0,66; 95%KI 0,48-0,92) bei adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie gegenüber alleiniger radikaler Zystektomie (siehe Abbildung 13).²³

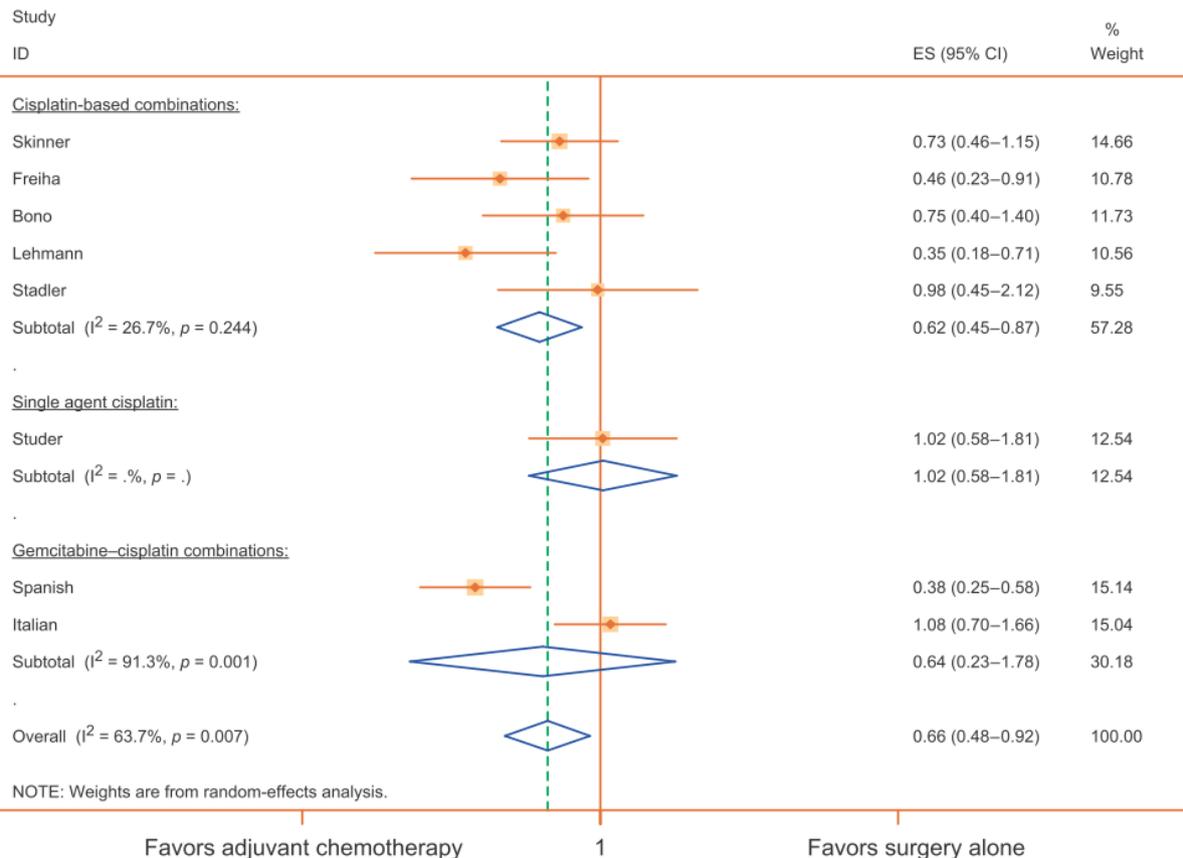


Abbildung 13: Progressions- bzw. Rezidivrisiko: Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. alleinige radikale Zystektomie (random effects model)²³

Das Progressions- bzw. Rezidivrisiko wurde in der Meta-Analyse auch nach Chemotherapieregimes (Cisplatin-Monotherapie, Cisplatin-basierte Kombinationstherapien, Gemcitabin-Cisplatin Kombinationstherapien) gepoolt (siehe Abbildung 13).

Schließt man die einzige Studie, bei der die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin als Einzelwirkstoff durchgeführt wurde³¹, aus der Meta-Analyse aus, ergibt sich eine höhere Risikoreduktion von 37% (HR=0,63; 95%KI 0,44-0,89; $p=0,009$) für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko, verglichen mit einer Risikoreduktion von 34% über alle Studien hinweg.²³

Im Gegensatz zu den insgesamt heterogenen Studienergebnissen waren die Ergebnisse der RCTs mit Cisplatin-basierten Kombinationstherapien (ohne Gemcitabin) weniger unterschiedlich als über alle Therapieregimes hinweg. Die fünf RCTs mit Cisplatin-basierten Kombinationstherapien, für die das Progressions- bzw. Rezidivrisiko berichtet wurde, zeigten eine relative Risikoreduktion von 38% (HR=0,62; 95%KI 0,45-0,87), die auch statistisch signifikant war.^{26,27,29,33,42}

Wie bereits oben für die Gesamtmortalität beschrieben, zeigen neben der Studie mit Mono-Chemotherapie zwei rezente RCTs von Cognetti et al.²⁵ und Paz-Ares et al.⁴⁰ mit Gemcitabin-Cisplatin Kombinationstherapien völlig widersprüchliche Ergebnisse: wie bei der Gesamtmortalität überlappen sich auch beim Progressions- bzw. Rezidivrisiko die Konfidenzintervalle nicht. Die beiden Studien hatten in der Sensitivitätsanalyse den größten Einfluss auf die Risikoreduktion: Schließt man die italienische Studie von Cognetti et al aus der Meta-Analyse aus, erhält man die günstigsten Ergebnisse für eine adjuvante Chemotherapie, bei Ausschluss der spanischen Studie von Paz-Ares et al. verhält es sich genau umgekehrt. Bei Ausschluss der spanischen Studie ergibt sich eine Risikoreduktion von 23% (HR=0,77; 95%KI 0,55-0,999; p=0,05), die am Rande der statistischen Signifikanz liegt.²³ Unterschiede in Therapie und Einschlusskriterien zwischen den beiden Studien, die als Gründe für die völlig unterschiedlichen Studienergebnisse diskutiert werden können, sind in

Appendix F: Unterschiede zwischen Cognetti et al.²⁵ und Paz-Ares et al.⁴⁰ dargestellt.

Zur Berechnung der NNT wurden die Daten aus der in Abbildung 13 dargestellten Meta-Analyse herangezogen sowie eine Follow-Up Zeit von 2,5 bis 5,75 Jahren (mediane Follow-Up Zeit aller im systematischen Review eingeschlossenen Studien) zugrunde gelegt. Das angenommen Kontrollrisiko (ACR) wurde aus der Häufigkeit an Fällen von Progression- bzw. Rezidiven in den Kontrollgruppen in Relation zur PatientInnenanzahl der Kontrollgruppen ermittelt (ACR=0,57). Die errechnete NNT beträgt 6. Dies bedeutet, dass 6 PatientInnen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden müssen, damit ein/e PatientIn in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko davon profitiert.

Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist moderat. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Kombinations-Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist moderat. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist hoch. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Cisplatin Mono-Chemotherapie keinen Unterschied in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist niedrig. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Gemcitabin-Cisplatin-Kombinationstherapien zu keinen Verbesserungen des Progressions- bzw. Rezidivrisikos kommt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.10 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen: Lymphknotenstatus (pN)

Im systematischen Review von Leow et al. von 2013²³ zeigte sich der Lymphknotenstatus der PatientInnen als Einflussfaktor auf den Behandlungseffekt. Teilt man die Studien in zwei Kategorien nach Anzahl der PatientInnen mit positiven Lymphknoten ein, zeigen sich die Ergebnisse homogener

und deutlicher, im Gegensatz zu den Ergebnissen über alle eingeschlossenen Studien hinweg (siehe oben). Die adjuvante Chemotherapie führte in Studien, bei denen weniger als 50% der PatientInnen befallene Lymphknoten hatten,^{25,31,33,42} zu einer statistisch nicht signifikanten relativen Risikoreduktion von 11% (HR=0,89; 95%KI 0,69-1,15)²³ des Progressions- bzw. Rezidivrisikos. Bei Studien, in der die Mehrheit der PatientInnen Lymphknoten-positiv war,^{27,29,40} reduzierte sich das relative Risiko für eine Progression bzw. ein Rezidiv statistisch signifikant um 61% (HR=0,39; 95%KI 0,28-0,54). Der Forest Plot der Meta-Analyse dazu ist in Abbildung 14 dargestellt. Für zwei Studien^{26,41} konnte das Progressions- bzw. Rezidivrisiko nicht nach Lymphknotenstatus stratifiziert werden. Die einzelnen RCTs zeigten hingegen widersprüchliche Ergebnisse oder die Subgruppenanalysen wurden nur in prognostischer Hinsicht gemacht.

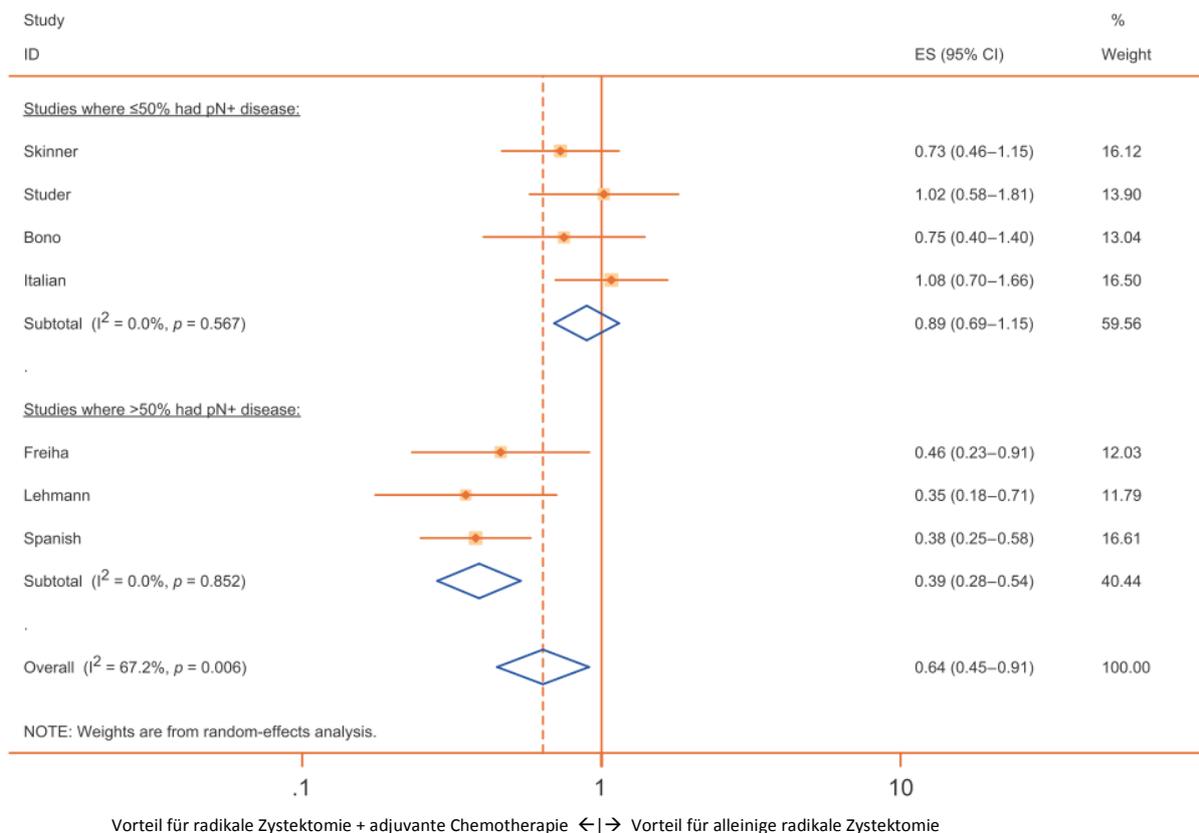


Abbildung 14: Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen (Lymphknotenstatus pN): Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. alleinige radikale Zystektomie (random effects model)²³

Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Chemotherapie bei Lymphknotenpositiven PatientInnen einen Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist niedrig. Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Chemotherapie bei Lymphknotennegativen PatientInnen keine Verbesserungen in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.11 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen: Tumorausdehnung (pT)

Ein einzelner RCT, bei dem diese Subgruppen analysiert wurden, konnte eine differentielle Wirksamkeit nicht finden.³³

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Tumorausdehnung (pT) in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.12 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen: Alter

Ein einzelner RCT, bei dem diese Subgruppen analysiert wurden, konnte eine differentielle Wirksamkeit nicht finden.³³

Die Stärke der Evidenz, dass es keinen differenziellen Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Subgruppen eingeteilt nach Alter in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.13 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen: Nierenfunktion

Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko bei Subgruppen nach Nierenfunktion konnte keine Evidenz gefunden werden.

3.3.2.14 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen: Performance Status

Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko bei Subgruppen nach Performance Status konnte keine Evidenz gefunden werden.

3.3.2.15 Progressions- bzw. Rezidivrisiko nach Subgruppen: weitere Subgruppen

Ein einzelner RCT bei dem Subgruppen nach Geschlecht und Tumordifferenzierung analysiert wurden, konnte eine differentielle Wirksamkeit nicht finden.³³

Beim RCT von Stadler et al.²⁶, der Subgruppen bezüglich einer Expression des p53 Tumor-Suppressor-Proteins untersuchte, konnten, wie bereits für die Gesamtmortalität beschrieben, Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Progressions- bzw. Rezidivrisiko nicht gefunden werden. Das Progressions- bzw. Rezidivrisiko wurde als kumulative Inzidenz eines Rezidivs gemessen.²⁶

3.3.2.16 Tumor-assoziierte Mortalität

Die Tumor-assoziierte Mortalität bzw. das Tumor-spezifische Überleben wurde in drei RCTs gemessen.^{27,31,33} Dabei zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse:

In einer randomisiert kontrollierten Studie aus Deutschland hatten PatientInnen der Interventionsgruppe (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie nach radikaler Zystektomie) ein medianes Tumor-spezifisches Überleben von 71,8 Monaten (52% nach 5 Jahren), im Vergleich zu 20,4 Monaten (17% nach 5 Jahren) in der Kontrollgruppe (alleinige radikale Zystektomie). Die Wahrscheinlichkeit für die Tumor-assoziierte Mortalität war für die Kontrollgruppe demnach 2,5-fach erhöht, was auch statistisch signifikant war (HR=2,52; 95%KI 1,28-4,99; p=0,007). Während des Follow-up Zeitraums verstarben 13 von 26 (50%) der PatientInnen in der Interventionsgruppe und 19 von 23 (83%) der PatientInnen in der Kontrollgruppe am Tumor.²⁷

In einem Schweizer RCT mit 91 randomisierten PatientInnen, von denen nur 77 analysiert wurden, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied für die Tumor-assoziierte Sterblichkeit zwischen Interventionsgruppe mit adjuvanter Monotherapie (38%) und Kontrollgruppe (45%) nicht festgestellt werden (p-Werte nicht berichtet). Diese Studie konnte auch für die anderen Endpunkte einen Vorteil für die adjuvante Therapie nicht zeigen.³¹

Ein RCT aus den USA mit 102 randomisierten und 91 analysierten PatientInnen beschrieb die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 3 Jahren an Blasenkrebs zu versterben: Für die Interventionsgruppe war diese 29% und für die Kontrollgruppe 50% (p-Werte nicht berichtet).³³

Die Stärke der Evidenz, dass es durch adjuvante Chemotherapie einen Vorteil in Bezug auf die Tumor-assoziierte Mortalität gibt, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 12).

3.3.2.17 Tumor-assoziierte Mortalität nach Subgruppen

Für den Endpunkt Tumor-assoziierte Mortalität wurden in den eingeschlossenen Studien keine subgruppenspezifischen Ergebnisdaten berichtet.

Tabelle 11: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Wirksamkeit von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate		
Erstautor, Jahr	Leow, 2013 ²³	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie (n=475)	Radikale Zystektomie (n=470)	Gesamtüberleben (Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie)			
Studiendesign	Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs			Alle CT-Regimes (9 RCTs)	HR 0,77 (95%KI 0,59-1,00) Heterogenität: I ² =46,5%, p=0,06		
Land	kA			Cisplatin-basierte Kombinations-CT (6 RCTs)	HR 0,74 (95%KI 0,58-0,94) Heterogenität: I ² =0,0%, p=0,88		
Sponsor	Keiner			Cisplatin-Einzelwirkstoff-CT (1 RCT)	HR 1,02 (95%KI 0,57-1,83) Heterogenität: I ² =nm, p=nm		
Bias-Risiko	Niedrig			Gemcitabin-Cisplatin-Kombinations-CT (2 RCTs)	HR 0,71 (95%KI 0,21-2,35) Heterogenität: I ² =91,8%, p=0,000		
Dauer der Studie bzw. Intervention	PatientInnen wurden zwischen April 1984 und Juli 2007 eingeschlossen; Medianes Follow-up: 30-69 Monate			Progressions- bzw. Rezidivrisiko (Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie)			
Population, Einschlusskriterien	PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, T2-T4a ³ , durch Biopsie diagnostiziert; keine vorherige neoadjuvante Chemotherapie			Alle CT-Regimes (9 RCTs)	HR 0,66 (95%KI 0,48-0,92) Heterogenität: I ² =63,7%, p=0,007		
PatientInnen (n) [ITT-Population]	945 randomisiert			Cisplatin-basierte Kombinations-CT (5 RCTs)	HR 0,62 (95%KI 0,45-0,87) Heterogenität: I ² =26,7%, p=0,244		
				Cisplatin-Einzelwirkstoff-CT (1 RCT)	HR 1,02 (95%KI 0,58-1,81) Heterogenität: I ² =nm, p=nm ⁴		
				Gemcitabin-Cisplatin-Kombinations-CT (2 RCTs)	HR 0,64 (95%KI 0,23-1,78) Heterogenität: I ² =91,3%, p=0,001		

³ teils auch Studien mit einer Minderheit von T1 PatientInnen eingeschlossen

⁴ Nur eine Studie

Studiendetails	Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
			Subgruppenspezifische Endpunkte Gesamtmortalität [N0 vs. N+ (absolute Anzahl PatientInnen) und Verhältnis (<1 vs. >1) Anzahl PatientInnen N0/N+ pro Studie]	p>0,05 (für alle Meta- Regressions p-Werte)
			Progressions- bzw. Rezidivrisiko [Studien mit ≤50% PatientInnen mit pN+]	HR 0,89 (95%KI 0,69-1,15) [Heterogenität: I ² =0,0%, p=0,567]
			Progressions- bzw. Rezidivrisiko [Studien mit >50% PatientInnen mit pN+]	HR 0,39 (95%KI 0,28-0,54), [Heterogenität: I ² =0,0%, p=0,852]
			Progressions- bzw. Rezidivrisiko [Studien, bei denen pN Stratifizierung möglich war]	HR 0,64 (95%KI 0,45-0,91), [Heterogenität: I ² =67,2%, p=0,006]

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate	
Erstautor, Jahr	Vale, 2006 ²⁴	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie (n=246)	Radikale Zystektomie (n=245)	Subgruppenspezifische Endpunkte		
Studiendesign	Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs			Gesamt mortalität [Alter, Geschlecht, Tumordifferenzierung, pT, pN]	Kein Unterschied in Wirksamkeit (p-Werte nicht berichtet)	
Land	kA			Gesamt mortalität [Performance Status, Hämoglobin vor Behandlung, Tumordurchmesser]	Analyse aufgrund mangelnder Daten nicht möglich	
Sponsor	Keiner	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht				
Bias-Risiko	Niedrig	Keine wesentlichen Baseline-Unterschiede				
Dauer der Studie bzw. Intervention	Medianes Follow-up: 41 ⁴² -178 ³¹ Monate	<i>Alter, median:</i> 61,5 (55-67)	62,0 (57-68)			
Population, Einschlusskriterien	PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom (transitional), T2-T4a5, durch Biopsie diagnostiziert	<i>Alter:</i> <55 Jahre: 24% 55-64 Jahre: 37% >64 Jahre: 38%	18% 43% 40%			
PatientInnen (n) [ITT-Population]	498 randomisiert 493 IPD verfügbar 491 analysiert	<i>M/W:</i> 83% / 17%	80% / 20%			

⁵ teils auch Studien mit einer Minderheit von T1 PatientInnen eingeschlossen

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Cognetti, 2012 ²⁵	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [4 Zyklen (per 28 Tage) AC In 2 Subgruppen randomisiert: a) GEM 1000mg/m ² (Tage 1, 8, 15) + CIS 70mg/m ² (Tag 2) [n=43] b) GEM (wie Arm a) + CIS 70mg/m ² (Tag 15) [n=46] (n=102)	Radikale Zystektomie (GEM-CIS Chemotherapie bei ersten Anzeichen eines Rezidivs) (n=92)	Gesamt mortalität <i>(Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie + Chemotherapie bei Rezidiv)</i>	
Studiendesign	RCT, multizentrisch			Gesamt mortalität HR 1,29 (95%KI 0,84-1,99; p=0,24)	
Land	Italien			Subgruppenspezifische Endpunkte <i>(Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie + Chemotherapie bei Rezidiv)</i>	
Sponsor	Italienisches Gesundheitsministerium			5-Jahres Gesamtüberleben (N0) 64,5% vs. 73,2%, p=0,65	
Bias-Risiko	Niedrig			5-Jahres Gesamtüberleben (N+) 25,8% vs. 27,6%, p=0,71	
Dauer der Studie bzw. Intervention	Dauer der Studie: 6 Jahre (09/2001-07/2007; frühzeitiger Abbruch wegen zu wenig PatientInnen), finale Analyse 2009; Mediane Dauer von radikaler Zystektomie bis zu AC: 8 Wochen (Range 4-12)	5-Jahres Progressionsfreies Überleben (N0) 57,6% vs. 59,5%, p=0,97		5-Jahres Progressionsfreies Überleben (N+) 18,9% vs. 19,4%, p=0,80	
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT2G3, pT3-4, N0-2	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht			
		pN0: 48,5% (47/97)	57,0% (49/86)		
		pN1: 20,6% (20/97)	22,1% (19/86)		
		pN2: 30,9% (30/97)	20,9% (18/86) [n.s.]		
		Alter, median: 64J (38-75)	63J (36-75) [n.s.]		
PatientInnen (n)	194 randomisiert 183 analysiert	M/W: 90/7	75/11 [n.s.]		

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Lehmann et al. 2006 ²⁷ , Stöckle et al. 1996 ²⁸ , Stöckle et al. 1995 ³⁰ , Stöckle et al. 1992 ³²	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [MVAC oder MVEC: Methotrexat 30 mg/m ² an Tag 1, 15, 22; Vinblastin 3mg/m ² an Tag 2, 15, 22; Doxorubicin 30 mg/m ² oder Epirubicin 45 mg/m ² an Tag 2; Cisplatin 70 mg/m ² an Tag 2; 28- Tage Zyklus]	Radikale Zystektomie (n=23)	Tumor-spezifische Mortalität <i>Radikale Zystektomie vs. radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie</i>	HR 2,52 (95%KI 1,28-4,99), p=0,007 [HR für Kontrollgruppe]
Studiendesign	RCT, zwei Kliniken				
Land	Deutschland				
Sponsor	Zum Teil durch Gunther-Voges Gesellschaft und Stiftung Berliner Bank, Deutschland				
Bias-Risiko	Unklar				
Dauer der Studie bzw. Intervention	Beobachtungsdauer: max. 17 Jahre; letztes Follow-Up April 2004; Rekrutierung Mai 1987 bis Dezember 1990 (frühzeitiger Stopp, da signifikanter Vorteil für Interventionsgruppe bei rezidivfreiem Überleben	(n=26)			
		Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht			
		<i>pT1-2: 12% (3/26)</i>	26% (6/23)		
		<i>pN0/pN+: 38%/62%</i>	43%/57%		
		<i>Alter, median: 58,8J</i>	62,7J;		
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT1-3a pN0, pT3-4a pN+; komplett resezierter Tumor; keine vorherige Radio- oder Chemotherapie	M/W: 22/4	19/4		
PatientInnen (n)	49 randomisiert				

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Studer et al. 1994 ³¹	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [innerhalb 8 Wochen nach OP; Cisplatin 90mg/m ² i.v. (3x30mg/m ² pro Tag für 3 Tage); 3 Zyklen alle 4 Wochen] (n=37)	Radikale Zystektomie (n=40)	Tumor-spezifische Mortalität	
Studiendesign	RCT, multizentrisch			Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie	14/37 (38%) vs. 18/40 (45%); RR 0,84 (95%KI 0,49-1,44); p=0,5266 selbst berechnet
Studie, Land	SAKK Studie, Schweiz			Subgruppenspezifische Endpunkte (Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie)	
Sponsor	kA			5Jahres-Gesamt mortalität (≤pT3a)	n.s.
Bias-Risiko	Unklar			5Jahres-Gesamt mortalität (pT3b + pT4a)	n.s.
Dauer der Studie bzw. Intervention	Dauer der Studie: 8 Jahre (04/1984-06/1992; frühzeitiger Einschluss-Stopp (06/1989) wegen zu wenig PatientInnen			Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht	
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT2-4a N0-2 ⁶ M0, multifokale rezidivierende pT1 Tumoren wurden auch eingeschlossen (n=5); keine vorherige oder derzeitige andere bösartige Tumoren; WHO performance status 0-1; Alter <75 Jahre; postoperative Creatinin Clearance ≥60ml/min	≤pT3a/pT3b-4a: 51%/49%	58%/43% [n.s.]		
		vaskuläre Invasion: 46%	38% [n.s.]		
		Alter, median: 64 (54-73) Jahre	61(41-65) Jahre		
		M/W: 30/7	27/13		
PatientInnen (n)	91 randomisiert 77 analysiert				

⁶ Stadium N2 und N3 wurden ausgeschlossen, bei Verdacht oder nicht eindeutigen Befund aber eingeschlossen

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Skinner et al. 1991 ³³	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [PAC: Cisplatin 100mg/m ² , 60mg/m ² Doxorubicin, 600mg/m ² Cyclophosphamid ⁷ ; 6 Wochen nach OP; 4 Zyklen in Intervallen zu 28 Tagen]	Radikale Zystektomie (n=47)	Tumor-spezifische Mortalität (Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie)	
Studiendesign	RCT			Wahrscheinlichkeit, innerhalb 29% vs 50%; p-Wert nicht von 3 Jahren an Blasenkrebs zu berichtet versterben	
Land	USA				
Sponsor	kA			Subgruppenspezifische Endpunkte (Radikale Zystektomie + adjuvante Chemotherapie vs. radikale Zystektomie)	
Bias-Risiko	Unklar			Zeit bis Rezidiv (median), keine befallenen Lymphknoten (n=58) 6,58 Jahre vs. 7,33 Jahre ⁸ , p=0,043	
Dauer der Studie bzw. Intervention	Beobachtungsdauer: max. 9 Jahre; Letztes Follow-Up: Mai 1989; Rekrutierung Juli 1980 bis Dezember 1988	(n=44)		Zeit bis Rezidiv (median), 1 befallener Lymphknoten (n=17) 7,59 Jahre ⁸ vs. 1,00 Jahre, p=0,017	
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT3-4a N0 M0; pT1-4a N+ M0; keine vorherige Radio- oder Chemotherapie; Alter 9-75 Jahre; keine befallenen Lymphknoten oberhalb der	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Gesamtüberleben (median), 8,41 Jahre ⁸ vs. 6,82 Jahre, p=0,14	
		<i>pT1-2:</i> 7% (3/44)	11% (5/44)	keine befallenen Lymphknoten (n=58)	
		<i>pN0/pN+:</i> 61%/39%	66%/34%		
		<i>Alter, median.:</i> 61 (22-75) Jahre	62 (30-73) Jahre	Gesamtüberleben (median), 1 befallener Lymphknoten (n=17) 7,59 Jahre ⁸ vs. 1,42 Jahre, p=0,027	
	<i>M/W:</i> 34/10	35/12	Gesamtüberleben (median), 2 oder mehr befallene Lymphknoten (n=16) 1,42 Jahre vs. 0,58 Jahre, p=0,23		

⁷ Bis April 1983 wurde die Chemotherapie individuell modifiziert (v.a. mit Fluorouracil, Vinblastin, Bleomycin); ab Mai 1983 erhielten dann alle PatientInnen PAC

⁸ Median nicht erreicht; Werte entsprechen dem letzten Follow-Up

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
	Aortenbifurkation; Serum Creatinin $\leq 1,0 \text{ mg/dl/m}^2$; Karnofsky performance status ≥ 50			Gesamtüberleben und Zeit bis Rezidiv; Alter (≤ 64 , ≥ 65 Jahre); Geschlecht; pT (1,2,3a,3b,4); Tumordifferenzierung [grade] (2,3,4)	n.s.
PatientInnen (n)	102 randomisiert 91 analysiert				

CT= Chemotherapie, cT1 bzw. cT2= Tumorstadien des Primärtumors nach TNM-Staging (c = klinische Klassifikation), SD= Standardabweichung, J= Jahre, M= männlich, W= weiblich, n.s.= nicht signifikant, n= Anzahl PatientInnen, Mo= Monate, HR= Hazard Ratio, I= Interventionsgruppe, K= Kontrollgruppe, kA= keine Angaben; vs.= versus, AC= adjuvante Chemotherapie, GEM= Gemcitabin, CIS= Cisplatin, m= männlich, w= weiblich, DF= degrees of freedom (Freiheitsgrade), nm= nicht möglich, MTX= Methotrexat, RgKoE= Regressionskoeffizient, CreaCl= Creatinin Clearance, SE= Standardfehler, IPD= individuelle Patienten-Daten

Tabelle 12: GRADE Tabelle zur Wirksamkeit von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase**Population:** Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0 oder Tx, N=1/2, M=0)**Intervention:** Adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie**Vergleichsgruppe:** Radikale Zystektomie

Endpunkte	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI) bzw. p-Wert	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie	Radikale Zystektomie				
	Ereignisse in der Studienpopulation					
Gesamtmortalität (alle Therapieregimes) Follow-up: median 30-69 Monate ³	450 per 1000 (349 bis 517)	517 per 1000	HR 0.77 (0.59 bis 1)	945 (9 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ²	
Gesamtmortalität (alle Kombinationstherapien) Follow-up: median 30-69 Monate ³	419 per 1000 (332 bis 516)	520 per 1000	HR 0.74 (0.55 bis 0.99)	854 (8 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ²	
Gesamtmortalität (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie) Follow-up: median 30-69 Monate ³	467 per 1000 (357 bis 511)	533 per 1000	HR 0.74 (0.58 bis 0.94)	518 (6 Studien)	⊕⊕⊕⊕ hoch	
Gesamtmortalität (Cisplatin-Monotherapie) Follow-up: median 178 Monate	500 per 1000 (318 bis 707)	489 per 1000	HR 1.02 (0.57 bis 1.83)	91 (1 Studie)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ⁴	
Gesamtmortalität (Gemcitabin-Cisplatin-Kombinationstherapie) Follow-up: median 30-69 Monate ³	412 per 1000 (135 bis 804)	500 per 1000	HR 0.71 (0.21 bis 2.35)	336 (2 Studien)	⊕⊕⊕⊖ sehr niedrig ^{4,5}	
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse: Lymphknotenstatus pN Follow-up: median 30-69 Monate ³	kA	kA	n.s. p-Wert nicht berichtet	741 (7 Studien)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ^{6,7,8}	
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse: Tumorausdehnung pT Follow-up: median 41-178 Monate ⁹	kA	kA	n.s. p-Wert nicht berichtet	kA (5 Studien ¹⁰)	⊕⊕⊕⊖ sehr niedrig ^{6,11,12}	
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse: Alter Follow-up: median 41-178 Monate ⁹	kA	kA	n.s. p-Wert nicht berichtet	491 (6 Studien)	⊕⊕⊕⊖ sehr niedrig ^{6,12}	
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse: Nierenfunktion	Keine Evidenz					Geplante Analyse war aufgrund mangelnder Daten nicht möglich
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse: Performance Status	Keine Evidenz					Geplante Analyse war aufgrund mangelnder

					Daten nicht möglich	
Gesamtmortalität Subgruppenanalyse: Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie) Follow-up: median 35 Monate	451 per 1000 (361 bis 654)	413 per 1000	HR 1.29 (0.84 bis 1.99)	194 (1 Studie)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ¹³	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ (alle Therapieregimes) Follow-up: median 30-69 Monate ³	476 per 1000 (336 bis 543)	574 per 1000	HR 0.66 (0.48 bis 0.92)	822 (8 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ (alle Kombinationstherapien) Follow-up: median 30-69 Monate ³	422 per 1000 (318 bis 539)	581 per 1000	HR 0.63 (0.44 bis 0.89)	731 (7 Studien)	⊕⊕⊕⊖ moderat ¹	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie) Follow-up: median 30-69 Monate ³	493 per 1000 (321 bis 526)	576 per 1000	HR 0.62 (0.45 bis 0.87)	406 (5 Studien)	⊕⊕⊕⊕ hoch	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ (Cisplatin-Monotherapie) Follow-up: median 178 Monate	522 per 1000 (340 bis 726)	511 per 1000	HR 1.02 (0.58 bis 1.81)	91 (1 Studie)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ⁴	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ (Gemcitabin-Cisplatin-Kombinationstherapie) Follow-up: durchschn. 30-69 Monate ³	442 per 1000 (184 bis 793)	588 per 1000	HR 0.64 (0.23 bis 1.78)	325 (2 Studien)	⊕⊕⊕⊖ sehr niedrig ^{4,5}	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ Subgruppenanalyse: Lymphknotenstatus pN0 Follow-up: median 30-69 Monate ³	504 per 1000 (429 bis 607)	557 per 1000	HR 0.89 (0.69 bis 1.15)	466 (4 Studien)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ⁷	Studien mit 50% oder weniger PatientInnen mit pN+
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ Subgruppenanalyse: Lymphknotenstatus pN+ Follow-up: median 30-69 Monate ³	533 per 1000 (338 bis 548)	770 per 1000	HR 0.39 (0.28 bis 0.54)	242 (3 Studien)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ⁷	Studien mit mehr als 50% PatientInnen mit pN+
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ Subgruppenanalyse: Tumorausdehnung pT Follow-up: bis zu 107 Monate	kA	kA	n.s. p-Wert nicht berichtet	91 (1 Studie)	⊕⊕⊕⊖ sehr niedrig ^{6,14}	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ Subgruppenanalyse: Alter Follow-up: bis zu 107 Monate	kA	kA	n.s. p-Wert nicht berichtet	91 (1 Studie)	⊕⊕⊕⊖ sehr niedrig ^{6,14}	
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ Subgruppenanalyse: Nierenfunktion	Keine Evidenz					
Progressions- bzw. Rezidivrisiko¹⁶ Subgruppenanalyse: Performance Status	Keine Evidenz					
Tumor-assoziierte Mortalität Follow-up median 160-178 Monate ⁹	429 per 1000 (301 bis 610)	587 per 1000	RR 0.73 (0.51 bis 1.04)	126 (2 Studien)	⊕⊕⊕⊖ niedrig ^{12,14}	
Tumor-assoziierte Mortalität Subgruppenanalysen	Keine Evidenz					

-
- ¹ Heterogenität zwischen Studien
- ² Effektschätzer liegen teils weit auseinander; 95% Konfidenzintervall tangiert Schwelle zu keinem Unterschied zwischen den Behandlungen; einzelne Studien haben großen Einfluss auf den Effektschätzer (Sensitivitätsanalysen)
- ³ Medianes Follow-up ist über alle RCTs hinweg berechnet, die im systematischen Review eingeschlossen wurden
- ⁴ Wenige Ereignisse und breites 95% Konfidenzintervall, das von Vorteil für Zystektomie + adjuvante Chemotherapie bis hin zu Vorteil für alleinige radikale Zystektomie reicht
- ⁵ Sehr große Heterogenität zwischen Studien
- ⁶ Retrospektive Analyse mit eingeschränkter Aussagekraft
- ⁷ Analyse nur auf Studienebene (Meta-Regressionen für den Vergleich von Studien mit weniger als 50% PatientInnen mit pN+ vs. Studien mit mehr als 50% PatientInnen mit pN+ und auf die absolute Anzahl an PatientInnen mit pN0/pN+)
- ⁸ Auch der Cochrane Review konnte in Cox-Regressionen einen Einfluss des Lymphknotenstatus nicht zeigen
- ⁹ Dieser Bereich markiert die Studie mit dem kürzesten medianen Follow-up und die Studie mit dem längsten medianen Follow-up
- ¹⁰ 5 von 6 Studien für diese Analyse eingeschlossen; Auswahl aufgrund der Verfügbarkeit der Daten
- ¹¹ Nicht berichtet welche Studien für diese Subgruppenanalyse eingeschlossen wurden und wieviele PatientInnen analysiert wurden
- ¹² Wenige PatientInnen
- ¹³ 95% Konfidenzintervall geht von Vorteil für Intervention bis hin zu großem Vorteil für Kontrolle
- ¹⁴ Wenige Ereignisse
- ¹⁵ Daten zu Endpunkt nicht für alle RCTs verfügbar
- ¹⁶ Endpunkt wurde in den Studien unterschiedlich definiert (Zeit von Randomisierung oder radikaler Zystektomie bis zu Progression- bzw. Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache)

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; kA, keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; T, Tumorstadium; N, Lymphknoten; M, Metastase; pTNM, pathologisches Staging; RR, Relatives Risiko; n.s., nicht signifikant;

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

Hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe beim Effektschätzer liegt.

Moderate Qualität: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe beim Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Niedrige Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Sehr niedrige Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten: Die Qualität der Evidenz sagt nichts über die Größe des Effekts aus. Je höher die Qualität der Evidenz ist, desto wahrscheinlicher liegt der Effektschätzer beim wahren Effekt, d.h. desto mehr Vertrauen haben wir in die Ergebnisse.

Gesamtmortalität:

- **Die adjuvante Chemotherapie (alle Therapieregimes) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR=0,77; 95%KI 0,59-1,00); die Qualität der Evidenz ist moderat.** Die Qualität der Evidenz wurde herabgestuft, da die Effektschätzer teils weit auseinander liegen und einzelne Studien in Sensitivitätsanalysen einen großen Einfluss auf den Effektschätzer haben; das 95% Konfidenzintervall tangiert auch die Schwelle zu keinem Unterschied zwischen den Behandlungen (Inkonsistenz/Impräzision) [9 RCTs mit 945 PatientInnen].
- **Die Number Needed to Treat (NNT) für die adjuvante Chemotherapie (alle Therapieregimes) in Bezug auf die Gesamtmortalität ist 9.**
- **Die adjuvante Kombinations-Chemotherapie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR=0,74; 95%KI 0,55-0,99); die Qualität der Evidenz ist moderat.** Die Qualität der Evidenz wurde herabgestuft, da die Effektschätzer teils weit auseinander liegen und einzelne Studien in Sensitivitätsanalysen einen großen Einfluss auf den Effektschätzer haben; das 95% Konfidenzintervall tangiert auch die Schwelle zu keinem Unterschied zwischen den Behandlungen (Inkonsistenz/Impräzision) [8 RCTs mit 854 PatientInnen].
- **Die adjuvante Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität (HR=0,74; 95%KI 0,58-0,94); die Qualität der Evidenz ist hoch.** Die Qualität der Evidenz wurde für diese Analyse auf hoch belassen, da die Effektschätzer konsistent waren und nahe beieinander lagen; trotzdem gilt zu beachten, dass im Gegensatz zur Analyse über alle Therapieregimes hinweg fast nur halb so viele PatientInnen einbezogen waren [6 RCTs mit 518 PatientInnen].
- **Die adjuvante Gemcitabin-Cisplatin-Kombinations-Chemotherapie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität nicht zeigen (HR=0,71; 95%KI 0,21-2,35); die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde herabgestuft, da die beiden für diesen Vergleich eingeschlossenen Studien [2 RCTs mit 336 PatientInnen] eine sehr große Heterogenität aufwiesen (Inkonsistenz) und die Effektschätzer bei einem sehr breiten 95% Konfidenzintervall in verschiedene Richtungen zeigten (Impräzision).
- **Die adjuvante Mono-Chemotherapie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Gesamtmortalität nicht zeigen (HR=1,02; 95%KI 0,57 bis 1,83); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen [1 RCT mit 91 PatientInnen] und dem breiten 95% Konfidenzintervall herabgestuft (Impräzision).
- **Für die Gesamtmortalität konnte ein differentieller Effekt der adjuvanten Chemotherapie für Subgruppen nach Lymphknotenstatus pN nicht gezeigt werden; die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund Biasrisikos (retrospektive Analyse mit eingeschränkter Aussagekraft) und Indirektheit (Analyse mittels Meta-Regressionen auf Studienebene) herabgestuft [7 RCTs mit 741 PatientInnen]. Eine ältere Analyse auf Basis individueller PatientInnendaten konnte ebenso einen differentiellen Effekt bei Subgruppen nach Lymphknotenstatus nicht zeigen (6 RCTs mit 471 analysierten PatientInnen, bei denen der pN-Status bekannt war).

- **Für die Gesamtmortalität konnte ein differentieller Effekt der adjuvanten Chemotherapie für Subgruppen nach Zeitpunkt der adjuvanten Chemotherapie nicht gezeigt werden (HR=1,29; 95%KI 0,84-1,99); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund Impräzision heruntergestuft; nur eine Studie [1 RCT mit 194 PatientInnen) untersuchte diese Subgruppe. Das 95% Konfidenzintervall war sehr breit und schloss sowohl einen Vorteil für die Intervention (Zystektomie mit nachfolgender Gemcitabin-Cisplatin Kombinations-Chemotherapie), als auch einen großen Vorteil für die alleinige Zystektomie mit ein.
- **Für die Gesamtmortalität konnte ein differentieller Effekt der adjuvanten Chemotherapie für Subgruppen nach Tumorausdehnung pT und Alter nicht gezeigt werden; die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig.** Die Qualität der Evidenz für diese beiden Subgruppen wurde aufgrund des Biasrisikos (retrospektive Analyse mit eingeschränkter Aussagekraft; für den pT-Status zudem nur 5 von 6 RCTs aufgrund Verfügbarkeit von Daten eingeschlossen) und Impräzision (geringe Fallzahlen durch Aufsplitten nach Subgruppen) heruntergestuft [6 RCTs mit 491 PatientInnen].
- **Für die Gesamtmortalität für Subgruppen nach Nierenfunktion und Performance Status konnte keine Evidenz gefunden werden.**

Progressions- bzw. Rezidivrisiko:

- **Zu beachten:** Dieser Endpunkt wurde in den Studien unterschiedlich definiert, entweder als Zeit von der Randomisierung oder von der radikalen Zystektomie bis zu Progression bzw. Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache. Außerdem wurde in einem RCT dieser Endpunkt nicht berichtet.⁴¹ Diese Erhöhung des Biasrisikos für diesen Endpunkt führte in der GRADE-Bewertung nicht zu einem Herunterstufen der Qualität der Evidenz (Herunterstufen nur aufgrund schwerwiegender oder sehr schwerwiegender Gründe), die Qualität der Evidenz für den Endpunkt Progressions- bzw. Rezidivrisiko ist aber im Vergleich zum Endpunkt Gesamtmortalität als etwas niedriger anzusehen.
- **Die adjuvante Chemotherapie (alle Therapieregimes) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko (HR=0,66; 95%KI 0,48-0,92); die Qualität der Evidenz ist moderat.** Die Qualität der Evidenz wurde heruntergestuft, da die Studien sehr heterogen waren und die Effektschätzer teils weit auseinander liegen (Inkonsistenz/Impräzision) [8 RCTs mit 822 PatientInnen].
- **Die Number Needed to Treat (NNT) für die adjuvante Chemotherapie (alle Therapieregimes) in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko ist 6.**
- **Die adjuvante Kombinations-Chemotherapie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko (HR=0,63; 95%KI 0,44-0,89); die Qualität der Evidenz ist moderat.** Die Qualität der Evidenz wurde heruntergestuft, da die Studien sehr heterogen waren und die Effektschätzer teils weit auseinander liegen. (Inkonsistenz/Impräzision) [7 RCTs mit 731 PatientInnen].
- **Die adjuvante Cisplatin-basierte Kombinations-Chemotherapie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko (HR=0,62; 95%KI 0,45-0,87); die Qualität der Evidenz ist hoch.** Die Qualität der Evidenz wurde für diese Analyse auf hoch belassen, da die

Effektschätzer konsistent waren und relativ nahe beieinander lagen; trotzdem gilt zu beachten, dass im Gegensatz zur Analyse über alle Therapieregimes hinweg nur knapp halb so viele PatientInnen einbezogen waren [5 RCTs mit 406 PatientInnen].

- **Die adjuvante Gemcitabin-Cisplatin-Kombinations-Chemotherapie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko nicht zeigen (HR=0,64; 95%KI 0,23-1,78); die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde heruntergestuft, da die beiden für diesen Vergleich eingeschlossenen Studien [2 RCTs mit 325 PatientInnen] eine sehr große Heterogenität aufwiesen (Inkonsistenz) und die Effektschätzer bei einem sehr breiten 95% Konfidenzintervall in verschiedene Richtungen zeigten (Impräzision).
- **Die adjuvante Mono-Chemotherapie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko nicht zeigen (HR=1,02; 95%KI 0,58 bis 1,81); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen [1 RCT mit 91 PatientInnen] und des breiten 95% Konfidenzintervalls heruntergestuft (Impräzision).
- **Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko bei Subgruppen nach Lymphknotenstatus pN konnte ein differentieller Effekt der adjuvanten Chemotherapie gefunden werden, allerdings nur auf Studienebene; die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Da diese Analyse nur auf Studienebene mittels Meta-Regressionen (Vergleich von Studien mit weniger als 50% PatientInnen mit pN+ vs. Studien mit mehr als 50% PatientInnen mit pN+ und auf die absolute Anzahl an PatientInnen mit pN0/pN+) durchgeführt wurde, wurde die Qualität der Evidenz heruntergestuft (Indirektheit).
 - **In Studien mit mehr als 50% PatientInnen mit pN+, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko gezeigt werden (HR=0,39; 95%KI 0,28 bis 0,54).** [3 RCTs mit 242 PatientInnen]
 - **In Studien mit weniger als 50% PatientInnen mit pN+, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf das Progressions- bzw. Rezidivrisiko nicht gezeigt werden (HR=0,89; 95%KI 0,69 bis 1,15).** [4 RCTs mit 466 PatientInnen]
- **Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko konnte ein differentieller Effekt der adjuvanten Chemotherapie für Subgruppen nach Tumorausdehnung pT und Alter nicht gezeigt werden (ohne p-Wert Angabe als statistisch nicht signifikant berichtet); die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig.** Die Qualität der Evidenz für diese beiden Subgruppen wurde aufgrund Biasrisikos (retrospektive Analyse mit eingeschränkter Aussagekraft) und Impräzision (geringe Fallzahlen aufgrund Verfügbarkeit der Daten von nur einem RCT) heruntergestuft [1 RCTs mit 91 PatientInnen].
- **Für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko bei Subgruppen nach Nierenfunktion und Performance Status konnte keine Evidenz gefunden werden.**

Tumor-assoziierte Mortalität:

- **Die adjuvante Kombinations-Chemotherapie konnte einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Tumor-assoziierte Mortalität nicht zeigen (RR=0,73; 95%KI 0,51 bis 1,04); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen [2 RCTs mit 126 PatientInnen] herabgestuft (Impräzision). Das relative Risiko wurde selbst berechnet.
- **Für die Tumor-assoziierte Mortalität bei Subgruppen (Lymphknotenstatus pN, Tumorausdehnung pT, Alter, Nierenfunktion, Performance Status) konnte keine Evidenz gefunden werden.**

3.3.2.18 Toxizität

In den folgenden beiden Kapiteln fassen wir die vorhandene Evidenz für Toxizität und Unterschiede bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen zusammen. Wir untersuchten dabei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ab Grad 3 nach CTCAE (siehe 3.2.2.13 Toxizität), die nach dieser Klassifikation als Toxizität definiert werden. Weitere Endpunkte im Bereich Sicherheit wie Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen oder perioperativen Komplikationen werden, wenn für relevant empfunden, zusätzlich kurz zusammengefasst.

Insgesamt wurden für Toxizität sieben Publikationen von sechs RCTs^{25,26,27,32,29,31,33} eingeschlossen. Toxizität wurde in den Studien nur für die Interventionsgruppen berichtet, die nach der radikalen Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Einschränkend kommt hinzu, dass die Angaben meist nur in Relation zu den behandelten PatientInnen gemacht wurden, somit handelt es sich bei diesen Studien aus methodischer Sicht für den Endpunkt Toxizität um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Beobachtungsstudien. Daten zu Komplikationen aufgrund der radikalen Zystektomie wurden nur in einer Studie berichtet.²⁹ Krankenhauseinweisungen aufgrund von Nebenwirkungen entsprechen gemäß CTCAE Klassifikation (siehe Tabelle 8) einer Toxizität von Grad 3 oder höher. Zusätzlich waren die Daten zu Toxizität einer Studie verfügbar, die allerdings nur als Abstract und als Kongress-Präsentation verfügbar war und deshalb nicht eingeschlossen werden konnte.⁴⁰ Diese Daten werden im Folgenden aber trotzdem berichtet.

Tabelle 13 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammen.

Eine detaillierte Darstellung des Biasrisikos der Studien erfolgt in Abbildung 11. Eine Studie wurde mit niedrigem Biasrisiko bewertet²⁵, fünf Studien (mit sechs Publikationen) mit unklarem Biasrisiko.^{26,27,32,29,31,33}

Zwei Studien wurden von öffentlichen Auftraggebern finanziert,^{25,26} eine zum Teil von einer Gesellschaft und einer Stiftung.^{27,32} Bei drei Studien war die Finanzierung unklar.^{29,31,33}

Am Ende des Kapitels wird die Qualität der Evidenz in Form von GRADE Tabellen (siehe Tabelle 14) dargestellt.

Neutropenie, Fieber

Die Krankenhauseinweisungen aufgrund von Neutropenie und Fieber (und teils Dehydratation) schwankten zwischen 8% (2/25)²⁹ und 21% (7/33)³³. Neutropenie führte weiters bei 32% (8/25) der PatientInnen zu einer Verzögerung der Behandlung.²⁹ Von Neutropenie waren in einer weiteren Studie 28% (25/89) der behandelten PatientInnen betroffen.²⁵ Dazu passen auch die Ergebnisse einer nur als Abstract verfügbaren Studie, bei der 29% (Grad 3) bzw. 13% (Grad 4) der PatientInnen von Neutropenie betroffen waren; febrile Neutropenien waren dabei 6,5% (Grad 3) und 3% (Grad 4).⁴⁰

Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie

Thrombozytopenie trat in einer Studie bei 15% (13/89) der PatientInnen auf, wobei es Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Therapieschemata innerhalb der Interventionsgruppe gab (siehe Kapitel „Toxizität nach Subgruppen“). Leukopenie wurde bei 12% (11/89) und Anämie bei 6% (5/89) der PatientInnen nachgewiesen.²⁵

Gastrointestinale Toxizität, Übelkeit und Erbrechen

Der Anteil der PatientInnen mit schwerwiegender Übelkeit und Erbrechen lag bei 6% (5/89; Gemcitabin-Cisplatin),²⁵ 14-16% (Cisplatin-basierte Kombinationstherapien)^{27,29} und 40% (12/30; Cisplatin-Monotherapie)³¹ der PatientInnen.

Im Magen-Darm-Bereich wurde in einer Studie bei 32% (8/25) der PatientInnen Toxizität festgestellt, unter anderem Blutungen und Mukosiden²⁹, in weiteren Studien ein Fall von schwerer Stomatitis (5%, 1/21)²⁷, Diarrhoe (1%, 1/89) und zwei Fälle von Stomatitis/Mukositis (2%, 2/89).²⁵

Neuropathien

Eine Studie berichtete teils reversible (13%, 4/30), teils persistierende Neuropathien (10%, 3/30) bei Cisplatin-Monotherapie.³¹

Nierenfunktionsstörungen

Eine Studie berichtete teils reversible (10%, 3/30), teils persistierende Nierenfunktionsstörungen (17%, 5/30) bei Cisplatin-Monotherapie³¹, bei einer anderen Studie mit Gemcitabin-Cisplatin waren es nur 1% (1/89).²⁵

Leberfunktionsstörungen

Eine Studie mit Gemcitabin-Cisplatin berichtete von einem Fall (1%, 1/89) von Transaminasen-Erhöhung.²⁵

Kardiovaskuläre Toxizität

Von 30 mit Cisplatin-basierter Kombinationstherapie behandelten PatientInnen gab es einen Fall von Herzinsuffizienz (komplette Remission) und zwei Fälle von tiefen Beinvenenthrombosen, wovon eine zu einer nichtfatalen Lungenembolie führte.²⁹

Asthenie

Eine Studie mit Gemcitabin und Cisplatin Behandlung stellte bei 3% (3/89) der PatientInnen, die behandelt wurden, eine schwere Asthenie fest.²⁵

Haarausfall

Bei einer Studie litten zwei PatientInnen (2%, 2/89), die Cisplatin und Gemcitabin erhielten, unter Haarausfall.²⁵ In einer weiteren Studie, in der die PatientInnen Gemcitabin, Cisplatin und Paclitaxel erhielten, war Haarausfall mit 10% (6/63) häufiger.⁴⁰

Todesfälle aufgrund von Toxizität und perioperative Komplikationen

Ein Todesfall aufgrund von Neutropenie und Sepsis wurde in einer Studie berichtet²⁹, während in drei Studien^{26,25,33} keine Todesfälle aufgrund von Toxizität auftraten (insgesamt 193 behandelte PatientInnen).

In einer Studie, bei der 54 von 55 randomisierten PatientInnen bezüglich Toxizität untersucht wurden, kam es in der Interventionsgruppe (Cisplatin-basierte Kombinationstherapie) zu einem Todesfall durch Neutropenie und Sepsis im ersten Behandlungszyklus. Zusätzlich verstarben zwei PatientInnen durch Herzinfarkt 40 Tage bzw. 72 Wochen nach Zystektomie, wobei nicht klar berichtet wurde, ob sie eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten oder nicht.²⁹

In einer Studie, die nur als Abstract publiziert wurde, starb ein/e PatientIn der Interventionsgruppe (Gemitabin, Cisplatin, Paclitaxel; n=68) an Sepsis.⁴⁰

Therapieänderungen und Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität

Therapieänderungen in den Interventionsgruppen waren sehr häufig und nur ein kleiner Teil der PatientInnen bekam alle geplanten Zyklen (je nach Behandlungsregime 3 oder 4 Zyklen) der adjuvanten Chemotherapie. Der Anteil der PatientInnen, die alle geplanten Zyklen erhielten, variierte zwischen 62%²⁵ und 88%.²⁹ Die Gründe dafür wurden allerdings kaum berichtet. Eine Tabelle mit detaillierteren Angaben dazu ist in Appendix E: Erhaltene Zyklen adjuvanter Chemotherapie zu finden.

Vier Studien^{26,27,31,29} berichteten explizite Therapieabbrüche und/oder Dosisreduktionen, wobei sich dies teils nur auf die wirklich behandelten PatientInnen und teils auf alle zur adjuvanten Therapie randomisierten PatientInnen bezog. Generell wurden Nebenwirkungen und Toxizität unzureichend berichtet. Beim RCT von Stadler et al. brachen 7 von 58 (12%) zur Intervention randomisierte PatientInnen (46 wurden mit zumindest einem Zyklus behandelt) die Therapie ab, fünf davon (9%) aufgrund von Toxizität.²⁶ Bei einem weiteren RCT brachen 4 von 21 (19%) behandelten PatientInnen die Therapie aufgrund Toxizität oder persönlicher Präferenz ab.²⁷ In einer Studie mit Gemcitabin-

Cisplatin Therapie erhielten PatientInnen vorwiegend wegen therapiebedingter Toxizität nicht alle vier geplanten Chemotherapie-Zyklen (38%).²⁵ Bei der einzigen Studie mit Cisplatin-Monotherapie brachen 6 PatientInnen (16%) die Therapie ab, 5 (14%) davon aufgrund von Toxizität.³¹

Bei Komplikationen oder Nebenwirkungen, die zu Therapieänderungen führten, konnte häufig keine Differenzierung der Grade angegeben werden, weil diese in den Studien nicht berichtet wurde. Vor allem bei Therapieänderungen wegen Nebenwirkungen gehen wir davon aus, dass diese aus triftigen Gründen, und nicht wegen milder Nebenwirkungen, erfolgten.

Die Stärke der Evidenz zu Toxizität ist sehr niedrig (siehe Tabelle 14).

3.3.2.19 Toxizität nach Subgruppen

Zu Unterschieden bei Toxizität nach Subgruppen von PatientInnen konnte keine Evidenz gefunden werden.

Im Gegensatz zur Wirksamkeit wurden in den vorliegenden Studien bei Nebenwirkungen keine Ergebnisse nach Subgruppen stratifiziert. Dies liegt zum einen daran, dass über Nebenwirkungen häufig gar nicht oder nur rudimentär berichtet wurde. Zum anderen traten die meisten schweren Nebenwirkungen nur in geringer Häufigkeit auf, was eine Analyse der Subgruppen in den meisten Fällen erschwert.

Tabelle 13: Zusammenfassung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Toxizität von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Cognetti et al. 2012 ²⁵	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie	Radikale Zystektomie	92% beendeten 1 Zyklus, 78% 2 Zyklen, 74% 3 Zyklen, 62% 4 Zyklen, vorwiegend wegen therapiebedingter Toxizität.	
Studiendesign	RCT, multizentrisch	2 Subgruppen (4 Zyklen per 28 Tage AC): a) GEM 1000mg/m ² (Tage 1, 8, 15) + CIS 70mg/m ² (Tag 2) [n=43] b) GEM (wie Arm a) + CIS 70mg/m ² (Tag 15) [n=46] (n=102)	(n=92)	Toxizität (Grad 3-4⁹) in der Interventionsgruppe¹⁰	
Land	Italien			Dosisanpassung	a) 67% b) 72%
Sponsor	Italienisches Gesundheitsministerium			Therapieabbruch	a) 39% b) 26%
Bias-Risiko	Niedrig			Thrombozytopenie	a) 25,6% b) 4,3% [p=0,006]
Dauer der Studie bzw. Intervention	Dauer der Studie: 6 Jahre (09/2001-07/2007; frühzeitiger Abbruch wegen zu wenig PatientInnen), finale Analyse 2009; Mediane Dauer von radikaler Zystektomie bis zu AC: 8 Wochen (Range 4-12)			Leukopenie	a) 9,3% b) 15,2% [n.s.]
		Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Neutropenie	a) 21% b) 34,8% [n.s.]
		<i>p</i> N2: 30,9% (30/64)		Übelkeit und Erbrechen	a) 9,4% b) 2,2% [n.s.]
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT2G3, pT3-4, N0-2	<i>Alter, median:</i> 63J (36-75) <i>M/W:</i> 75/11	64J (38-75) [n.s.] 90/7 [n.s.]	Anämie	a) 5% b) 6% [n.s.]*
PatientInnen (n)	194 randomisiert 183 analysiert			Infektionen	a) 5% b) 0% [n.s.]*
				Asthenie	a) 5% b) 2% [n.s.]*
				Todesfälle durch Toxizität (Grad 5)	a) 0% b) 0%

⁹ Toxizität berichtet, wenn mindestens 5% der PatientInnen in einem Studienarm

¹⁰ Angaben zur statistischen Signifikanz (n.s. = nicht signifikant [p>0,05] oder p-Wert angegeben) beziehen sich auf Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen innerhalb der Interventionsgruppe

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Stadler et al. 2011 ²⁶	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [3 Zyklen MVAC alle 28 Tage: Methotrexat 30 mg/m ² (Tag 1,15,22), Vinblastin 3 mg/m ² (Tag 2,15,22), Doxorubicin 30 mg/m ² (Tag 2), Cisplatin 70 mg/m ² (Tag 2)] (n=58)	Radikale Zystektomie (n=56)	Von 58 (100%) für die adjuvante CT randomisierte PatientInnen wurden 46 (79%) mit zumindest einem Zyklus behandelt, 12 (21%) ¹¹ bekamen keine Therapie: 41 (71%) begannen den 2. Zyklus, 39 PatientInnen (67%) auch den 3. Zyklus.	
Studiendesign	RCT			Toxizität in der Interventionsgruppe	
Land	USA			Therapieabbruch 12% (7/58)	
Sponsor	Diverse Förderungen ¹² ; teils vom National Cancer Institute, U.S. Department of Health and Human Services ¹³			Therapieabbruch aufgrund Toxizität 9% (5/58)	
Bias-Risiko	Unklar			Todesfälle aufgrund Therapie (Toxizität Grad 5) 0%	
Dauer der Studie bzw. Intervention	PatientInnen wurden zwischen August 1997 und Jänner 2006 eingeschlossen; Medianes Follow-up 5,4 (95%KI 5,1-5,9) Jahre			Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht	
		Keine wesentlichen Baseline-Unterschiede			
		<i>Alter <65 Jahre:</i> 64%	73%		
		<i>Alter ≥65 Jahre:</i> 36%	27%		
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT1/T2N0M0, erhöhtes p53	<i>M/W:</i> 88% / 12%	84% / 16%		
PatientInnen (n)	114 randomisiert 521 insgesamt rekrutiert				

¹¹ 8 PatientInnen begannen Therapie später (>12Wochen nach Zystektomie), 1 PatientIn hatte ein rapides Rezidiv

¹² Grants No. CA71921 (Cote RJ), CA70903 (Cote RJ), CA14089

¹³ Public Health Service Cooperative Agreement Grants No. CA32102, CA38926, CA58882, CA46368, CA12644, CA27057, CA35192, CA14028, CA35090, CA46282, CA67575, und CA42777

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Lehmann et al. 2006 ²⁷ , Stöckle et al. 1996 ²⁸ , Stöckle et al. 1995 ³⁰ , Stöckle et al. 1992 ³²	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [MVAC/MVEC, 28-Tage Zyklus: Methotrexat 30 mg/m ² (Tag 1,15,22), Vinblastin 3mg/m ² (Tag 2,15,22), Doxorubicin 30 mg/m ² oder Epirubicin 45 mg/m ² (Tag 2), Cisplatin 70 mg/m ² (Tag 2)] (n=26)	Radikale Zystektomie (n=23)	Von 26 (100%) für die adjuvante CT randomisierte PatientInnen wurden 21 (81%) behandelt, 5 (19%) bekamen keine Therapie: 17 (65%) ¹⁴ beendeten alle 3 Zyklen, 2 PatientInnen (8%) 2 Zyklen und weitere 2 (8%) 1 Zyklus.	
Studiendesign	RCT; zwei Kliniken			Toxizität in der Interventionsgruppe (Lehmann et al. 2006²⁷)	
Land	Deutschland			Therapieabbruch (wegen Toxizität oder persönlicher Präferenz)	19% (4/21)
Bias-Risiko	Unklar			Dosisreduktion	14% (3/21) ¹⁵
Sponsor	Zum Teil durch Gunther- Voges Gesellschaft und Stiftung Berliner Bank, Deutschland			Schwere Stomatitis	5% (1/21)
Dauer der Studie bzw. Intervention	Beobachtungsdauer: max. 17 Jahre; letztes Follow-Up April 2004; Rekrutierung Mai 1987 bis Dezember 1990 ¹⁶	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Starke Übelkeit und rezidivierendes Erbrechen	14% (3/21)
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT1-3a pN0, pT3-4a pN+; komplett resezierter Tumor; keine vorherige Radio- oder Chemotherapie	pT1-2: 12% (3/26)	26% (6/23)	Toxizität in Interventionsgruppe (Stöckle et al. 1992³²)	
		pN0/pN+: 38%/62%	43%/57%	Infektion (Grad 3)	8% (2/26)
		Alter, median: 58,8 Jahre	62,7 Jahre		
PatientInnen (n)	49 randomisiert	M/W: 22/4	19/4		

¹⁴ 1 PatientIn bekam Carboplatin anstatt Cisplatin wegen renaler Insuffizienz

¹⁵ 1 PatientIn Dosisreduktion in Zyklus 2 und 3 wegen schwerer Stomatitis (Reduktion auf 75% MTX), 2 PatientInnen Dosisreduktion in Zyklus 1 aufgrund Creatinin Clearance <70ml/min, in Zyklus 2 und 3 war dann keine Reduktion mehr nötig

¹⁶ frühzeitiger Stopp, da signifikanter Vorteil für Interventionsgruppe bei progressionsfreiem Überleben

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate	
Erstautor, Jahr	Freiha et al. 1996 ²⁹	Radikale Zystektomie mit nachfolgender adjuvanter Chemotherapie [CMV, 21-Tage Zyklus: Methotrexat 30 mg/m ² (Tag 1,8), Vinblastin 4mg/m ² (Tag 1,8), Cisplatin 100 mg/m ² (Tag 2)] (n=27)	Radikale Zystektomie (n=28)	Von 25 (100%) für die adjuvante CT randomisierten und analysierten PatientInnen beendeten 22 (88%) alle 4 Zyklen, 1 PatientIn (4%) 2 Zyklen und 1 (4%) weitere/r PatientIn 1 Zyklus.		
Studiendesign	RCT					
Land	USA					
Sponsor	kA					
Bias-Risiko	Unklar					
Dauer der Studie bzw. Intervention	Zystektomie: 04/1986-04/1993; Medianes Follow-up 62 Monate; Rekrutierung März 1986 bis Oktober 1991					
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, p3b-4, N0/N+, M0	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Gastrointestinale Toxizität	8 (2 mit Blutungen, 2 mit mittelschwerer Mukositis)	
		<i>p3b N0: 4/25</i>	7/25			
		<i>p4 N0: 3/25</i>	1/25	Übelkeit und Erbrechen	4	
PatientInnen (n)	55 randomisiert 54 für Toxizität analysiert	<i>N+: 18/25</i>	17/25	Tiefe Venenthrombose	2 (1 davon führte zu einer nichtfatalen Lungenembolie)	
		<i>Alter, durchschnittlich: 59 (41-76) Jahre</i>	64 (49-78) Jahre	Todesfälle (Grad 5)	1 Todesfall durch Neutropenie und Sepsis während erstem Zyklus in der Interventionsgruppe; 2 Todesfälle insgesamt zusätzlich durch Herzinfarkt nach Zystektomie (40 Tage bzw. 72 Monate danach)	
		<i>M/W: 23/2</i>	22/3			

¹⁷ Es wurde in der Publikation nicht klar zwischen Interventionsgruppe und Kontrolle getrennt; somit ist teils nicht klar, welche unerwünschten Ereignisse postoperative Komplikationen darstellen oder durch die adjuvante Therapie bedingt sind.

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate	
Erstautor, Jahr	Studer et al. 1994 ³¹	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [Cisplatin 90mg/m ² i.v. (3x30mg/m ² pro Tag für 3 Tage), 3 Zyklen alle 4 Wochen; innerhalb von 8 Wochen nach OP (n=37)	Radikale Zystektomie (n=40)	Von 37 (100%) für die adjuvante CT randomisierten PatientInnen wurden 30 (81%) behandelt, 7 (19%) bekamen keine Therapie: 24 (65%) beendeten alle 3 Zyklen, 2 PatientInnen (5%) 2 Zyklen und weitere 4 (11%) 1 Zyklus.		
Studiendesign	RCT; multizentrisch			Toxizität in der Interventionsgruppe		
Land, Studie	Schweiz, SAKK-Studie			Dosisreduktion aufgrund Toxizität		3/24 (2 renal, 1 hämatologisch)
Sponsor	kA			Therapieabbruch		6/37 (1 Ablehnung, 3 renale Toxizität mit verminderter CreaCl, 1 erhöhte Leberwerte, 1 paralytischer Ileus)
Bias-Risiko	Unklar					
Dauer der Studie bzw. Intervention	Dauer der Studie: 8 Jahre (04/1984-06/1992; frühzeitiger Einschluss-Stopp (06/1989) wegen zu wenig PatientInnen					
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT2-4a N0-2 ¹⁸ M0, multifokale rezidivierende pT1 Tumoren wurden auch eingeschlossen (n=5); keine vorherige oder derzeitige andere bösartige Tumoren; WHO performance status 0-1; Alter <75 Jahre; postoperative Creatinin Clearance ≥60ml/min	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Toxizität (Grade nicht berichtet) in 30 PatientInnen, die mit voller oder reduzierter Dosis therapiert wurden		
		≤pT3a/pT3b-4a: 51%/49%	58%/43% [n.s.]	Übelkeit		12/30 (40%)
		vaskuläre Invasion: 46%	38% [n.s.]	Erbrechen		7/30 (23%)
		Alter, median: 64 (54-73)	61(41-65)	Persistierende Neuropathie ¹⁹	periphere	3/30 (10%)
		M/W: 30/7	27/13	Reversible Neuropathie	periphere	4/30 (13%)
				Reversible Nierenfunktionsstörung	3/30 (10%)	
				Persistierende Nierenfunktionsstörung (leicht erhöhtes Serum Creatinin)	5/30 (17%)	
PatientInnen (n)	91 randomisiert 77 analysiert					

¹⁸ Stadium N2 und N3 wurden ausgeschlossen, bei Verdacht oder nicht eindeutigen Befund wurden PatientInnen eingeschlossen

¹⁹ Vermindertes Hörvermögen oder Dysästhesie

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	Skinner et al. 1991 ³³	Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie [PAC: Cisplatin 100mg/m ² , 60mg/m ² Doxorubicin, 600mg/m ² Cyclophosphamid ²⁰ ; 6 Wochen nach OP; 4 Zyklen in Intervallen zu 28 Tagen] (n=44)	Radikale Zystektomie (n=47)	Von 44 (100%) für die adjuvante CT randomisierten und analysierten PatientInnen wurden 33 (75%) behandelt, 11 (25%) ²¹ bekamen keine Therapie: 21 (48%) beendeten 4 oder mehr Zyklen, 2 PatientInnen (5%) 3 Zyklen, 6 PatientInnen (14%) 2 Zyklen und weitere 4 (9%) 1 Zyklus.	
Studiendesign	RCT				
Land	USA				
Sponsor	kA				
Bias-Risiko	Unklar				
Dauer der Studie bzw. Intervention	Beobachtungsdauer: max. 9 Jahre; Letztes Follow-Up: Mai 1989; Rekrutierung Juli 1980 bis Dezember 1988	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Toxizität in der Interventionsgruppe	
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom, pT1-2 NO M0, pT3-4a N+ M0; keine vorherige Radio- oder Chemotherapie; Alter 9-75 Jahre; keine befallenen Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation; Serum Creatinin ≤1,0mg/dl/m ² ; Karnofsky performance status ≥50	<i>pT1-2</i> : 7% (3/44)	11% (5/44)	Krankenhauseinweisung aufgrund Toxizität	7 (4 PatientInnen 1x, 3 PatientInnen 2x) aufgrund Neutropenie, Fieber, Dehydratation; durchschnittlich für 5,2 (Range 2-9) Tage
		<i>pNO/pN+</i> : 61%/39%	66%/34%		
		<i>Alter, median</i> : 61 (22-75)	62 (30-73)		
		<i>M/W</i> : 34/10	35/12		
PatientInnen (n)	102 randomisiert 91 analysiert			Todesfälle (Tox. Grad 5) oder langfristige Folgeschäden	0

* p-Wert selbst berechnet

²⁰ Bis April 1983 wurde die Chemotherapie individuell modifiziert (v.a. mit Fluorouracil, Vinblastin, Bleomycin); ab Mai 1983 erhielten dann alle PatientInnen PAC²¹ PatientInnen, die die Chemotherapie ablehnten, hatten eher negative Lymphknoten (NO)

AC= adjuvante Chemotherapie; AE= unerwünschtes Ereignis; CI = Confidence intervall; CMV = cisplatin, methotrexate, und cisplatin; cT1 bzw. cT2= Tumorstadien des Primärtumors nach TNM-Staging (c = klinische Klassifikation); GC = gemcitabine und cisplatin; CG = carboplastin und gemcitabine; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; CIS= Cisplatin; CreaCl= Creatinin; Clearance CT= Chemotherapie; HR= Hazard Ratio ; I= Interventionsgruppe; IV= intravenös; J= Jahre; K= Kontrollgruppe; DF= degrees of freedom (Freiheitsgrade); GEM= Gemcitabin; J= Jahre; kA= keine Angaben; mg= Milligramm; M= männlich; min= Minute; ml= Milliliter; Mo= Monate; MVAC = methotrexate, vinblastine, doxorubicin, und cisplatin; MTX= Methotrexat; MW = Mittelwert; n= Anzahl PatientInnen; NAC = neoadjuvante Chemotherapie; n.s.= nicht signifikant; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; RT=Radiotherapie; SAE= Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SD= Standardabweichung; SE= Standardfehler; sign. = statistisch signifikant ; vs.= versus, W= weiblich

Tabelle 14: GRADE Tabelle zur Toxizität (≥ Grad 3) von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie verglichen mit alleiniger radikaler Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase

Population: Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0 oder Tx, N=1/2, M=0)

Intervention: Adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie

Vergleichsgruppe: Radikale Zystektomie

Outcomes	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI) bzw. p-Wert	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Adjuvante Chemotherapie nach radikaler Zystektomie	Radikale Zystektomie				
	Ereignisse in der Studienpopulation					
Toxizität allgemein	118 per 1000³			1142 (6 studies ¹)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig²	Ereignisse/PatientInnen: 135/1142
Neutropenie, Fieber, Dehydratation	228 per 1000³			149 (3 studies ¹)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig²	Ereignisse/PatientInnen: 34/149
Gastrointestinale Toxizität	261 per 1000³			165 (4 studies ¹)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig²	Ereignisse/PatientInnen: 43/165
Therapie-assoziierte Todesfälle (Toxizität Grad 5 bzw. postoperative Komplikationen)	16 per 1000³			193 (4 studies ¹)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig²	Ereignisse/PatientInnen: 3/193

¹ Fall-Serien

² Angaben nicht für ITT-Population

³ Es werden hier alle aufgetretenen Toxizitäten dargestellt, nicht die Anzahl der PatientInnen, die Toxizität erleiden

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; T, Tumorstadium; N, Lymphknoten; M, Metastase; pTNM, pathologisches Staging;

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

Hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe beim Effektschätzer liegt.

Moderate Qualität: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe beim Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Niedrige Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Sehr niedrige Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten: Die Qualität der Evidenz sagt nichts über die Größe des Effekts aus. Je höher die Qualität der Evidenz ist, desto wahrscheinlicher liegt der Effektschätzer beim wahren Effekt, d.h. desto mehr Vertrauen haben wir in die Ergebnisse.

Toxizität (≥Grad 3):

- **Die Qualität der Evidenz zur Toxizität der adjuvanten Chemotherapie ist sehr niedrig.** Toxizität wurde nur für die Interventionsgruppen berichtet, und nur für jene PatientInnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten; daher handelt es sich bei diesen Studien aus methodischer Sicht für den Endpunkt Toxizität um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Beobachtungsstudien. Im Gegensatz zu RCTs, die beim GRADE-Prozess mit hoher Qualität der Evidenz starten, beginnen Beobachtungsstudien mit niedriger Qualität der Evidenz. Die Herabstufung auf sehr niedrig beruhte auf Biasrisiko. Toxizität wurde in den Studien nur schlecht und in unterschiedlichem Ausmaß berichtet, wodurch die Ergebnisse nur teilweise vergleichbar sind. Zudem wurden unterschiedliche Einteilungen der Schweregrade vorgenommen. Es wurden meist nur die aufgetretenen Toxizitäten dargestellt, nicht aber die Anzahl der PatientInnen, die Toxizität erleiden.

3.4 Fragestellung 3

Gibt es Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie im Vergleich zur radikalen Zystektomie mit oder ohne adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase?

3.4.1 Beschreibung der inkludierten Studien

Für Fragestellung 3 wurde eine retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudie mit Daten von insgesamt 141 PatientInnen eingeschlossen, die multizentrisch in den Niederlanden durchgeführt wurde.⁴³

Eine detaillierte Darstellung der Studiencharakteristika erfolgt in Tabelle 15, eine Zusammenfassung der Beurteilung des Biasrisikos in Abbildung 15.

Die Beobachtungsstudie⁴³ lieferte nur Daten zu Nebenwirkungen, allerdings ohne subgruppenspezifische Angaben. Die PatientInnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

1. Kombinationstherapie-Gruppe (n=76): TUR des Tumors, externe Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie
2. Zystektomie-Gruppe (n=65): radikale Zystektomie

Die primären Endpunkte dieser Studie waren Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben, zudem wurden die Nebenwirkungen erfasst und analysiert. Das Biasrisiko der Studie wurde für die Endpunkte von Nebenwirkungen mit niedrig bewertet. Die Studie machte keine Angaben zur Finanzierung.

Abbildung 15: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen Beobachtungsstudie für KQ3

vanderSteen-Banasik, 2009	War das Studiendesign prospektiv?	Wurden die Gruppen aus derselben Population rekrutiert?	Wurden PatientInnen in beiden Gruppen im selben Zeitraum rekrutiert?	Wurden die Methoden bei beiden Gruppen gleichermaßen angewandt (Ein-/Ausschlusskriterien etc.)?	Wurde die Intervention adäquat gemessen?	Wurde versucht die Endpunkt-Auswerter zu verblinden?	Wurden Unterschiede zwischen den Gruppen in der statistischen Analyse berücksichtigt?	Wurden mögliche Confounder identifiziert und adäquat berücksichtigt (durch Studiendesign oder statistische Analyse)?	War die gesamte Ausfallrate $\geq 20\%$?	War die differenzielle Ausfallrate $\geq 15\%$?	Wurden PatientInnen, die die Studie begonnen hatten, von der Analyse ausgeschlossen?	War die Methodik für mögliche Drop-Outs adäquat?	Waren die Maße für die Endpunkte gleichwertig, valide und zuverlässig?	Wurden Unterschiede zwischen Subgruppen adäquat getestet?	Risk of Bias - GESAMTBEWERTUNG
	●	●	●	?	?	?	+	+	NA	NA	NA	NA	+	+	+

Legende: Biasrisiko ist = niedrig; = unklar; = hoch; NA = nicht anwendbar

3.4.2 Ergebnisse

3.4.2.1 Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit und möglichen Unterschieden bei Subgruppen entsprach keine Studie unseren Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1). Alle in der Literatursuche identifizierten, potentiell für diese Fragestellung passenden, Studien waren retrospektiv und aufgrund methodischer Mängel für Wirksamkeits-relevante Endpunkte nicht ausreichend. Wir konnten keine prospektiven Studien

finden, die bei muskelinvasivem Harnblasenkarzinom TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie direkt mit radikaler Zystektomie mit oder ohne adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie vergleichen.

3.4.2.2 Nebenwirkungen

Eine retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudie mit insgesamt 141 PatientInnen wurde für die Bewertung von Nebenwirkungen eingeschlossen.⁴³ Das Biasrisiko der Studie wurde für die Endpunkte von Nebenwirkungen mit niedrig bewertet. Die Studie verglich eine Kombinationstherapie aus TUR, externer Strahlentherapie und Brachytherapie (n=76) mit radikaler Zystektomie (n=65) (siehe Tabelle 15).

Bei der Studiengruppe, die sich der Kombinationstherapie unterzog, hatten 80% der PatientInnen ein muskelinvasives Harnblasenkarzinom (die restlichen 20% hatten ein oberflächliches Harnblasenkarzinom), bei der Zystektomie-Gruppe waren alle Karzinome muskelinvasiv; der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn (68,3 vs. 63,3 Jahre; $p = 0,002$) und die Anzahl an multiplen Tumoren (12% vs. 0%; $p = 0,004$) waren bei der Kombinationstherapie höher als in der Zystektomie-Gruppe. Inwieweit diese Unterschiede bezüglich prognostischer Faktoren Auswirkungen auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben, ist jedoch unklar.

PatientInnen, die sich einer Kombinationstherapie unterzogen, hatten weniger Nebenwirkungen als PatientInnen, die mit der radikalen Zystektomie therapiert wurden. So wurden akute (<3 Monate) Nebenwirkungen seltener nach Kombinationstherapie (u.a. Wundheilungsstörungen, temporäre Psychose durch Isolation aufgrund der Behandlung) beobachtet als in der Zystektomie-Gruppe (u.a. Blutungen, Ileus, Harnwegsinfekte, Anastomosen-Dehiszenz des Darms, Wundprobleme, Sepsis) [17% vs. 52%; p-Wert nicht berichtet]; ebenso später auftretende (>3 Monate) Nebenwirkungen (u.a. Fisteln nach Kombinationstherapie vs. Probleme mit Ureter bzw. Ureter-/Urethra-Anastomosen, Stomaprobleme, Ileus nach Zystektomie) [11% vs. 46%; p-Wert nicht berichtet]. Ein/e PatientIn verstarb vier Wochen postoperativ nach der Kombinationstherapie (Herzversagen), während es vier Todesfälle in der Zystektomie-Gruppe gab (zwei PatientInnen aufgrund der Zystektomie und zwei PatientInnen durch postoperative Komplikationen) [1% vs. 6%; p-Wert nicht berichtet].

Zu Subgruppen von PatientInnen konnten wir keine Daten einschließen.

Tabelle 16 fasst die Qualität der Evidenz nach GRADE zusammen.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Studiendetails		Intervention (n)	Kontrolle (n)	Endpunkte	Resultate
Erstautor, Jahr	van der Steen-Basanik et al. 2009 ⁴³	Kombination aus TUR, externer Strahlentherapie und interstitieller Brachytherapie (n=76)	Radikale Zystektomie (n=65)	Nebenwirkungen gesamt (% der PatientInnen)	kA vs. 72% (47/65)
Studiendesign	Retrospektive Beobachtungsstudie, multizentrisch			Akute Nebenwirkungen (<3Mo)	17% (13/76) vs. 52% (34/65); p=0.0001 selbst berechnet
Land	Niederlande	Baseline-Unterschiede, Alter, Geschlecht		Späte Nebenwirkungen (>3Mo)	11% (8/76) vs. 46% (30/65); p<0.0001 selbst berechnet
Sponsor	kA	cT1/cT2: 15/61	0/65 [p<0,001] ²²	Todesfälle	1% (1/76) ²³ vs. 6% (4/65) ²⁴ ; p=0.1628 selbst berechnet
Bias-Risiko	Niedrig ²⁵	<i>multiple Tumoren: 9/67</i>			
Dauer der Studie bzw. Intervention	Medianer Follow-up (Zeitraum): 5,7 (0,2-21,4) vs. 5,1 (0,04-16,8) Jahre; Krankenhausaufenthalt: 10 Tage (durchschnittlich) vs. 21 Tage (median; 8-177 Tage)	<i>Alter (durchschnittlich bei Therapiebeginn): 68,3J (8,9)</i>			
		<i>M/W: 67/9</i>			
Population, Einschlusskriterien	Erwachsene PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenzellkarzinom	63,3J (10,0) [p=0,002]			
PatientInnen (n)	141	52/13 [n.s.]			

kA= keine Angaben, cT1 bzw. cT2= Tumorstadien des Primärtumors nach TNM-Staging (c = klinische Klassifikation), SD= Standardabweichung, J= Jahre, M= männlich, W= weiblich, n.s.= nicht signifikant, n= Anzahl PatientInnen, Mo= Monate, HR= Hazard Ratio, I= Interventionsgruppe, K= Kontrollgruppe, vs.= versus

²² Angabe in Publikation: p=0,000

²³ Todesfall durch Herzversagen („cardiac failure“) 4 Wochen postoperativ

²⁴ 2 Todesfälle durch Zystektomie; 1 Todesfall 6 Wochen postoperativ aufgrund Sepsis, 1 Todesfall 29 Monate postoperativ aufgrund Niereninsuffizienz

²⁵ Für die Endpunkte von Nebenwirkungen

Tabelle 16: GRADE Tabelle zur Toxizität (≥ Grad 3) von TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie vs. radikale Zystektomie bei muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase

TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie vs. radikale Zystektomie bei muskel-invasivem Urothelkarzinom der Blase						
Population:	Erwachsene	PatientInnen	mit	muskelinvasivem	Harnblasenkarzinom	(Urothelkarzinom, T≥2, N=0, M=0)
Intervention:	TUR	gefolgt	von	Radiotherapie/Radiochemotherapie	(externe Strahlentherapie	und interstitielle Brachytherapie)
Kontrollgruppe:	Radikale Zystektomie					
Endpunkte	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	TUR gefolgt von Radiotherapie / Radiochemotherapie	Radikale Zystektomie				
Ereignisse in der Studienpopulation						
Akute Nebenwirkungen (<3Mo) CTCAE 3.0 Follow-up: 0.04-21.4 Jahre	171 per 1000 (99 bis 293)	523 per 1000	RR 0.33² (0.19 bis 0.56)	141 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ niedrig	
Späte Nebenwirkungen (>3Mo) CTCAE 3.0 Follow-up: 0.04-21.4 Jahre	105 per 1000 (51 bis 212)	462 per 1000	RR 0.23² (0.11 bis 0.46)	141 (1 Studie)	⊕⊕⊖⊖ niedrig	
Todesfälle Follow-up: 0.04-21.4 Jahre	13 per 1000 (1 bis 115)	62 per 1000	RR 0.21² (0.02 bis 1.87)	141 (1 Studie)	⊕⊖⊖⊖ sehr niedrig¹	

¹ wenige Ereignisse, sehr breites KI

² RR selbst berechnet

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; T, Tumorstadium; N, Lymphknoten; M, Metastase; pTNM, pathologisches Staging; RR, Relatives Risiko; TUR= transurethrale Resektion

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

Hohe Qualität: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe beim Effektschätzer liegt.

Moderate Qualität: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe beim Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

Niedrige Qualität: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

Sehr niedrige Qualität: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Zu beachten: Die Qualität der Evidenz sagt nichts über die Größe des Effekts aus. Je höher die Qualität der Evidenz ist, desto wahrscheinlicher liegt der Effektschätzer beim wahren Effekt, d.h. desto mehr Vertrauen haben wir in die Ergebnisse.

Toxizität (≥Grad 3):

- **Die TUR gefolgt von Radiotherapie / Radiochemotherapie konnte im Vergleich zur radikalen Zystektomie eine statistisch signifikant geringere Rate an akuten und späten Nebenwirkungen zeigen (RR 0,33; 95% KI 0,19 bis 0,56 bzw. RR 0,23; 0,11 bis 0,46); die Qualität der Evidenz ist niedrig.** Die Qualität der Evidenz wurde nicht herabgestuft und basiert auf einer Beobachtungsstudie (Beobachtungsstudien beginnen bei der Einstufung nach GRADE mit niedriger Qualität der Evidenz). Das relative Risiko wurde selbst berechnet.
- **Die TUR gefolgt von Radiotherapie / Radiochemotherapie konnte im Vergleich zur radikalen Zystektomie eine statistisch signifikant geringere Rate an Todesfällen nicht zeigen (RR 0,21; 95% KI 0,02 bis 1,87); die Qualität der Evidenz ist sehr niedrig.** Die Qualität der Evidenz basiert auf einer Beobachtungsstudie und wurde auf aufgrund der wenigen Ereignisse und des damit verbundenen breiten 95% Konfidenzintervalls herabgestuft.

4 Diskussion

Die Grundlage jeder evidenzbasierten Empfehlung muss ein genaues Abwägen des vorhandenen Nutzen- und Schadenspotenzials der bewerteten Maßnahmen sein. Wissenschaftliche Evidenz ist dabei eine wesentliche Säule. Für die Entscheidungsfindung beim Erstellen einer Empfehlung müssen aber auch andere Aspekte wie PatientInnenwerte oder klinische Erfahrung/Relevanz mit in Betracht gezogen werden, vor allem wenn adäquate wissenschaftliche Evidenz nur eingeschränkt vorhanden ist.

4.1 Fragestellung 1

Zur Fragestellung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase, konnten wir Daten aus einem systematischen Review mit 11 eingeschlossenen RCTs und zwei zusätzlichen Publikationen (Zusatzpublikation bzw. Langzeit-Follow-Up von zwei im systematischen Review eingeschlossenen RCTs) verwenden. Insgesamt wurden Daten zu 3005 PatientInnen eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Studien wurden mit einem unklaren Biasrisiko bewertet. Da die Fragestellung nur auf PatientInnen fokussiert, die als lokale Therapie eine radikale Zystektomie erhalten hatten, muss einschränkend erwähnt werden, dass im systematischen Review auch Studien mit Radiotherapie eingeschlossen waren; es wurden aber, soweit möglich, nur die Ergebnisse zystektomierter PatientInnen berücksichtigt. Da somit nicht alle PatientInnen randomisiert waren bzw. stratifiziert randomisiert wurden und ein Teil der eingeschlossenen PatientInnen zusätzlich zur Zystektomie auch eine Radiotherapie erhielt, ist einerseits ein möglicher Selektionsbias und andererseits eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf rein zystektomierte PatientInnen zu berücksichtigen. Mit moderater Stärke der Evidenz konnte eine mittlere Risikoreduktion von 14% für die Gesamtsterblichkeit mit neoadjuvanter Kombinations-Chemotherapie gezeigt werden. Die Stärke der Evidenz, dass es eine 22% relative Risikoreduktion eines Wiederauftretens des Tumors oder von Metastasen bei PatientInnen in der neoadjuvanten Chemotherapiegruppe gab, war ebenso moderat. Die Tumor-assoziierte Mortalität wurde in nur einer Studie berichtet und war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe ähnlich, dies wurde allerdings nicht mittels ITT-Analyse untersucht. Die Stärke der Evidenz wurde bei diesem Endpunkt als niedrig eingestuft.

Differentielle Wirksamkeiten in Bezug auf Subgruppen wurden nur in Hinblick auf die Gesamtmortalität analysiert, wobei die Stärke der Evidenz hierfür sehr niedrig war. Für Subgruppen wie Alter, Geschlecht, pT und pN Status, konnten differentielle Effekte nicht gefunden werden. Bei Subgruppen eingeteilt nach Tumorgrößen konnte ein differenzieller Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie gezeigt werden. Die im systematischen Review analysierten RCTs schlossen teilweise auch PatientInnen mit Radiotherapie ein. Ein Interaktionstest zwischen den verschiedenen lokalen Therapien zeigte zwar keine Unterschiede in der Wirksamkeit der neoadjuvanten Chemotherapie zwischen den Behandlungen, was eine prinzipielle – wenngleich mit Vorsicht zu betrachtende – Übertragbarkeit auf rein zystektomierte PatientInnen möglich erscheinen lässt.

Für den Endpunkt Toxizität war die Qualität der Evidenz durchgehend sehr niedrig. In den Studien wurden Daten dazu nicht konsistent berichtet. Am häufigsten wurden schwere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen und Störungen des Immunsystems wie Granulozytopenie, Leukopenie oder Thrombozytopenie berichtet. In zwei Studien wurde jeweils ein Chemotherapiebedingter Todesfall berichtet.

Die dargelegte Aufarbeitung der Evidenz dient als Grundlage für die Erstellung von Leitlinien-Empfehlungen. Bei der Erstellung von Empfehlungen unterscheidet GRADE zwischen „starken“ und „schwachen“ Empfehlungen (siehe Tabelle 17). In die Entscheidung über die Empfehlung fließen jedoch neben der Qualität der Evidenz noch weitere Faktoren, wie Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, PatientInnenwerte und Präferenzen sowie Kosten ein. Die vorliegende Evidenz ist teilweise für Empfehlungen geeignet, sofern bereits erwähnte Limitationen berücksichtigt werden. In Hinblick auf Subgruppen ist die vorliegende Evidenz für Empfehlungen wahrscheinlich nicht geeignet.

4.2 Fragestellung 2

Zur Fragestellung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Chemotherapie nach einer radikalen Zystektomie im Vergleich zur alleinigen radikalen Zystektomie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase, konnten wir einerseits auf eine rezente systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse zurückgreifen, und andererseits zusätzlich Daten aus RCTs extrahieren, die im systematischen Review enthalten waren. Ein weiterer systematischer Review beinhaltete weitere, subgruppenbezogene Ergebnisse; für die allgemeine Wirksamkeit wurde er aber durch den neueren ersetzt. Die systematischen Reviews und ein RCT wurden mit einem niedrigen Biasrisiko, die restlichen RCTs allesamt mit einem unklaren Biasrisiko bewertet.

Insgesamt und über alle Studien hinweg zeigte sich eine Risikoreduktion für die Gesamtmortalität und das Progressions- bzw. Rezidivrisiko, wobei die Qualität der Evidenz für beide Endpunkte als moderat bewertet wurde. Besonders Cisplatin-basierte Kombinationstherapien zeigten mit hoher Evidenz eine Verbesserung bei beiden Endpunkten. Hiervon ausgenommen sind die in zwei neueren Studien eingesetzten Gemcitabin-Cisplatin Kombinationen: eine Studie brachte die eindeutigsten positiven Ergebnisse zugunsten adjuvanter Therapie, während die andere Studie völlig entgegengesetzte Effekte zeigte. Die Qualität der Evidenz war dadurch für dieses Behandlungsregime sehr niedrig. Für Cisplatin-Monotherapien gibt es hingegen niedrige Evidenz aus einer Studie für die Nicht-Wirksamkeit in Bezug auf beide Endpunkte; dieses Therapieregime wird aber ohnehin nicht mehr eingesetzt. Für eine niedrigere Tumor-assoziierte Mortalität zugunsten der adjuvanten Chemotherapie war die Evidenz niedrig und basierte auf zwei Studien.

Für differentielle, subgruppenspezifische Wirksamkeiten der adjuvanten Therapie zeigte sich hinsichtlich des Progressions- bzw. Rezidivrisikos ein deutlicher Vorteil zugunsten der adjuvanten Therapie bei mehrheitlich lymphknotenpositiven PatientInnen, die Qualität der Evidenz ist hierfür niedrig. Bei Studien mit mehrheitlich lymphknotennegativen PatientInnen hingegen konnte mit niedriger Evidenz nur eine geringe und statistisch nicht signifikante Risikoreduktion für das Progressions- bzw. Rezidivrisiko festgestellt werden. Für diese Analysen muss einschränkend eingewendet werden, dass diese nur auf Studienebene gemacht wurden und dadurch keine direkten Rückschlüsse auf einzelne PatientInnen gemacht werden können. Unterschiede zwischen Frauen und Männer konnten in einer Meta-Regression über acht RCTs hinweg hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht festgestellt werden.

Weitere subgruppenspezifische Analysen waren in Bezug auf die Methodik von eingeschränkter Qualität und – wenn überhaupt interpretierbar – wie bei allen hier präsentierten Subgruppenergebnissen nur in einem explorativen Sinn nutzbar. Die Mindestteilnehmerzahl für die berechnete gewünschte Aussagekraft (Power) wurde bei nahezu keiner Studie erreicht und fast alle Studien wurden frühzeitig beendet. Gründe waren zu geringe Teilnehmerzahlen oder in Zwischenanalysen festgestellte Vorteile der adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie gegenüber alleiniger Zystektomie. Die Subgruppenanalysen basierten oft auf noch weniger PatientInnen bzw. wurden an nicht-randomisierten PatientInnen durchgeführt, die an denselben Kliniken außerhalb der Studien behandelt wurden. Es gibt noch zahlreiche weitere methodische Einschränkungen, wie die insgesamt geringe PatientInnenzahl in allen eingeschlossenen Studien, unterschiedliche Definitionen des progressionsfreien Überlebens, mögliche Unterschiede bei der radikalen Zystektomie oder unterschiedliche Populationen von PatientInnen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase ist weiters durch

den Einschluss von pT1 Tumoren eingeschränkt und dadurch, dass schon randomisierte PatientInnen nach der pathologischen Evaluation im Nachhinein ausgeschlossen wurden, da es sich u.a. nicht um Urothelkarzinome handelte. Die ältere systematische Übersichtsarbeit auf Basis von individuellen Patientendaten konnte für die Endpunkte Progressions- bzw. Rezidivrisiko und Gesamtmortalität eine differentielle Wirksamkeit der adjuvanten Therapie in Bezug auf Alter, Geschlecht, Tumordifferenzierung und -stadium oder Lymphknotenstatus nicht finden. Für Subgruppen nach Performance Status, Zeitpunkt der adjuvanten Therapie oder Nierenfunktion konnten keine Analysen durchgeführt werden; hierfür konnte sonst keine Evidenz gefunden werden.

Der Anteil der PatientInnen, die alle geplanten Therapiezyklen erhielten, variierte zwischen 62% und 88%, während zwischen 79% und 96% der PatientInnen zumindest einen Therapiezyklus beenden konnten. Diese Prozentangaben beruhen aber größtenteils nicht auf der Anzahl der randomisierten PatientInnen in den Interventionsgruppen, daher ist ein möglicher Selektionsbias nicht auszuschließen. Die Gründe für die Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche waren u.a. therapiebedingte Toxizität oder Patientenpräferenz. Genauere Angaben zur Sicherheit der adjuvanten Therapie fehlen generell. Bezüglich Toxizität war die Evidenz unzureichend, da Toxizität meist nur für jene PatientInnen berichtet wurde, die einerseits in der Interventionsgruppe waren und zudem eine adjuvante Therapie erhalten hatten. Nebenwirkungen, Toxizität und perioperative Komplikationen wurden insgesamt nur rudimentär und schlecht berichtet. Es wurden nur vier behandlungsbedingte Todesfälle in zwei Studien berichtet. Drei weitere Studien stellten keine Chemotherapie-assoziierten Todesfälle fest. Die Evidenz bezüglich Toxizität von adjuvanter Chemotherapie nach radikaler Zystektomie ist sehr niedrig.

Die dargelegte Aufarbeitung der Evidenz dient als Grundlage für die Erstellung von Leitlinien-Empfehlungen. Bei der Erstellung von Empfehlungen unterscheidet GRADE zwischen „starken“ und „schwachen“ Empfehlungen (siehe Tabelle 17). In die Entscheidung über die Empfehlung fließen jedoch neben der Qualität der Evidenz noch weitere Faktoren, wie Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, PatientInnenwerte und Präferenzen sowie Kosten ein. Die vorliegende und zum Teil moderate Evidenz ist zum Teil für Empfehlungen geeignet, sofern bereits erwähnte Limitationen berücksichtigt werden. In Hinblick auf Subgruppen kommt nur der Lymphknotenstatus für eine Einbeziehung in die Empfehlungen infrage.

4.3 Fragestellung 3

Bei der vorliegenden Fragestellung zu Unterschieden bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit einer TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie im Vergleich zur radikalen Zystektomie mit oder

ohne adjuvanter oder neoadjuvanter Chemotherapie bei bestimmten Subgruppen von PatientInnen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Blase konnten wir keine Studien zur Wirksamkeit finden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Für die Einschätzung der vergleichenden Sicherheit schlossen wir eine retrospektive Studie ein, die ein deutlich geringeres Risiko für Nebenwirkungen bei Kombinationstherapien mit TUR im Vergleich zur radikalen Zystektomie zeigte. Die Qualität der Evidenz wurde jedoch mit sehr niedrig bis niedrig beurteilt, was bedeutet, dass zukünftige Studien einen großen bis sehr großen Effekt auf diese Einschätzung haben könnten. In dieser Studie konnten keine Subgruppen-spezifischen Daten in Bezug auf Unterschiede beim Risiko für Nebenwirkungen ausgewertet werden.

Mehrere retrospektive Studien wurden zur vergleichenden Wirksamkeit von TUR Kombinationstherapie und radikaler Zystektomie publiziert, die jedoch aufgrund von Selektionsbias keine verlässlichen Ergebnisse liefern und nicht unseren Einschlusskriterien entsprachen.⁴³⁻⁴⁵

In diesen Studien war die Auswahl der Fälle für Interventions- und Kontrollgruppen meist unklar und führte zu ungleicher Verteilung von prognostischen Faktoren.⁴³⁻⁴⁵ Kombinationstherapien mit einer TUR gefolgt von Radiotherapie/Radiochemotherapie wurden, wenn überhaupt, mit historischen Zystektomieserien verglichen.⁴⁶ Ein tabellarischer Überblick von Studien zu Gesamtüberleben nach blasenerhaltenden Kombinationstherapien bzw. radikaler Zystektomie ist unter anderem in einer Arbeit von Gakis zu finden.⁴⁷

Aufgrund des hohen Biaspotentials sind diese retrospektiven Studiendesigns nicht geeignet, um kausale Schlüsse über die vergleichende Wirksamkeit der beiden Therapieoptionen zu ziehen. Probleme bezüglich Selektionsbias, die sich aus diesen Vergleichen ergeben, und Probleme bezüglich des Vergleichs mit historischen Zystektomieserien sind auch in der Literatur beschrieben worden.⁴⁸

Die dargelegte Aufarbeitung der Evidenz dient als Grundlage für die Erstellung von Leitlinien-Empfehlungen. Bei der Erstellung von Empfehlungen unterscheidet GRADE zwischen „starken“ und „schwachen“ Empfehlungen (siehe Tabelle 17). In die Entscheidung über die Empfehlung fließen jedoch neben der Qualität der Evidenz noch weitere Faktoren, wie Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, PatientInnenwerte und Präferenzen sowie Kosten ein. Es liegt nur Evidenz zu den Nebenwirkungen vor und diese ist aufgrund bereits erwähnter Limitationen, wie Selektionsbias und geringe Fallzahlen, für Empfehlungen wahrscheinlich nicht geeignet.

Tabelle 17: Bestimmungsfaktoren der Stärke der Empfehlung

Faktor	Beschreibung
Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten	Je größer der Unterschied zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Empfehlung
Qualität der Evidenz	Je höher die Qualität der Evidenz, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Empfehlung
PatientInnenwerte und Präferenzen	Je mehr Patientenwerte und Präferenzen variieren, desto größer ist die Unsicherheit bezüglich Patientenwerte, und desto wahrscheinlicher eine schwache Empfehlung
Kosten	Je höher die Kosten einer Empfehlung, desto größer die benötigten Ressourcen und desto weniger wahrscheinlich ist eine stärkere Empfehlung

5 Referenzen

1. Ott OJ, Rodel C, Weiss C, et al. Radiochemotherapy for bladder cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. Sep 2009;21(7):557-565.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). GEKID-Atlas. 2012; <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>. Accessed 02.01.2014.
3. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2011; <http://handbook.cochrane.org/>. Accessed 15.10.2013.
4. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
5. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H. [GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes]. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen*. 2012;106(5):369-376.
6. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J. [Diagnostic accuracy and linked evidence--testing the chain]. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen*. 2012;106(3):153-160.
7. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ (Clinical research ed.)*. May 17 2008;336(7653):1106-1110.
8. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H. [GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence (confidence in the estimates of effect)]. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen*. 2012;106(6):449-456.
9. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):CD005246.
10. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jun 1 2011;29(16):2171-2177.
11. International Collaboration of Trialists. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. International collaboration of trialists. *Lancet*. Aug 14 1999;354(9178):533-540.
12. Rintala E, Hannisdahl E, Fossa SD, Hellsten S, Sander S. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer: a randomized study. Nordic Cystectomy Trial I. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 1993;27(3):355-362.
13. Malmstrom PU, Rintala E, Wahlqvist R, Hellstrom P, Hellsten S, Hannisdal E. Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. *The Journal of urology*. Jun 1996;155(6):1903-1906.
14. Sengelov L, von der Maase H, Lundbeck F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and methotrexate in patients with muscle-invasive bladder tumours. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2002;41(5):447-456.

15. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *The New England journal of medicine*. Aug 28 2003;349(9):859-866.
16. Sherif A, Rintala E, Mestad O, et al. Neoadjuvant cisplatin-methotrexate chemotherapy for invasive bladder cancer -- Nordic cystectomy trial 2. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2002;36(6):419-425.
17. Martinez-Pineiro JA, Gonzalez Martin M, Arocena F, et al. Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a prospective randomized phase III study. *The Journal of urology*. Mar 1995;153(3 Pt 2):964-973.
18. Bassi P, Pappagallo GL, Sperandio P. Neoadjuvant MVAC chemotherapy of invasive bladder cancer: results of a multicentre phase III trial. *Journal of Urology*. 1999;161(264a).
19. Cortesi E. Italian Randomised Trial of Neoadjuvant MVEC in Locally Advanced Bladder Cancer. (unpublished).
20. Abol-Enein H, El-Mekresh MH, El-Baz M, Ghoneim MA. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive transitional bladder cancer. *British journal of urology*. 1997;79 (suppl 4)(174).
21. Services USDoHaH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010;4.
22. World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* 1979.
23. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, et al. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *European urology*. Aug 28 2013.
24. Vale CL, Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD006018.
25. Cognetti F, Ruggeri EM, Felici A, et al. Adjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine versus chemotherapy at relapse in patients with muscle-invasive bladder cancer submitted to radical cystectomy: an Italian, multicenter, randomized phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Mar 2012;23(3):695-700.
26. Stadler WM, Lerner SP, Groshen S, et al. Phase III study of molecularly targeted adjuvant therapy in locally advanced urothelial cancer of the bladder based on p53 status. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 1 2011;29(25):3443-3449.
27. Lehmann J, Franzaring L, Thuroff J, Wellek S, Stockle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU international*. Jan 2006;97(1):42-47.
28. Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology*. Dec 1996;48(6):868-875.
29. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. Feb 1996;155(2):495-499; discussion 499-500.
30. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *The Journal of urology*. Jan 1995;153(1):47-52.

31. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. *The Journal of urology*. Jul 1994;152(1):81-84.
32. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *The Journal of urology*. Aug 1992;148(2 Pt 1):302-306; discussion 306-307.
33. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *The Journal of urology*. Mar 1991;145(3):459-464; discussion 464-457.
34. Izawa JI, Chin JL, Winkvist E. Timing cystectomy and perioperative chemotherapy in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *The Canadian journal of urology*. Jun 2006;13 Suppl 3:48-53.
35. Ruggieri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. *Cancer*. Feb 15 2006;106(4):783-788.
36. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *European urology*. Aug 2005;48(2):189-199; discussion 199-201.
37. Segal R, Winkvist E, Lukka H, Chin JL, Brundage M, Markman BR. Adjuvant chemotherapy for deep muscle-invasive transitional cell bladder carcinoma - a practice guideline. *The Canadian journal of urology*. Oct 2002;9(5):1625-1633.
38. Nilsson S, Ragnhammar P, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2001;40(2-3):371-390.
39. Kuroda M, Meguro N, Maeda O, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1994;35 Suppl:S9-13.
40. Paz-Ares LG, Solsona E, Esteban E, et al. Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study [abstract no.LBA4518]. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(18 Suppl):951. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/456/CN-00795456/frame.html>.
41. Otto T, Bürgermann C, Krege S, Rübber H. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer - a phase III study 2001.
42. Bono AV, Benvenuti C, Gibba A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study. *Acta Urologica Italica*. 1997;11(1):5-8.
43. van der Steen-Banasik E, Ploeg M, Witjes JA, et al. Brachytherapy versus cystectomy in solitary bladder cancer: a case control, multicentre, East-Netherlands study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Nov 2009;93(2):352-357.
44. Azuma H, Yamamoto K, Inamoto T, et al. Total cystectomy versus bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer: effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation. *American journal of clinical oncology*. Dec 2009;32(6):592-606.

45. Asadauskiene J, Aleknavicius E, Pipiriene-Zelviene T, Jankevicius F. The value of clinical prognostic factors for survival in patients with invasive urinary bladder cancer. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2010;46(5):305-314.
46. Rödel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 15 2002;20(14):3061-3071.
47. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *European urology*. Jan 2013;63(1):45-57.
48. Dunst J, Rodel C, Zietman A, Schrott KM, Sauer R, Shipley WU. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy. *Seminars in surgical oncology*. Jan-Feb 2001;20(1):24-32.

6 Appendizes

6.1 Appendix A: Suchstrategie

17. Oktober 2013 - MEDLINE (via PubMed):

No.	Query	Results
#1	Search ("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "UCA1 RNA, human" [Supplementary Concept] OR "bladder cancer" OR "urothelial cancer" OR bladder neoplasm* OR urothelial neoplasm* OR bladder carcinoma* OR urothelial carcinoma*)	49302
#2	Search (("Combined Modality Therapy"[Mesh] OR "Cisplatin"[tiab] OR "Cisplatin"[Mesh] OR "Carboplatin"[tiab] OR "Carboplatin"[Mesh] OR "Methotrexate"[tiab] OR "Methotrexate"[Mesh] OR "Vinblastine"[tiab] OR "Vinblastine"[Mesh] OR "Adriamycin"[tiab] OR "Doxorubicin"[Mesh] OR "Epirubicin"[tiab] OR "Epirubicin"[Mesh] OR "Fluorouracil"[tiab] OR "Fluorouracil"[Mesh] OR "Cyclophosphamide"[tiab] OR "Cyclophosphamide"[Mesh]))	367035
#3	Search (#1 AND #2)	6341
#4	Search transurethral resection*	8788
#5	Search (#1 AND #4)	3132
#6	Search (#3 OR #5)	8590
#7	Search "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] OR "Comparative Study"[Publication Type] OR "Comparative Study"[All Fields] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]	2066660
#8	Search (#6 AND #7)	1428
#9	Search (systematic[subset] AND #6)	177
#10	Search ("Meta-analysis"[Publication Type] OR "Meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR ("review literature as topic"[MeSH] AND "systematic"[tiab]) OR ("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR "systematic review"[All Fields]) AND #6	135
#11	Search ("cohort"[tiab] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "longitudinal"[tiab] OR "prospective"[tiab] OR "retrospective"[tiab]) AND #6	2176
#12	Search #11 OR #10 OR #9 OR #8	3099
#13	Search (#12) AND ("1990/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	2585
#14	Search (#13 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))	2540

4. Dezember 2013 - MEDLINE (via PubMed):

No.	Query	Results
#14	Search (#13 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))	282
#13	Search ((#12) AND ("1990/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	286
#12	Search (#11 OR #10 OR #9 OR #8)	305
#8	Search (#3 AND #7)	139
#11	Search (("cohort"[tiab] OR "Cohort Studies"[Mesh] OR "longitudinal"[tiab] OR "prospective"[tiab] OR "retrospective"[tiab]) AND #3)	186
#10	Search (("Meta-analysis"[Publication Type] OR "Meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR ("review literature as topic"[MeSH] AND "systematic"[tiab]) OR ("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR "systematic review"[All Fields]) AND #3)	15
#9	Search (systematic[subset] AND #3)	27
#7	Search ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] OR "Comparative Study"[Publication Type] OR "Comparative Study"[All Fields] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])	2075457
#6	Search (#3 OR #5)	4235

No.	Query	Results
#5	Search (#1 AND #4)	3155
#3	Search (#1 AND #2)	1167
#4	Search transurethral resection*	8852
#2	Search ("bevacizumab" [Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[tiab] OR "Bleomycin"[Mesh] OR "Bleomycin"[tiab] OR "docetaxel" [Supplementary Concept] OR "docetaxel"[tiab] OR "gemcitabine" [Supplementary Concept] OR "gemcitabine" [tiab] OR "nedaplatin" [Supplementary Concept] OR "nedaplatin" [tiab] OR "Paclitaxel"[Mesh] OR "Paclitaxel"[tiab] OR "valrubicin" [Supplementary Concept] OR "valrubicin" [tiab])	62195
#1	Search ("Urinary Bladder Neoplasms"[Mesh] OR "UCA1 RNA, human" [Supplementary Concept] OR "bladder cancer" OR "urothelial cancer" OR bladder neoplasm* OR urothelial neoplasm* OR bladder carcinoma* OR urothelial carcinoma*)	49610

17. Oktober 2013 - Cochrane Library:

No.	Query	Results
#1	bladder cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	908
#2	bladder carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	206
#3	bladder neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1034
#4	urothelial bladder cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14
#5	#1 or #2 or #3 or #4	1362
#6	transurethral resection:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1031
#7	cisplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6224
#8	carboplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2118
#9	methotrexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4563
#10	vinblastine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1212
#11	Adriamycin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1410
#12	epirubicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1530
#13	fluorouracil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5759
#14	cyclophosphamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6414
#15	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	20605
#16	#5 and #15 from 1990 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Trials	458

4. Dezember 2013 - Cochrane Library:

No.	Query	Results
#1	bladder cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1211
#2	bladder carcinoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	801
#3	bladder neoplasm:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1290
#4	urothelial bladder cancer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	83
#5	#1 or #2 or #3 or #4	1694
#6	bevacizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	706
#7	bleomycin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1146
#8	docetaxel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1417
#9	gemcitabine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1287
#10	nedaplatin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21

No.	Query	Results
#11	paclitaxel:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2465
#12	valrubicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	6289
#14	#5 and #13	64

17. Oktober 2013 - EMBASE:

No.	Query	Results
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp	196
#2	'transurethral resection'/exp	12,656
#3	'cisplatin'/exp OR 'carboplatin'/exp OR 'methotrexate'/exp OR 'vinblastine'/exp OR 'doxorubicin'/exp OR 'epirubicin'/exp OR 'fluorouracil'/exp OR 'cyclophosphamide'/exp	446,043
#4	#2 OR #3	457,623
#5	#1 AND #4	111

4. Dezember 2013 - EMBASE:

No.	Query	Results
#1	'muscle invasive bladder cancer'/exp AND ('bevacizumab'/exp OR 'bleomycin'/exp OR 'docetaxel'/exp OR 'gemcitabine'/exp OR 'nedaplatin'/exp OR 'paclitaxel'/exp OR 'valrubicin'/exp) AND [embase]/lim AND [1990-2014]/py	58

17. Oktober 2013 - Evidence Based Medicine with Reviews:

No.	Query	Results
#1	bladder cancer.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	948
#2	bladder neoplasm*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	1038
#3	bladder carcinoma*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	217
#4	1 or 2 or 3	1404
#5	transurethral resection.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	1087
#6	(Cisplatin or Carboplatin or Methotrexate or Vinblastine or Adriamycin or Epirubicin or Fluorouracil or Cyclophosphamide or doxorubicin).mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	21294
#7	5 or 6	22261
#8	4 and 7	611
#9	limit 8 to yr="1990 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	499
#10	limit 9 to humans [Limit not valid in ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained]	499

5. Dezember 2013 - Evidence Based Medicine with Reviews:

No.	Query	Results
#1	bladder cancer.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	958
#2	bladder neoplasm*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	1052
#3	bladder carcinoma*.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	217

No.	Query	Results
#4	1 or 2 or 3	1418
#5	(bevacizumab or bleomycin or docetaxel or gemcitabine or nedaplatin or paclitaxel or valrubicin).mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw]	6629
#6	4 and 5	70
#7	limit 6 to yr="1990 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	63
#8	limit 7 to humans [Limit not valid in ACP Journal Club,CCTR,CDSR,CLCMR,DARE; records were retained]	63

17. Oktober 2013 - Web of Knowledge:

Set	Search History	Results
# 1	Topic=("bladder cancer" OR "bladder neoplasm" OR "bladder neoplasms" OR "bladder carcinoma" OR "bladder carcinomas" OR "urothelial neoplasm" OR "urothelial neoplasms" OR "urothelial cancer") Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 89,683
# 2	Topic=(Cisplatin OR Carboplatin OR Methotrexate OR Vinblastine OR Adriamycin OR Epirubicin OR Fluorouracil OR Cyclophosphamide OR doxorubicin) Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 448,124
# 3	Topic=("transurethral resection") Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 20,181
# 4	#3 OR #2 Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 467,112
# 5	#4 AND #1 Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 13,205
# 6	Topic=("Randomized Controlled Trial") OR Topic=("Controlled Clinical Trial") OR Topic=("Systematic Review" OR "meta-analysis") OR Topic=("Cohort Study" OR "Cohort Studies") OR Topic=("Comparative Study") Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 683,315
# 7	#6 AND #5 Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 367
# 8	Topic=(Human) Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 23,169,376
# 9	#8 AND #7 Timespan=1990-2013 Search language=English	205

5. Dezember 2013 - Web of Knowledge:

Set	Search History	Results
# 1	Topic=("bladder cancer" OR "bladder neoplasm" OR "bladder neoplasms" OR "bladder carcinoma" OR "bladder carcinomas" OR "urothelial neoplasm" OR "urothelial neoplasms" OR "urothelial cancer") Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 90,377
# 2	Topic=(bevacizumab OR Bleomycin OR docetaxel OR gemcitabine OR nedaplatin OR Paclitaxel OR valrubicin) Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 146,628

Set	Search History	Results
# 3	#2 AND #1 Timespan=All years Search language=English	Approximately 2,719
# 4	Topic=("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Systematic Review" OR "meta-analysis" OR "Cohort Study" OR "Cohort Studies" OR "Comparative Study") Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 695,652
# 5	#4 AND #3 Timespan=All years Search language=English	Approximately 72
# 6	Topic=(Human) Timespan=1990-2013 Search language=English	Approximately 23,335,111
# 7	#6 AND #5 Timespan=All years Search language=English	Approximately 69

17. Oktober 2013 IPA – International Pharmaceutical Abstracts

No.	Query	Results
S8	S6 AND S7	17
S7	Cystectomy	28
S6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	364
S5	bladder carcinoma	111
S4	bladder neoplasm	219
S3	"urothelial cancer"	18
S2	(DE "Neoplasms") AND (DE "Bladder")	0
S1	bladder cancer	227

12. Dezember 2013 International Pharmaceutical Abstracts:

No.	Query	Results
S8	S6 AND S7	17
S7	Cystectomy	28
S6	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5	369
S5	bladder carcinoma	111
S4	bladder neoplasm	221
S3	"urothelial cancer"	18
S2	(DE "Neoplasms") AND (DE "Bladder")	0
S1	bladder cancer	232

6.2 Appendix B: Ausschlussgründe

6.2.1 Nicht zutreffender Publikationstyp (n=112)

1. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration *Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD001426.pub2.
2. Akaza, H., *Advances in chemotherapy of invasive bladder cancer*. Curr Opin Urol, 2000. **10**(5): p. 453-7.
3. Anderson, B. and W. Naish, *Bladder cancer and smoking. Part 2: diagnosis and management*. Br J Nurs, 2008. **17**(19): p. 1240-5.
4. Arranz Arijá, J.A., et al., *Adjuvant chemotherapy (ACT) in patients with invasive bladder carcinoma (IBC): multivariate analysis of a cohort study*. EJC Supplements, 2009. **7**(2): p. 443-444.
5. Babjuk, M., *Current Value of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Cystectomy*. European Urology, Supplements, 2010. **9**(3): p. 424-427.
6. Bagrodia, A. and Y. Lotan, *Re: Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer*. European Urology, 2013. **63**(3): p. 580-581.
7. Bajorin, D.F. and H.W. Herr, *Kuhn's paradigms: are those closest to treating bladder cancer the last to appreciate the paradigm shift?* J Clin Oncol, 2011. **29**(16): p. 2135-7.
8. Bellmont, J. and S. Albiol, *Invasive bladder cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2007. **18 Suppl 2**: p. ii38-9.
9. Bellmunt, J., et al., *Gemcitabine in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelium*. Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 5**: p. v113-7.
10. Bellmunt, J., et al., *Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v134-6.
11. Birtle, A.J. and R.A. Huddart, *Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer*. BJU Int, 2006. **97**(6): p. 1348; author reply 1348-50.
12. Boccardo, F. and L. Palmeri, *Adjuvant chemotherapy of bladder cancer*. Ann Oncol, 2006. **17 Suppl 5**: p. v129-32.
13. Bria, E., et al., *Adjuvant chemotherapy for bladder cancer: the chance for Meta-Analyses comparison*. Eur Urol, 2007. **51**(2): p. 576-7.
14. Büttner, H., T. Feyerabend, and A. Bohle, *[Radiochemotherapy of urothelial carcinoma]*. Urologe A, 2001. **40**(5): p. 380-3.
15. Caffo, O., et al., *Trimodality treatment in the conservative management of infiltrating bladder cancer: a critical review of the literature*. Crit Rev Oncol Hematol, 2013. **86**(2): p. 176-90.
16. Calabro, F. and C.N. Sternberg, *The evolving role of chemotherapy in advanced urothelial cancer*. Curr Opin Support Palliat Care, 2007. **1**(3): p. 180-6.
17. Calabro, F. and C.N. Sternberg, *Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 348-58.
18. Chung, S.D., C.Y. Huang, and H.J. Yu, *Radiotherapy plus chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer [1]*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(4): p. 379.
19. Cohen, S.M., et al., *The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer*. Oncologist, 2006. **11**(6): p. 630-40.
20. deVere White, R.W., M.H. Katz, and G.D. Steinberg, *The case for neoadjuvant chemotherapy and cystectomy for muscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2009. **181**(5): p. 1994-7.
21. Dimopoulos, M.A. and L.A. Mouloupoulos, *Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder*. J Clin Oncol, 1998. **16**(4): p. 1601-12.
22. Dunst, J., et al., *Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer by conservative surgery and radiochemotherapy*. Semin Surg Oncol, 2001. **20**(1): p. 24-32.
23. Einstein, A.B., Jr., et al., *Cisplatin as adjunctive treatment for invasive bladder carcinoma: tolerance and toxicities*. Urology, 1984. **23**(4 Suppl): p. 110-7.
24. Feifer, A.H., et al., *Maximizing cure for muscle-invasive bladder cancer: integration of surgery and chemotherapy*. Eur Urol, 2011. **59**(6): p. 978-84.
25. Fitzpatrick, J.M., et al., *Maximizing outcomes in genitourinary cancers across the treatment continuum*. BJU Int, 2011. **107 Suppl 2**: p. 1-12.

26. Gakis, G., et al., *ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder*. Eur Urol, 2013. **63**(1): p. 45-57.
27. Gallagher, D.J. and D.F. Bajorin, *Neoadjuvant chemotherapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: Argument in favor*. Nature Clinical Practice Urology, 2008. **5**(9): p. 484-485.
28. Gallagher, D.J., M.I. Milowsky, and D.F. Bajorin, *Advanced bladder cancer: status of first-line chemotherapy and the search for active agents in the second-line setting*. Cancer, 2008. **113**(6): p. 1284-93.
29. Galsky, M.D., S.T. Tagawa, and S.F. Shariat, *Is adjunctive systemic chemotherapy after cystectomy for T2N+ disease of therapeutic benefit?* J Urol, 2012. **188**(2): p. 358-60.
30. Garcia, J.A. and R. Dreicer, *Systemic chemotherapy for advanced bladder cancer: update and controversies*. J Clin Oncol, 2006. **24**(35): p. 5545-51.
31. Ghahestani, S.M. and N. Shakhssalim, *Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review*. Urol J, 2009. **6**(3): p. 149-56.
32. Gospodarowicz, M., *Radiotherapy and organ preservation in bladder cancer: are we ignoring the evidence?* J Clin Oncol, 2002. **20**(14): p. 3048-50.
33. Gschwend, J.E., et al., *[Chemotherapy of bladder cancer. Systemic therapy with reduced toxicity]*. Urologe A, 2003. **42**(11): p. 1445-9.
34. Hansel, D.E., et al., *A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens*. Eur Urol, 2013. **63**(2): p. 321-32.
35. Heck, M.M., J.E. Gschwend, and M. Retz, *[Update on chemotherapy for bladder cancer. Update 2010]*. Urologe A, 2010. **49**(10): p. 1294-300.
36. Hellsten, S., et al., *Nordic prospective trials of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group*. Eur Urol, 1998. **33 Suppl 4**: p. 35-8.
37. Herr, H.W., *Does current chemotherapy improve survival of patients with invasive bladder cancer?* Urology, 1997. **49**(3): p. 309-12.
38. Herr, H.W., *Neoadjuvant chemotherapy: a new treatment paradigm for muscle-invasive bladder cancer*. Eur Urol, 2009. **55**(2): p. 303-5; discussion 305-6.
39. Herr, H.W., et al., *Defining optimal therapy for muscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2007. **177**(2): p. 437-43.
40. Hoskin, P. and S. Dubash, *Bladder conservation for muscle-invasive bladder cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2012. **12**(8): p. 1015-20.
41. Houede, N., P. Pourquier, and P. Beuzebo, *Review of Current Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer*. European Urology Supplements, 2011. **10**(3): p. E20-E25.
42. Houede, N., et al., *Utility-based optimization of combination therapy using ordinal toxicity and efficacy in phase I/II trials*. Biometrics, 2010. **66**(2): p. 532-40.
43. Huddart, R.A., et al., *Life and death of spare (selective bladder preservation against radical excision): reflections on why the spare trial closed*. BJU Int, 2010. **106**(6): p. 753-5.
44. Jones, J.S., *Counter-point. Routine use of perioperative intravesical chemotherapy after TURBT: against*. Urology, 2010. **76**(4): p. 797-8.
45. Kaasinen, E., *What matters - Early start or duration of chemotherapy instillation regimens or patient characteristics?* European Urology, 2008. **53**(5): p. 882-885.
46. Kamradt, J., C.H. Ohlmann, and M. Stockle, *[Current developments in the diagnostics and therapy of bladder carcinoma]*. Urologe A, 2011. **50 Suppl 1**: p. 179-83.
47. Keegan, K.A., M.J. Resnick, and P.E. Clark, *Multimodal therapies for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder*. Curr Opin Oncol, 2012. **24**(3): p. 278-83.
48. Khosravi-Shahi, P. and L. Cabezón-Gutierrez, *Selective organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: review of the literature*. Surg Oncol, 2012. **21**(1): p. e17-22.
49. Kim, H.L. and G.D. Steinberg, *The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer*. J Urol, 2000. **164**(3 Pt 1): p. 627-32.
50. Kim, J.J., *Recent advances in treatment of advanced urothelial carcinoma*. Curr Urol Rep, 2012. **13**(2): p. 147-52.
51. Kirkali, Z., et al., *Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis*. Urology, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 4-34.
52. Kotwal, S. and N. Munro, *Radiotherapy in localized bladder cancer: what is the evidence?* Curr Opin Urol, 2010. **20**(5): p. 426-31.

53. Kuczyk, M., et al., *Is there a role for bladder preserving strategies in the treatment of muscle-invasive bladder cancer?* Eur Urol, 2003. **44**(1): p. 57-64.
54. Lerner, S.P., *Bladder cancer clinical trials.* Urol Oncol, 2005. **23**(4): p. 275-9.
55. Liew, M.S., G. Au-Yeung, and I.D. Davis, *Pathological responses to gemcitabine/platinum-based neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial cancer.* Asia Pac J Clin Oncol, 2012. **8**(1): p. 101-2.
56. Malkowicz, S.B., et al., *Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder.* Urology, 2007. **69**(1 Suppl): p. 3-16.
57. Malkowicz, S.B. and D.J. Vaughn, *Chemotherapy for invasive bladder cancer.* Urology, 1996. **47**(4): p. 602-14.
58. Marta, G.N., et al., *The role of radiotherapy in urinary bladder cancer: current status.* Int Braz J Urol, 2012. **38**(2): p. 144-53; discussion 153-4.
59. Masters, J.R., *Re: methods to improve efficacy of intravesical mitomycin C: results of a randomized phase III trial.* J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(20): p. 1574-5.
60. Mazhar, D., N. Ali, and S. Ngan, *Neoadjuvant chemotherapy for bladder transitional cell carcinoma: a new standard of care?* Future Oncol, 2007. **3**(1): p. 5-8.
61. Meeks, J.J., et al., *A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer.* Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 523-33.
62. Meran, J.G., S. Kudlacek, and D. Beke, *[Systemic oncological treatment of bladder cancer].* Wien Med Wochenschr, 2007. **157**(7-8): p. 157-61.
63. Merseburger, A.S., I. Matuschek, and M.A. Kuczyk, *Bladder preserving strategies for muscle-invasive bladder cancer.* Curr Opin Urol, 2008. **18**(5): p. 513-8.
64. Meyer, D., H.P. Schmid, and D.S. Engeler, *[Therapy and follow-up of bladder cancer].* Wien Med Wochenschr, 2007. **157**(7-8): p. 162-9.
65. Miller, N.S., *Chemo plus cystectomy in muscle-invasive bladder cancer.* Oncology Report, 2013(MAY): p. 15.
66. Mitin, T., et al., *Trimodality therapy for bladder conservation in treatment of invasive bladder cancer.* Curr Urol Rep, 2013. **14**(2): p. 109-15.
67. Montie, J.E., *Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 64 patients.* J Urol, 2005. **173**(6): p. 1920-1.
68. Montie, J.E., *Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a Phase II Hoosier Oncology Group Study.* J Urol, 2005. **174**(5): p. 1784.
69. Moynihan, C., et al., *The Patient Deficit Model Overturned: a qualitative study of patients' perceptions of invitation to participate in a randomized controlled trial comparing selective bladder preservation against surgery in muscle invasive bladder cancer (SPARE, CRUK/07/011).* Trials, 2012. **13**: p. 228.
70. Munoz, A., J.R. Barcelo, and G. Lopez-Vivanco, *Chemotherapy for bladder cancer.* N Engl J Med, 2003. **349**(23): p. 2272-3; author reply 2272-3.
71. Nawrocki, S., T. Skacel, and I. Skoneczna, *Pharmacotherapy of bladder cancer--practice and prospects.* Expert Opin Pharmacother, 2002. **3**(6): p. 671-9.
72. Niegisch, G., et al., *Neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: Which patients benefit?* European Urology, 2013. **64**(3): p. 355-357.
73. Ohlmann, C.H. and M. Stockle, *[Diagnostic work-up and treatment of bladder cancer: current developments].* Urologe A, 2010. **49** Suppl 1: p. 172-7.
74. Ohlmann, C.H. and M. Stockle, *[When should systemic chemotherapy be used for urinary bladder carcinoma?].* Urologe A, 2012. **51**(3): p. 325-30.
75. Ott, O.J., et al., *Radiochemotherapy for bladder cancer.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009. **21**(7): p. 557-65.
76. Otto, T. and H. Rubben, *[Lymphatic metastases in bladder carcinoma. Is radical cystectomy indicated?].* Urologe A, 1999. **38**(4): p. 323-5.
77. Patton, S.E., M.C. Hall, and H. Ozen, *Bladder cancer.* Curr Opin Oncol, 2002. **14**(3): p. 265-72.
78. Pectasides, D., M. Pectasides, and M. Nikolaou, *Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in muscle invasive bladder cancer: literature review.* Eur Urol, 2005. **48**(1): p. 60-7; discussion 67-8.
79. Pliarchopoulou, K., K. Laschos, and D. Pectasides, *Current chemotherapeutic options for the treatment of advanced bladder cancer: a review.* Urol Oncol, 2013. **31**(3): p. 294-302.
80. Pouessel, D., S. Culine, and P. Mongiat-Artus, *Re: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial.* European Urology, 2011. **60**(4): p. 870-871.

81. Prasad, S.M., G.J. Decastro, and G.D. Steinberg, *Urothelial carcinoma of the bladder: definition, treatment and future efforts*. *Nat Rev Urol*, 2011. **8**(11): p. 631-42.
82. Raghavan, D., et al., *Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy approaches for invasive bladder cancer*. *Semin Oncol*, 2012. **39**(5): p. 588-97.
83. Rexer, H., [*First line therapy for local advanced or metastasized urothelial carcinoma: randomized double-blind phase II study to compare gemcitabin and cisplatin in combination with OGX-427 or placebo for advanced transitional cell carcinoma of the bladder (OGX-427 - AB 39/11 of the Working Group Urological Oncology)*]. *Urologe A*, 2011. **50**(12): p. 1617-8.
84. Rexer, H., [*First line therapy for local advanced or metastatic urothelial cell carcinoma: randomized phase II study to investigate the combination of vinflunine with gemcitabine and vinflunine with carboplatin in patients unfit for cisplatin therapy with advanced or metastatic urothelial cell carcinoma (JASINT-1 - AB 38/11) of AUO*]. *Urologe A*, 2011. **50**(8): p. 974-6.
85. Rödel, C., C. Weiss, and R. Sauer, *Trimodality treatment and selective organ preservation for bladder cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(35): p. 5536-44.
86. Rödel, C., C. Weiss, and R. Sauer, *Combined systemic therapy and radiotherapy for bladder cancer*. *Strahlenther Onkol*, 2007. **183 Spec No 2**: p. 29-31.
87. Rosenberg, J.E., P.R. Carroll, and E.J. Small, *Update on chemotherapy for advanced bladder cancer*. *J Urol*, 2005. **174**(1): p. 14-20.
88. Rübben, H. and T. Otto, [*Locally advanced or metastatic bladder carcinoma. Current aspects of therapy*]. *Urologe A*, 2001. **40**(6): p. 464-7.
89. Sagalowsky, A.I., *Re: A Systematic Review of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer*. *European Urology*, 2013. **63**(3): p. 579-580.
90. Sherif, A., et al., *Meta-analysis of nordic cystectomy trials 1 and 2*. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2003. **37**(Suppl. 214): p. 39-40.
91. Smith, J.A., Jr., *Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy*. *J Urol*, 2005. **173**(6): p. 2033-4.
92. Smith, Z.L., et al., *Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy*. *BJU Int*, 2013. **112**(1): p. 13-25.
93. Soloway, M.S. and M. Arianayagam, *Point. Routine use of postoperative intravesical chemotherapy after TURBT-should it be done?* *Urology*, 2010. **76**(4): p. 794-6.
94. Solsona, E., *Re: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial*. *European Urology*, 2012. **61**(5): p. 1063-1064.
95. Sonpavde, G., et al., *Neoadjuvant chemotherapy preceding cystectomy for bladder cancer*. *Expert Opin Pharmacother*, 2008. **9**(11): p. 1885-93.
96. Sonpavde, G. and C.N. Sternberg, *Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer*. *Curr Urol Rep*, 2012. **13**(2): p. 136-46.
97. Stenzl, A., et al., *The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer*. *Eur Urol*, 2009. **55**(4): p. 815-25.
98. Sternberg, C.N., *Second-line treatment of advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract*. *Curr Opin Urol*, 2001. **11**(5): p. 523-9.
99. Sternberg, C.N., *Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer: Is there a role?* *Ann Oncol*, 2002. **13 Suppl 4**: p. 273-9.
100. Sternberg, C.N., *Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation*. *Semin Oncol*, 2007. **34**(2): p. 122-8.
101. Sternberg, C.N., et al., *ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for urothelial carcinoma-neoadjuvant and adjuvant settings*. *Eur Urol*, 2013. **63**(1): p. 58-66.
102. Sternberg, C.N. and F. Calabro, *Neo-adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer*. *World J Urol*, 2001. **19**(2): p. 94-8.
103. Sternberg, C.N. and L. Collette, *What has been learned from Meta-Analyses of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in bladder cancer?* *BJU Int*, 2006. **98**(3): p. 487-9.
104. Sternberg, C.N., et al., *Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer*. *Urology*, 2007. **69**(1 Suppl): p. 62-79.
105. Streeper, N.M., et al., *The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer*. *BJU Int*, 2009. **103**(4): p. 475-9.

106. Syed, S. and G.R. Weiss, *Management of locally advanced bladder cancer: early vs deferred chemotherapy*. World J Urol, 2002. **20**(3): p. 175-82.
107. Vale, C., L. Stewart, and J. Tierney, *Re: Emilio Bria, Enzo Maria Ruggeri, Edmondo Terzoli, Francesco Cognetti, Camillo Francesco Pollera and Diana Giannarelli. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer: the chance for Meta-Analyses comparison*. Eur Urol 2007;51:576-7. Eur Urol, 2007. **51**(2): p. 577-8.
108. Vaughn, D.J. and S.B. Malkowicz, *Recent advances in bladder cancer chemotherapy*. Cancer Invest, 2001. **19**(1): p. 77-85.
109. Veeratterapillay, R., et al., *Neoadjuvant chemotherapy or cystectomy for muscle-invasive bladder cancer-an analysis of survival outcomes at a UK tertiary referral centre*. BJU International, 2013. **111**: p. 70.
110. Wo, J.Y., et al., *The results of concurrent chemo-radiotherapy for recurrence after treatment with bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: is immediate cystectomy always necessary?* BJU Int, 2009. **104**(2): p. 179-83.
111. Wood, D.P., *Re: Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer*. Journal of Urology, 2012. **187**(2): p. 473-474.
112. Zietman, A.L., W.U. Shipley, and D.S. Kaufman, *Organ-conserving approaches to muscle-invasive bladder cancer: future alternatives to radical cystectomy*. Ann Med, 2000. **32**(1): p. 34-42

6.2.2 Nicht zutreffende Population (n=25)

1. Bolenz, C., et al., *Topical chemotherapy in human urothelial carcinoma explants: a novel translational tool for preclinical evaluation of experimental intravesical therapies*. Eur Urol, 2009. **56**(3): p. 504-11.
2. Choong, N.W., J.F. Quevedo, and J.S. Kaur, *Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience*. Cancer, 2005. **103**(6): p. 1172-8.
3. Gad el Mawla, N., et al., *A randomized pilot study of high-dose epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in the treatment of cancer of the bilharzial bladder*. Ann Oncol, 1991. **2**(2): p. 137-40.
4. Gan, Y.H., et al., *Evaluation of lymphocytic responses after treatment with Bacillus Calmette-Guerin and interferon-alpha 2b for superficial bladder cancer*. Clin Immunol, 1999. **90**(2): p. 230-7.
5. Gaughan, E.M., et al., *HIV-associated bladder cancer: a case series evaluating difficulties in diagnosis and management*. BMC Urol, 2009. **9**: p. 10.
6. Herr, H.W., et al., *Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2781-9.
7. Jäger, W., et al., *Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: delay of cystectomy reduces cancer-specific survival*. BJU Int, 2011. **108**(8 Pt 2): p. E284-8.
8. Keck, B., et al., *Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 71.
9. Koay, E.J., et al., *Treatment trends and outcomes of small-cell carcinoma of the bladder*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(1): p. 64-70.
10. Kobayashi, H. and K. Obata, *Results of adjuvant chemotherapy for invasive urothelial cancer with lymph-node metastasis*. Cancer Chemother Pharmacol, 1994. **35 Suppl**: p. S14-7.
11. Li, N.C., Z.Q. Ye, and Y.Q. Na, *Efficacy of immediate instillation combined with regular instillations of pirarubicin for Ta and T1 transitional cell bladder cancer after transurethral resection: a prospective, randomized, multicenter study*. Chin Med J (Engl), 2013. **126**(15): p. 2805-9.
12. Miller, K. and R. Hautmann, *[Carcinoma of the urinary bladder. Konservative oder operative Therapie bei PT1G3]*. Urologe A, 2005. **44**(2): p. 151-4.
13. O'Brien, T., et al., *A prospective randomised trial of Hexylaminolevulinat (HEXVIX (R)) photodynamic assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical MitomycinC versus conventional white-light TURBT plus MitomycinC in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)*. BJU Int, 2013.
14. Park, J., et al., *Prognostic significance of non-papillary tumor morphology as a predictor of cancer progression and survival in patients with primary T1G3 bladder cancer*. World J Urol, 2009. **27**(2): p. 277-83.
15. Razvi, H.A., T.Y. Song, and J.D. Denstedt, *Management of vesical calculi: comparison of lithotripsy devices*. J Endourol, 1996. **10**(6): p. 559-63.

16. Rosser, C.J., et al., *Clinical presentation and outcome of high-grade urinary bladder leiomyosarcoma in adults*. Urology, 2003. **61**(6): p. 1151-5.
17. Shelley, M.D., et al., *Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma*. BJU Int, 2011. **108**(2): p. 168-79.
18. Sherif, A., et al., *Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies*. Eur Urol, 2004. **45**(3): p. 297-303.
19. Shrum, K.J., et al., *New-Onset Congestive Heart Failure With Gemcitabine in Ovarian and Other Solid Cancers*. Am J Clin Oncol, 2013.
20. Siefker-Radtke, A.O., et al., *Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience*. J Urol, 2004. **172**(2): p. 481-4.
21. Singh, A.K., et al., *Increasing age and treatment modality are predictors for subsequent diagnosis of bladder cancer following prostate cancer diagnosis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **78**(4): p. 1086-94.
22. Sivridis, E., et al., *Patterns of autophagy in urothelial cell carcinomas-the significance of "stone-like" structures (SLS) in transurethral resection biopsies*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2013. **31**(7): p. 1254-1260.
23. Suzuki, S., et al., *Impact of adjuvant systemic chemotherapy on postoperative survival in patients with high-risk urothelial cancer*. Int J Urol, 2004. **11**(7): p. 456-60.
24. Takahashi, A., et al., *Radical cystectomy for invasive bladder cancer: results of multi-institutional pooled analysis*. Jpn J Clin Oncol, 2004. **34**(1): p. 14-9.
25. Weiss, C., et al., *Treatment options for high-risk T1 bladder cancer: status quo and future perspectives of radiochemotherapy*. Strahlenther Onkol, 2008. **184**(9): p. 443-9.

6.2.3 Nicht zutreffende Intervention oder Kontrollintervention (n=95)

1. Abd El-Latif, A., et al., *The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor(s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy*. J Urol, 2013. **189**(4): p. 1263-7.
2. Abi-Aad, A.S., et al., *Local response and long-term results of preoperative M-VAC regimen in regionally advanced transitional cell carcinoma of the bladder*. Eur J Cancer, 1993. **29A**(8): p. 1223-4.
3. Abratt, R.P., et al., *A prospective randomised trial of radiation with or without oral and intravesical misonidazole for bladder cancer*. Br J Cancer, 1991. **64**(5): p. 968-70.
4. Advanced Bladder Cancer Overview, C., *Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer*. The Cochrane database of systematic reviews, 2000(2): p. CD001426-CD001426.
5. Arias, F., et al., *Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(2): p. 373-8.
6. Ay, *Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: randomized controlled trial*. Lancet (England), 1999. **354**(Aug 14): p. 533-540.
7. Azuma, H., et al., *Total cystectomy versus bladder preservation therapy for locally invasive bladder cancer: effect of combined therapy using balloon-occluded arterial infusion of anticancer agent and hemodialysis with concurrent radiation*. Am J Clin Oncol, 2009. **32**(6): p. 592-606.
8. Bamias, A., et al., *Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the Hellenic Cooperative Oncology Group*. J Urol, 2004. **171**(4): p. 1467-70.
9. Bellmunt, J., et al., *Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract*. J Clin Oncol, 2009. **27**(27): p. 4454-61.
10. Bex, A., et al., *Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer*. Urology, 2005. **65**(2): p. 295-9.
11. Blomgren, H., et al., *Adjuvant bestatin (Ubenimex) treatment following full-dose local irradiation for bladder carcinoma*. Acta Oncol, 1990. **29**(6): p. 809-12.
12. Caffo, O., et al., *Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire*. Cancer, 1996. **78**(5): p. 1089-97.

13. Cervek, J., et al., *Invasive bladder cancer: our experience with bladder sparing approach*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **41**(2): p. 273-8.
14. Chahal, R., et al., *A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire*. Eur Urol, 2003. **43**(3): p. 246-57.
15. Chen, W.C., et al., *Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **56**(3): p. 726-33.
16. Chung, P.W., et al., *Long-term outcome of radiation-based conservation therapy for invasive bladder cancer*. Urol Oncol, 2007. **25**(4): p. 303-9.
17. Cole, C.J., et al., *Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**(2): p. 331-40.
18. de la Rosa, F., et al., *Primary cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy with selective bladder preservation for muscle invasive carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study*. J Urol, 2002. **167**(6): p. 2413-8.
19. Dobruch, J. and H. Herr, *Should all patients receive single chemotherapeutic agent instillation after bladder tumour resection?* BJU Int, 2009. **104**(2): p. 170-4.
20. Donat, S.M., et al., *Potential impact of postoperative early complications on the timing of adjuvant chemotherapy in patients undergoing radical cystectomy: a high-volume tertiary cancer center experience*. Eur Urol, 2009. **55**(1): p. 177-85.
21. D'Souza, A.M., et al., *Retrospective analysis of survival in muscle-invasive bladder cancer: impact of pT classification, node status, lymphovascular invasion, and neoadjuvant chemotherapy*. Virchows Arch, 2012. **461**(4): p. 467-74.
22. Dunst, J., *[The quality of life after cystectomy or conservative therapy in bladder carcinomas]*. Strahlenther Onkol, 1997. **173**(5): p. 289-90.
23. Dunst, J., et al., *Organ-sparing treatment in muscle-invasive bladder cancer*. Strahlenther Onkol, 2005. **181**(10): p. 632-7.
24. Dunst, J., et al., *Preliminary results of simultaneous radiochemotherapy with paclitaxel for urinary bladder cancer*. Strahlenther Onkol, 1999. **175 Suppl 3**: p. 7-10.
25. Efsthathiou, J.A., et al., *Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06*. J Clin Oncol, 2009. **27**(25): p. 4055-61.
26. Eldefrawy, A., et al., *Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: The likelihood of initiation and completion*. Indian Journal of Urology, 2012. **28**(4): p. 424-426.
27. Fellin, G., et al., *Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study*. Br J Urol, 1997. **80**(1): p. 44-9.
28. Fossa, S.D., et al., *Survival after curative treatment of muscle-invasive bladder cancer*. Acta Oncol, 1996. **35 Suppl 8**: p. 59-65.
29. Fossa, S.D. and E. Skovlund, *Selection of patients may limit the generalizability of results from cancer trials*. Acta Oncol, 2002. **41**(2): p. 131-7.
30. Frampton, J.E. and M.D. Moen, *Vinflunine*. Drugs, 2010. **70**(10): p. 1283-93.
31. Golijanin, D., et al., *Carcinoma in a bladder diverticulum: presentation and treatment outcome*. J Urol, 2003. **170**(5): p. 1761-4.
32. Hagan, M.P., et al., *RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **57**(3): p. 665-72.
33. Henningsohn, L., et al., *Distressful symptoms after radical radiotherapy for urinary bladder cancer*. Radiother Oncol, 2002. **62**(2): p. 215-25.
34. Herman, J.M., et al., *Prospective quality-of-life assessment in patients receiving concurrent gemcitabine and radiotherapy as a bladder preservation strategy*. Urology, 2004. **64**(1): p. 69-73.
35. Herr, H.W., *Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome*. J Clin Oncol, 2001. **19**(1): p. 89-93.
36. Hitron, A., et al., *Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors*. J Oncol Pharm Pract, 2011. **17**(4): p. 312-9.
37. Hollenbeck, B.K., et al., *Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older*. Urology, 2004. **64**(2): p. 292-7.
38. Housset, M., et al., *Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study*. J Clin Oncol, 1993. **11**(11): p. 2150-7.

39. Ibrahim, S.M., et al., *Transurethral Resection of Bladder Tumor (TUR-BT) then Concomitant Radiation and Cisplatin Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Muscle Invasive Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urinary Bladder*. J Egypt Natl Canc Inst, 2007. **19**(1): p. 77-86.
40. Iwai, A., et al., *Perioperative complications of radical cystectomy after induction chemoradiotherapy in bladder-sparing protocol against muscle-invasive bladder cancer: a single institutional retrospective comparative study with primary radical cystectomy*. Jpn J Clin Oncol, 2011. **41**(12): p. 1373-9.
41. James, N. and S.A. Hussain, *Management of muscle invasive bladder cancer--British approaches to organ conservation*. Semin Radiat Oncol, 2005. **15**(1): p. 19-27.
42. Kaufman, D., et al., *Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer*. Journal of Clinical Oncology (USA), 2000. **18**(Sep): p. 1921-1927.
43. Kaufman, D.S., et al., *Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer*. N Engl J Med, 1993. **329**(19): p. 1377-82.
44. Kaufman, D.S., et al., *The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response*. Oncologist, 2000. **5**(6): p. 471-6.
45. Kiyoshima, K., et al., *Overexpression of laminin-5 gamma2 chain and its prognostic significance in urothelial carcinoma of urinary bladder: association with expression of cyclooxygenase 2, epidermal growth factor receptor [corrected] and human epidermal growth factor receptor [corrected] 2*. Hum Pathol, 2005. **36**(5): p. 522-30.
46. Koga, F., et al., *Pathology-based risk stratification of muscle-invasive bladder cancer patients undergoing cystectomy for persistent disease after induction chemoradiotherapy in bladder-sparing approaches*. BJU Int, 2012. **110**(6 Pt B): p. E203-8.
47. Koga, F., et al., *Sensitivity to chemoradiation predicts development of metastasis in muscle-invasive bladder cancer patients*. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2013. **31**(7): p. 1270-1275.
48. Koga, F., et al., *Low-dose chemoradiotherapy followed by partial or radical cystectomy against muscle-invasive bladder cancer: an intent-to-treat survival analysis*. Urology, 2008. **72**(2): p. 384-8.
49. Kondas, J., et al., *Evaluation of 88 cystectomies for bladder cancer*. Int Urol Nephrol, 1994. **26**(3): p. 307-16.
50. Kozak, K.R., et al., *Bladder preservation for localized muscle-invasive bladder cancer: the survival impact of local utilization rates of definitive radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(2): p. e197-204.
51. Kragelj, B., et al., *Concurrent vinblastine and radiation therapy in bladder cancer*. Cancer, 1992. **70**(12): p. 2885-90.
52. Kuriyama, M., et al., *Intra-arterial administration of methotrexate, adriamycin, and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 1992. **30 Suppl**: p. S1-4.
53. Lagrange, J.L., et al., *Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(1): p. 172-8.
54. Larsson, P., et al., *A population-based study of 538 patients with newly detected urinary bladder neoplasms followed during 5 years*. Scand J Urol Nephrol, 2003. **37**(3): p. 195-201.
55. Lin, C.C., et al., *Induction cisplatin and fluorouracil-based chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **75**(2): p. 442-8.
56. Lodde, M., et al., *uCyt+ test: alternative to cystoscopy for less-invasive follow-up of patients with low risk of urothelial carcinoma*. Urology, 2006. **67**(5): p. 950-4.
57. Lokich, J., *What is the "best" platinum: Cisplatin, carboplatin, or oxaliplatin?* Cancer Investigation, 2001. **19**(7): p. 756-760.
58. Low, V.J., D. Wang, and P.D. Abel, *Survival of patients with bladder cancer from a UK hospital: a 10-year follow-up study*. BJU Int, 2010. **105**(12): p. 1667-71.
59. Madersbacher, S., et al., *Is eligibility for a chemotherapy protocol a good prognostic factor for invasive bladder cancer after radical cystectomy?* J Clin Oncol, 2004. **22**(20): p. 4103-8.
60. Mangar, S.A., et al., *Small-cell carcinoma of the urinary bladder: 10-year experience*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2004. **16**(8): p. 523-7.
61. Manoharan, M., et al., *Is adjuvant chemotherapy for bladder cancer safer in patients with an ileal conduit than a neobladder?* BJU Int, 2005. **96**(9): p. 1286-9.

62. Matos, T., et al., *Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **46**(2): p. 403-9.
63. Millar, J.L., et al., *Management of muscle-invasive bladder cancer in Victoria, 1990-1995*. ANZ J Surg, 2006. **76**(3): p. 113-9.
64. Miyanaga, N., et al., *A bladder preservation regimen using intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for invasive bladder cancer: a prospective study*. Int J Urol, 2000. **7**(2): p. 41-8.
65. Nabi, G., et al., *Impact of primary tumour characteristics on the survival of patients with lymph node metastases in bladder cancer following radical cystectomy*. Int Urol Nephrol, 2003. **35**(1): p. 25-8.
66. Nieuwenhuijzen, J.A., et al., *Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience*. Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 239-45.
67. Ohyama, C., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus carboplatin followed by immediate radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer*. International Journal of Urology, 2013.
68. Park, M.G., et al., *The value of plasma osteopontin levels as a predictive factor of disease stage and recurrence in patients with bladder urothelial carcinoma: a prospective study*. Kaohsiung J Med Sci, 2012. **28**(10): p. 526-30.
69. Paz-Ares, L., et al., *CMV front-line chemotherapy in transitional bladder carcinoma*. Ann Oncol, 1993. **4**(2): p. 147-50.
70. Peyromaure, M., et al., *Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution*. Urology, 2004. **63**(1): p. 73-7.
71. Pfister, D., et al., *Prognostic risk factors for survival following adjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial bladder cancer*. European Urology Supplements, 2006. **5**(2): p. 23-23.
72. Poletajew, S., et al., *Urothelial bladder carcinoma in young patients is characterized by a relatively good prognosis*. Ups J Med Sci, 2012. **117**(1): p. 47-51.
73. Proverbs-Singh, T., et al., *Arterial thromboembolism in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(23): p. 1837-40.
74. Raghavan, D., *Chemotherapy and cystectomy for invasive transitional cell carcinoma of bladder*. Urol Oncol, 2003. **21**(6): p. 468-74.
75. Rieger-Christ, K.M., et al., *Identification of fibroblast growth factor receptor 3 mutations in urine sediment DNA samples complements cytology in bladder tumor detection*. Cancer, 2003. **98**(4): p. 737-44.
76. Rödel, C., et al., *Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results*. J Clin Oncol, 2002. **20**(14): p. 3061-71.
77. Sabaa, M.A., et al., *Combined modality treatment with bladder preservation for muscle invasive bladder cancer*. Urol Oncol, 2010. **28**(1): p. 14-20.
78. Scrimger, R.A., et al., *Muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a population-based study of patterns of care and prognostic factors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(1): p. 23-30.
79. Shelley, M.D., et al. *Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma (Structured abstract)*. BJU International, 2011. **108**, 168-179.
80. Shipley, W.U., et al., *Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer*. Urology, 2002. **60**(1): p. 62-7; discussion 67-8.
81. Soloway, M.S., et al., *Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy*. Cancer, 1994. **73**(7): p. 1926-31.
82. Solsona, E., et al., *Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study*. J Urol, 1998. **159**(1): p. 95-8; discussion 98-9.
83. Stadler, W.M., et al., *Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer*. Urol Oncol, 2002. **7**(4): p. 153-7.
84. Stein, J.P., et al., *Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients*. J Clin Oncol, 2001. **19**(3): p. 666-75.
85. Sternberg, C.N., et al., *Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder*. Ann Oncol, 1999. **10**(11): p. 1301-5.
86. Sternberg, C.N., et al., *Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy?* Cancer, 2003. **97**(7): p. 1644-52.

87. Tokunaga, H., et al., *Decreased expression of transforming growth factor beta receptor type I is associated with poor prognosis in bladder transitional cell carcinoma patients*. Clin Cancer Res, 1999. **5**(9): p. 2520-5.
88. Tsukamoto, S., et al., *An organ-sparing treatment using combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for muscle-invasive bladder carcinoma*. Scand J Urol Nephrol, 2002. **36**(5): p. 339-43.
89. Türkölmez, K., et al., *Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors*. Urology, 2007. **70**(3): p. 477-81.
90. Vickers, A.J., et al., *Clinical benefits of a multivariate prediction model for bladder cancer: a decision analytic approach*. Cancer, 2009. **115**(23): p. 5460-9.
91. Wehrberger, C., et al., *Bladder preservation in octogenarians with invasive bladder cancer*. Urology, 2010. **75**(2): p. 370-5.
92. Widmark, A., et al., *A systematic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer*. Acta Oncol, 2003. **42**(5-6): p. 567-81.
93. Yoshida, S., et al., *Initial experience of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to assess therapeutic response to induction chemoradiotherapy against muscle-invasive bladder cancer*. Urology, 2010. **75**(2): p. 387-91.
94. Zaghoul, M.S., et al., *Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients*. Urol Oncol, 2006. **24**(1): p. 13-20.
95. Zapatero, A., et al., *Invasive bladder cancer: a single-institution experience with bladder-sparing approach*. Int J Cancer, 2000. **90**(5): p. 287-94.

6.2.4 Nicht zutreffendes Studiendesign (n=77)

1. Asadauskiene J, Aleknavicius E, Pipiriene-Zelviene T, Jankevicius F. The value of clinical prognostic factors for survival in patients with invasive urinary bladder cancer. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2010;46(5):305-314.
2. Baseskioglu B, Duman BB, Kara IO, Can C, Yildirim M, Acikalin M. Early detection and gemcitabine/cisplatin combination positively effect survival in sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2012;13(11):5729-5733.
3. Branchereau J, Larue S, Vayleux B, Karam G, Bouchot O, Rigaud J. Prognostic value of the lymphovascular invasion in high-grade stage pT1 bladder cancer. *Clinical genitourinary cancer*. Jun 2013;11(2):182-188.
4. Bruins HM, Wopat R, Mitra AP, et al. Long-term outcomes of salvage radical cystectomy for recurrent urothelial carcinoma of the bladder following partial cystectomy. *BJU international*. Mar 2013;111(3 Pt B):E37-42.
5. Caglayan A, Akbulut Z, Atmaca AF, Altinova S, Kilic M, Balbay MD. Effects of neoadjuvant chemotherapy on pathological parameters and survival in patients undergoing radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012;42(4):623-629.
6. Cam K, Yildirim A, Ozveri H, Turkeri L, Akdas A. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *International urology and nephrology*. 2002;33(1):49-52.
7. Cheng CW, Ng CF, Chan CK, Wong WS, Hui PE, Wong YF. A fourteen-year review of radical cystectomy for transitional cell carcinoma demonstrating the usefulness of the concept of lymph node density. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. Sep-Oct 2006;32(5):536-549.
8. Clark PE, Stein JP, Groshen SG, et al. Radical cystectomy in the elderly: Comparison of survival between younger and older patients. *Cancer*. Feb 1 2005;103(3):546-552.
9. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. Sep 2011;35(9):1337-1342.
10. Dash A, Galsky MD, Vickers AJ, et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer*. Aug 1 2006;107(3):506-513.
11. David KA, Milowsky MI, Ritchey J, Carroll PR, Nanus DM. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *The Journal of urology*. Aug 2007;178(2):451-454.
12. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *The Journal of urology*. May 2013;189(5):1656-1661.
13. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *European urology*. Apr

- 2012;61(4):705-711.
14. Eswara JR, Efsthathiou JA, Heney NM, et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. Feb 2012;187(2):463-468.
 15. Frank I, Chevillie JC, Blute ML, et al. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with regional lymph node involvement treated by cystectomy: clinicopathologic features associated with outcome. *Cancer*. May 15 2003;97(10):2425-2431.
 16. Fukuta F, Masumori N, Honma I, et al. Clinical outcomes of patients with pT0 bladder cancer after radical cystectomy: a single-institute experience. *Japanese journal of clinical oncology*. Jan 2011;41(1):115-120.
 17. Gamal El-Deen HS. Initial results of retrospective study: preoperative transurethral excision plus chemotherapy and radiation therapy and trial of bladder preservation. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. Jun 2007;19(2):133-146.
 18. Ghoneim IA, Miocinovic R, Stephenson AJ, et al. Neoadjuvant systemic therapy or early cystectomy? Single-center analysis of outcomes after therapy for patients with clinically localized micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. Apr 2011;77(4):867-870.
 19. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajzman Z. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: a five-year follow-up. *Urology*. Oct 1995;46(4):499-504; discussion 504-495.
 20. Gofrit ON, Stadler WM, Zorn KC, et al. Adjuvant chemotherapy in lymph node positive bladder cancer. *Urologic oncology*. Mar-Apr 2009;27(2):160-164.
 21. Granfors T, Tomic R, Ljungberg B. Downstaging and survival benefits of neoadjuvant radiotherapy before cystectomy for patients with invasive bladder carcinoma. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2009;43(4):293-299.
 22. Green DA, Rink M, Hansen J, et al. Accurate preoperative prediction of non-organ-confined bladder urothelial carcinoma at cystectomy. *BJU international*. Mar 2013;111(3):404-411.
 23. Guzzo TJ, Resnick MJ, Canter DJ, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on patients with lymph node metastasis at the time of radical cystectomy. *The Canadian journal of urology*. Dec 2010;17(6):5465-5471.
 24. Hayter CR, Paszat LF, Groome PA, Schulze K, Mackillop WJ. The management and outcome of bladder carcinoma in Ontario, 1982-1994. *Cancer*. Jul 1 2000;89(1):142-151.
 25. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer*. Jul 1 2007;110(1):62-67.
 26. Kassouf W, Agarwal PK, Grossman HB, et al. Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy. *Urology*. Jan 2009;73(1):147-152.
 27. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. p0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. *European urology*. Sep 2007;52(3):769-774.
 28. Kitagawa Y, Izumi K, Miwa S, et al. Retrospective Analysis of the Efficacy of Two Cycles of M-VAC Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Cystectomy for Muscle-invasive Bladder Cancer. *Anticancer research*. Oct 2013;33(10):4497-4503.
 29. Koch MO, Coussens DM. Retrospective analysis of outcome in patients with nodal metastases from transitional cell carcinoma of lower urinary tract. *Urology*. Mar 1994;43(3):317-323.
 30. Koga F, Kihara K, Fujii Y, et al. Favourable outcomes of patients with clinical stage T3N0M0 bladder cancer treated with induction low-dose chemo-radiotherapy plus partial or radical cystectomy vs immediate radical cystectomy: a single-institutional retrospective comparative study. *BJU international*. Jul 2009;104(2):189-194.
 31. Koga F, Kihara K, Yoshida S, et al. Selective bladder-sparing protocol consisting of induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy with pelvic lymph node dissection against muscle-invasive bladder cancer: oncological outcomes of the initial 46 patients. *BJU international*. Mar 2012;109(6):860-866.
 32. Kolaczynski W, Dembowski J, Lorenz J, Dudek K. Evaluation of the influence of systemic neoadjuvant chemotherapy on the survival of patients treated for invasive bladder cancer. *BJU international*. Apr 2002;89(6):616-619.
 33. Kuroda M, Meguro N, Maeda O, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1994;35 Suppl:S9-13.
 34. Leibovici D, Kassouf W, Pisters LL, et al. Organ preservation for muscle-invasive bladder cancer by transurethral resection. *Urology*. Sep 2007;70(3):473-476.
 35. Mano R, Shoshany O, Baniel J, Yossepowitch O. Resection of ureteral orifice during transurethral resection of bladder tumor: functional and oncologic implications. *The Journal of urology*. Dec 2012;188(6):2129-2133.

36. Manoharan M, Katkooori D, Kishore TA, Kava B, Singal R, Soloway MS. Outcome after radical cystectomy in patients with clinical T2 bladder cancer in whom neoadjuvant chemotherapy has failed. *BJU international*. Dec 2009;104(11):1646-1649.
37. Manoharan M, Reyes MA, Singal R, Kava BR, Nieder AM, Soloway MS. Orthotopic ileal neobladder reconstruction for bladder cancer: is adjuvant chemotherapy safe? *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. Sep-Oct 2006;32(5):529-535.
38. Matalka I, Bani-Hani K, Shotar A, Bani Hani O, Bani-Hani I. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological study. *Singapore medical journal*. Oct 2008;49(10):790-794.
39. Matsui Y, Nishiyama H, Watanabe J, et al. The current status of perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer: a multiinstitutional retrospective study in Japan. *International journal of clinical oncology*. Apr 2005;10(2):133-138.
40. Mazzucchelli L, Bacchi M, Studer UE, Markwalder R, Sonntag RW, Kraft R. Invasion depth is the most important prognostic factor for transitional-cell carcinoma in a prospective trial of radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Apr 1 1994;57(1):15-20.
41. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU international*. Jun 2013;111(8):E325-330.
42. Meijer RP, Nieuwenhuijzen JA, Meinhardt W, et al. Response to induction chemotherapy and surgery in non-organ confined bladder cancer: a single institution experience. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. Apr 2013;39(4):365-371.
43. Milowsky MI, Stadler WM, Bajorin DF. Integration of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy and cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *BJU international*. Nov 2008;102(9 Pt B):1339-1344.
44. Miyata Y, Nomata K, Ohba K, et al. Use of low-dose combined therapy with gemcitabine and paclitaxel for advanced urothelial cancer patients with resistance to cisplatin-containing therapy: a retrospective analysis. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. Sep 2012;70(3):451-459.
45. Mori K, Nomata K, Noguchi M, Eguchi J, Hayashi N, Kanetake H. Long-term follow up of patients with invasive bladder carcinoma receiving combined cisplatin-based intra-arterial chemotherapy and radiotherapy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. Jul 2007;14(7):591-594.
46. Müller AC, Diestelhorst A, Kuhnt T, et al. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: paclitaxel as a radiosensitizer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*. Apr 2007;183(4):177-183.
47. Neuzillet Y, Le Bret T, Molinie V, et al. Perivesical fat invasion in bladder cancer: implications for prognosis comparing pT2b, pT3a and pT3b stages and consequences for adjuvant chemotherapy indications. *BJU international*. Dec 2012;110(11):1736-1741.
48. Nishimura K, Fujiyama C, Nakashima K, Satoh Y, Tokuda Y, Uozumi J. The effects of neoadjuvant chemotherapy and chemo-radiation therapy on MRI staging in invasive bladder cancer: comparative study based on the pathological examination of whole layer bladder wall. *International urology and nephrology*. Dec 2009;41(4):869-875.
49. Osawa T, Abe T, Shinohara N, et al. Role of lymph node density in predicting survival of patients with lymph node metastases after radical cystectomy: a multi-institutional study. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. Mar 2009;16(3):274-278; discussion 278.
50. Park J, Park S, Song C, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in transitional cell carcinoma of the urinary bladder with lymph node involvement and/or lymphovascular invasion treated by radical cystectomy. *Urology*. Aug 2007;70(2):257-262.
51. Porter MP, Kerrigan MC, Donato BM, Ramsey SD. Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer. *Urologic oncology*. May-Jun 2011;29(3):252-258.
52. Raj GV, Karavadia S, Schlomer B, et al. Contemporary use of perioperative cisplatin-based chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. Jan 15 2011;117(2):276-282.
53. Reek C, Rink M, Bloch M, et al. [Quality of care in patients with newly diagnosed bladder cancer: a prospective assessment in northern Germany]. *Der Urologe. Ausg. A*. Jul 2013;52(7):986-990.
54. Resorlu B, Turkolmez K, Ergun G, Baltaci S, Gogus C, Beduk Y. The role of adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced (pT3, pT4a) and/or lymph node-positive bladder cancer. *International urology and nephrology*. Dec 2010;42(4):959-964.
55. Rink M, Hansen J, Cha EK, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with a single lymph node metastasis at time of radical cystectomy. *BJU international*. Jan 2013;111(1):74-84.

56. Roosen JU, Geertsen U, Jahn H, Weinreich J, Nissen HM. Invasive, high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. A survival analysis focusing on TUR as monotherapy. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. Feb 1997;31(1):39-42.
57. Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, et al. Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *European urology*. Jun 2012;61(6):1229-1238.
58. Sapre N, Anderson P, Foroudi F. Management of local recurrences in the irradiated bladder: a systematic review. *BJU international*. Dec 2012;110 Suppl 4:51-57.
59. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU international*. Sep 2011;108(5):693-699.
60. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *The Journal of urology*. Dec 2006;176(6 Pt 1):2414-2422; discussion 2422.
61. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al. A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results. *Cancer*. Feb 1 2013;119(3):540-547.
62. Sonpavde G, Goldman BH, Speights VO, et al. Quality of pathologic response and surgery correlate with survival for patients with completely resected bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. Sep 15 2009;115(18):4104-4109.
63. Sonpavde G, Watson D, Tourtellott M, et al. Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clinical genitourinary cancer*. Mar 2012;10(1):1-5.
64. Sun JM, Sung JY, Park SH, et al. ERCC1 as a biomarker for bladder cancer patients likely to benefit from adjuvant chemotherapy. *BMC cancer*. 2012;12:187.
65. Svatek RS, Shariat SF, Lasky RE, et al. The effectiveness of off-protocol adjuvant chemotherapy for patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Sep 1 2010;16(17):4461-4467.
66. Tekin A, Ozen H. Adjuvant chemotherapy for non-organ confined disease after radical cystectomy. *International urology and nephrology*. 2000;32(1):59-62.
67. Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: tumor downstaging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Jan 1 2006;12(1):139-143.
68. Troiano M, Corsa P, Raguso A, et al. Radiation therapy in urinary cancer: state of the art and perspective. *La Radiologia medica*. Feb 2009;114(1):70-82.
69. Tunio MA, Hashmi A, Rafi M, Qayyum A, Masood R. Bladder preservation by neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for muscle-invasive bladder cancer: experience at Sindh Institute of Urology & Transplantation (SIUT). *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. Jan 2011;61(1):6-10.
70. Waehre H, Ous S, Klevmark B, et al. A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. Nov 15 1993;72(10):3044-3051.
71. Weight CJ, Garcia JA, Hansel DE, et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer*. Feb 15 2009;115(4):792-799.
72. Williams SG, Gandour-Edwards R, Deitch AD, et al. Differences in gene expression in muscle-invasive bladder cancer: a comparison of Italian and American patients. *European urology*. Apr 2001;39(4):430-437.
73. Wülfing C, Eltze E, Von Struensee D, et al. [Cyclooxygenase-2-expression in bladder cancer: tumor-biological and clinical implications]. *Aktuelle Urologie*. Aug 2004;35(4):331-338.
74. Wülfing C, van Ahlen H, Eltze E, Piechota H, Hertle L, Schmid KW. Metallothionein in bladder cancer: correlation of overexpression with poor outcome after chemotherapy. *World journal of urology*. Apr 2007;25(2):199-205.
75. Xylinas E, Cha EK, Sun M, et al. Risk stratification of pT1-3N0 patients after radical cystectomy for adjuvant chemotherapy counselling. *British journal of cancer*. Nov 20 2012;107(11):1826-1832.
76. Yafi FA, Aprikian AG, Chin JL, et al. Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience. *BJU international*. Aug 2011;108(4):539-545.

77. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. May 2013;189(5):1682-1686.

6.2.5 Nicht zutreffende Endpunkte (n=16)

1. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *European urology*. May 2013;63(5):823-829.
2. Picozzi SC, Ricci C, Gaeta M, et al. Is it oncologically safe performing simultaneous transurethral resection of the bladder and prostate? A meta-analysis on 1,234 patients. *International urology and nephrology*. Oct 2012;44(5):1325-1333.
3. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. Bladder cancer patterns of pelvic failure: implications for adjuvant radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Feb 1 2013;85(2):363-369.
4. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. A novel risk stratification to predict local-regional failures in urothelial carcinoma of the bladder after radical cystectomy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Jan 1 2013;85(1):81-88.
5. Saadat SH, Al-Tawil MO. Risk factors for discordance between pre and post radical cystectomy stages. *Urology journal*. Fall 2011;8(4):291-297.
6. Scosyrev E, Messing EM, van Wijngaarden E, et al. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the bladder. *Cancer*. Jan 1 2012;118(1):72-81.
7. Dhawan D, Craig BA, Cheng L, et al. Effects of short-term celecoxib treatment in patients with invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Molecular cancer therapeutics*. May 2010;9(5):1371-1377.
8. Williams PD, Cheon S, Havaleshko DM, et al. Concordant gene expression signatures predict clinical outcomes of cancer patients undergoing systemic therapy. *Cancer research*. Nov 1 2009;69(21):8302-8309.
9. Karam JA, Shariat SF, Huang HY, et al. Decreased DOC-2/DAB2 expression in urothelial carcinoma of the bladder. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Aug 1 2007;13(15 Pt 1):4400-4406.
10. Grossman HB, Tangen CM, Cordon-Cardo C, et al. Evaluation of Ki67, p53 and angiogenesis in patients enrolled in a randomized study of neoadjuvant chemotherapy with or without cystectomy: a Southwest Oncology Group Study. *Oncology reports*. Oct 2006;16(4):807-810.
11. Mahmud SM, Fong B, Fahmy N, Tanguay S, Aprikian AG. Effect of preoperative delay on survival in patients with bladder cancer undergoing cystectomy in Quebec: a population based study. *The Journal of urology*. Jan 2006;175(1):78-83; discussion 83.
12. Wülfing C, Eltze E, von Struensee D, Wülfing P, Hertle L, Piechota H. Cyclooxygenase-2 expression in bladder cancer: correlation with poor outcome after chemotherapy. *European urology*. Jan 2004;45(1):46-52.
13. Ji P, Xuan JW, Onita T, et al. Correlation study showing no concordance between EPAS-1/HIF-2alpha mRNA and protein expression in transitional cell cancer of the bladder. *Urology*. Apr 2003;61(4):851-857.
14. El-Abbady AA, Shoukry MS, Hanno AG, Younis LK, Abdel-Rahman M. Repeated transurethral resection of recurrent superficial bladder tumors--does it affect the spread and stage of the tumor? *Scandinavian journal of urology and nephrology*. Feb 2002;36(1):60-64.
15. Desgrandchamps F, Teren M, Dal Cortivo L, et al. The effects of transurethral resection and cystoprostatectomy on dissemination of epithelial cells in the circulation of patients with bladder cancer. *British journal of cancer*. Nov 1999;81(5):832-834.
16. Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2013(3):1682-1686. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651914.cochrane.cdare/articles/DARE-12013026162/frame.html>.

6.2.6 Beantwortet keine Fragestellung des Reviews (n=3)

1. Onita, T., et al., *Hypoxia-induced, perinecrotic expression of endothelial Per-ARNT-Sim domain protein-1/hypoxia-inducible factor-2alpha correlates with tumor progression, vascularization, and focal macrophage infiltration in bladder cancer*. Clin Cancer Res, 2002. **8**(2): p. 471-80.
2. Rink, M., et al., *Older patients suffer from adverse histopathological features after radical cystectomy*. Int J Urol, 2011. **18**(8): p. 576-84.
3. Sylvester, R. and C. Sternberg, *The role of adjuvant combination chemotherapy after cystectomy in locally advanced bladder cancer: what we do not know and why*. Ann Oncol, 2000. **11**(7): p. 851-6.

6.2.7 Nur Abstract verfügbar (n=21)

1. Bono, A.V., et al., *Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer. Final analysis of a controlled multicentre study*. Acta Urologica Italica, 1997. **11**(1): p. 5-8.
2. Crawford, E.D., R.B. Natale, and H. Burton, *Southwest Oncology Group Study 8710: trial of cystectomy alone versus neo-adjuvant M-VAC and cystectomy in patients with locally advanced bladder cancer (Intergroup Trial 0080)*. Prog Clin Biol Res, 1990. **353**: p. 111-3.
3. Droller, M.J., *Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial*. J Urol, 2000. **163**(5): p. 1602-3.
4. Droller, M.J., *Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program*. J Urol, 2002. **167**(5): p. 2297-8.
5. Hall, R.R. *Updated results of a randomized controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer [abstract]*. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2002. **21** (Pt 1), 178a, Abstract 710.
6. Hall, R.R. and M.K. Parmar, *Randomised intercontinental trial of locoregional therapy with or without neoadjuvant chemotherapy*. Prog Clin Biol Res, 1990. **353**: p. 105-9.
7. Housset, M., et al. *Concomitant fluorouracil (5-fu)-cisplatin (CDDP) and bifractionated split course radiation therapy (BSCRT) for invasive bladder cancer [abstract]*. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1997. **16**, 319a, Abstract 1139.
8. Khaled, H.M., et al. *A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer with gemcitabine and cisplatin [abstract]*. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2002. **21** (Pt 2), 152b, Abstract 2421.
9. Khaled, H.M., et al. *Gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: effect on bladder preservation and survival [abstract]*. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2003. 411.
10. Kitamura, H., et al., *Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with methotrexate, doxorubicin, vinblastine, and cisplatin (MVAC) followed by radical cystectomy (RC) compared with RC alone for muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Japan Clinical Oncology Group study, JCOG0209*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(15).
11. Koie, T., et al., *Can neoadjuvant gemcitabine plus carboplatin followed by immediate cystectomy improve survival in patients with cisplatin-ineligible muscle-invasive bladder cancer?* Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(15).
12. Liang, W., et al., *Extent of neutrophil (NTP) infiltration in benign lymph nodes (LNs) to predict survival in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC)*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(15).
13. Martinez-Pineiro, J.A., et al., *Neo-adjuvant cisplatin in locally advanced urothelial bladder cancer: a prospective randomized study of the group CUETO*. Prog Clin Biol Res, 1990. **353**: p. 95-103.
14. Martorana, G., et al. *Radical cystectomy plus neoadjuvant therapy versus radical cystectomy alone, random multicentric study: Preliminary evaluation of 104 patients*. <ORIGINAL> CISTECTOMIA RADICALE PIU TRATTAMENTO NEO ADIUVANTE VERSUS LA CISTECTOMIA RADICALE DA SOLA, STUDIO MULTICENTRICO RANDOMIZZATO: VALUTAZIONE PRELIMINARE SU 104 PAZIENTI. Acta Urol Ital, 1992. **6**, 113-114.
15. Otto, T., et al. *Adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer - a phase III study 2001*.
16. Pal, S.K., et al., *Prediction of survival in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) by neutrophil (NTP) infiltration in benign lymph nodes (LNs)*. Journal of Clinical Oncology, 2013. **31**(6).

17. Paz-Ares, L.G., et al. *Randomized phase III trial comparing adjuvant paclitaxel/gemcitabine/cisplatin (PGC) to observation in patients with resected invasive bladder cancer: Results of the Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) 99/01 study [abstract no.LBA4518]*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**, 951.
18. Roberts, J.T. *Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin (C), methotrexate (M) and vinblastine (V) chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer*. British Journal of Cancer, 2002. **86**, S23.
19. Rollins, G., *Bladder-sparing procedure as good as cystectomy for treating invasive bladder cancer*. Rep Med Guidel Outcomes Res, 2002. **13**(15): p. 7-9.
20. Scher, H.I., *Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. Advanced bladder cancer overview collaboration*. J Urol, 1995. **154**(5): p. 1970.
21. Sherif, A., et al., *Neoadjuvant platinum based combination chemotherapy improves overall survival in patients with locally advanced bladder cancer. A meta-analysis of two Nordic collaborative studies of 620 patients*. Journal of Urology, 2003. **169**(4 Supplement): p. 337-337.

6.2.8 Nicht zutreffende Sprache (n=58)

1. Angulo, C.J. and C.N. Flores *Systemic chemotherapy with cisplatin, methotrexate and vinblastine and vesical preservation in T2/T3a bladder cancer. <ORIGINAL> QUIMIOTERAPIA SISTEMICA CON CISPLATINO, METOTREXATO, Y VINBLASTINA Y PRESERVACION VESICAL EN EL CANCER DE VEJIGA T2/T3A*. Actas Urologicas Espanolas, 1997. **21**, 28-33.
2. Angulo Cuesta, J. and N. Flores Corral, *[Systemic chemotherapy with cisplatin, methotrexate, and vinblastine, and bladder preservation in T2/T3a bladder cancer]*. Actas Urol Esp, 1997. **21**(1): p. 28-33.
3. Bevers, R.F., et al., *[Guideline on urothelial carcinoma of the bladder]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2009. **153**: p. A956.
4. Bouchot, O. and M. Zerbib, *[Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy in radical treatment]*. Prog Urol, 2002. **12**(5): p. 987-97.
5. Chretien, Y., et al., *[Infiltrating cancer of the bladder: can radiochemotherapy be an alternative to cystectomy?]*. J Urol (Paris), 1996. **102**(1): p. 3-8.
6. de Castro Barbosa, F., et al., *[Infiltrating bladder carcinoma with metastatic lymph node involvement: radical treatment and survival]*. Actas Urol Esp, 1992. **16**(1): p. 58-62.
7. De Castro, F., et al., *[Infiltrating carcinoma of the bladder: preliminary results of multidisciplinary protocols with radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy]*. Actas Urol Esp, 1992. **16**(2): p. 127-32.
8. Escudero Barrilero, A., E. Fernandez, and C. Crespo, *[Preoperative or neoadjuvant chemotherapy. Our experience with 37 patients]*. Arch Esp Urol, 1991. **44**(4): p. 379-92.
9. Escudero Barrilero, A., E. Fernandez, and C. Crespo, *[Infiltrating transitional carcinoma of the bladder. (1st part). Preoperative or neoadjuvant chemotherapy. Our experience with 38 patients followed-up for a prolonged period]*. Actas Urol Esp, 1995. **19**(4): p. 294-302.
10. Fan, B., et al., *[Effects of neoadjuvant chemotherapy on the prognostic mortality risk of invasive transitional bladder cancer: a meta-analysis.]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013. **93**(22): p. 1705-1710.
11. Fujimoto, K., et al., *[Initial conservative treatment for grade 3 Ta-1 superficial bladder cancer]*. Hinyokika Kyo, 2006. **52**(6): p. 433-8.
12. Garcia Reboll, L., et al., *[Is radical surgery indicated in patients with infiltrating bladder carcinoma and involved regional lymph nodes?]*. Actas Urol Esp, 1994. **18**(3): p. 207-11.
13. Gonzalez Enguita, C., et al., *[Radical cystectomy for the treatment of infiltrating bladder carcinoma. Analysis of 15 years]*. Arch Esp Urol, 1991. **44**(4): p. 395-402.
14. Gonzalez Resina, R., et al., *[Squamous cell carcinoma of the bladder. Review of our case series]*. Arch Esp Urol, 2006. **59**(8): p. 785-90.
15. Habuchi, T., et al., *[The prognostic value of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in total cystectomy for locally advanced bladder cancer]*. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1999. **90**(10): p. 809-17.
16. Hinotsu, S. and H. Akaza, *[Urology]*. Gan To Kagaku Ryoho, 2002. **29**(9): p. 1549-69.
17. Hornak, M., A. Bardos, and D. Ondrus, *[Radical cystectomy in the therapy of bladder tumors]*. Rozhl Chir, 1993. **72**(7): p. 293-5.

18. Houede, N., et al., [*Chemotherapy in perioperative setting for infiltrative bladder cancer*]. Prog Urol, 2012. **22**(3): p. 139-45.
19. Kageyama, Y. and K. Kihara, [*Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer*]. Gan To Kagaku Ryoho, 2001. **28**(12): p. 1838-44.
20. Kahlain, A., et al., [*Combination of endoscopic resection and external radiotherapy in carcinoma of the bladder*]. Cancer Radiother, 1998. **2 Suppl 1**: p. 31s-33s.
21. Koga, H. and S. Naito, [*Recent progress in the treatment for urothelial cancer*]. Gan To Kagaku Ryoho, 2006. **33**(2): p. 164-70.
22. Krijnen, P., et al., [*Variations in the treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder carcinoma*]. Ned Tijdschr Geneesk, 2011. **155**: p. A2703.
23. Kuten, A., et al., [*Treatment of urinary bladder cancer--a retrospective analysis*]. Harefuah, 1995. **128**(10): p. 606-10, 672.
24. Marchal Escalona, C., et al., [*Quality control plan for a primary bladder neoplastic process*]. Arch Esp Urol, 2003. **56**(2): p. 125-31.
25. Martin-Marquina Aspionza, A., et al., [*Influence of neoadjuvant treatment on bladder infiltrating tumors treated with radical cystectomy*]. Actas Urol Esp, 1998. **22**(8): p. 650-4.
26. Martov, A.G., et al., [*Endoscopic operations in invasive cancer of the urinary bladder*]. Urologiia, 2005(2): p. 35-9.
27. Matveev, B.P. and K.M. Figurin, [*Is neoadjuvant chemotherapy valid in invasive cancer of the bladder?*]. Urol Nefrol (Mosk), 1998(6): p. 42-5.
28. Matveev, B.P., et al., [*The incidence of bladder tumor recurrences after transurethral resection during combined treatment*]. Urol Nefrol (Mosk), 1990(3): p. 53-6.
29. Mignot, L., M. Camey, and H. Botto, [*The role of adjuvant treatments in bladder tumors*]. Pathol Biol (Paris), 1990. **38**(8): p. 806-7.
30. Miyanaga, N. and H. Akaza, [*Neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer*]. Gan To Kagaku Ryoho, 2007. **34**(11): p. 1745-9.
31. Monzo Gardiner, J.I., et al., [*Response to adjuvant chemotherapy after radical cystectomy in patients with infiltrative bladder: Analysis of 397 cases*]. Arch Esp Urol, 2009. **62**(4): p. 275-82.
32. Mottet, N., et al., [*Concomitant radiochemotherapy in invasive bladder tumors*]. Bull Cancer, 1997. **84**(4): p. 405-11.
33. Naito, K., et al., [*Prophylactic effect of UFT on the recurrence of bladder cancer*]. Hinyokika Kiyo, 1990. **36**(4): p. 487-94.
34. Nechiporenko, N.A. and T.V. Bushma, [*Comparative evaluation of effectiveness of some methods of treatment in locally invasive cancer of the urinary bladder*]. Vopr Onkol, 1993. **39**(7-12): p. 307-12.
35. Noguchi, S., et al., [*Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for the patients with locally invasive bladder cancer*]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 2005. **96**(5): p. 548-53.
36. Ozono, S., et al., [*Current status of adjuvant chemotherapy of invasive bladder cancer*]. Hinyokika Kiyo, 1991. **37**(12): p. 1589-95.
37. Palmero Marti, J.L., et al., [*Mucinous adenocarcinoma of the bladder*]. Actas Urol Esp, 2003. **27**(4): p. 274-80.
38. Pedraza, V., et al., [*Critical vision in the treatment of invasive vesical cancer with ionizing radiation*]. Arch Esp Urol, 1999. **52**(6): p. 662-74.
39. Prie, L., et al., [*Conservative treatment of infiltrating cancer of the bladder: neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy*]. Cancer Radiother, 1998. **2 Suppl 1**: p. 62s-66s.
40. Rapoport, L.M. and I. Al'-lusef, [*Characteristics of transurethral resection of the bladder in cancer*]. Sov Med, 1990(9): p. 65-7.
41. Reboul, F., et al., [*Cisplatin and radiotherapy: towards a new therapeutic system?*]. Bull Cancer Radiother, 1990. **77**(2): p. 95-100.
42. Ricos Torrent, J.V. and E. Solsona Narbon, [*Surgical treatment of urinary bladder cancer. Indications, technics, and general results*]. Arch Esp Urol, 1999. **52**(6): p. 577-85.
43. Rincon Mayans, A., et al., [*Response and progression-free survival in T2 to T4 bladder tumors treated with trimodality therapy with bladder preservation*]. Actas Urol Esp, 2010. **34**(9): p. 775-80.
44. Sahwi, A., et al., [*Prognosis in pT3b infiltrating tumors of the bladder treated by adjuvant chemotherapy*]. Prog Urol, 1998. **8**(6): p. 1007-11.
45. Schmid, H.P. and U.E. Studer, [*Adjuvant chemotherapy after cystectomy for bladder tumors staged as superior or equal to pT3*]. Prog Urol, 1997. **7**(1): p. 102-4.

46. Sengelov, L. and H. von der Maase, [*Chemotherapy as a supplement to radical treatment of patients with locally advanced bladder cancer*]. Ugeskr Laeger, 2005. **167**(7): p. 749-51.
47. Shipilov, V.I. and G.G. Pirtskhalaishvili, [*Transurethral resection in the treatment of locally advanced cancer of the bladder*]. Vopr Onkol, 1990. **36**(11): p. 1369-71.
48. Slojewski, M., [*Results of radical cystectomy for management of invasive bladder cancer with special reference to prognostic factors and quality of life depending on the type of urinary diversion*]. Ann Acad Med Stetin, 2000. **46**: p. 217-29.
49. Startsev, V., et al., [*Results of therapy in different groups of risk for superficial bladder cancer*]. Vopr Onkol, 2006. **52**(2): p. 187-91.
50. Stenzl, A., et al., [*Update of the Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma*]. Actas Urol Esp, 2010. **34**(1): p. 51-62.
51. Stenzl, A., et al., [*Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines*]. Actas Urol Esp, 2012. **36**(8): p. 449-60.
52. Stockle, M., et al., [*The role of M-VAC polychemotherapy in the treatment of advanced urothelial carcinoma of the bladder*]. Ann Urol (Paris), 1993. **27**(1): p. 51-7.
53. Thieblemont, C., et al., [*Prognostic factors of survival in infiltrating urothelial bladder carcinoma. A retrospective study of 158 patients treated by radical cystectomy*]. Bull Cancer, 1996. **83**(2): p. 139-46.
54. Tsukamoto, T., et al., [*The results of long-term bladder cancer patient follow-up. The role of TUR in stage T1b and T2 bladder cancers*]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi, 1994. **85**(5): p. 760-7.
55. Uchida, K., et al., [*Effect of UFT on treatment of urological cancer--effect of UFT on treatment of invasive bladder cancer and advanced prostate cancer. Ibaraki Urological Cancer Chemotherapy Study Group*]. Gan To Kagaku Ryoho, 1998. **25**(8): p. 1179-87.
56. Visockiene, R., A. Inciura, and E. Juozaityte, [*Update on treatment of bladder cancer*]. Medicina (Kaunas), 2004. **40**(12): p. 1239-48.
57. Yu, J., et al., [*The clinical analysis of 62 cases of the urothelial inverted papilloma*]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2009. **47**(18): p. 1400-2.
58. Zapatero, A., et al., [*Conservative treatment with chemotherapy and radiotherapy in bladder cancer invading the muscle: preliminary results of a prospective study*]. Arch Esp Urol, 1997. **50**(5): p. 448-54; discussion 454-6.

6.2.9 Nicht verfügbar (n=5)

1. Destefanis, P., et al., [*Diagnosis and treatment of octogenarian neoplastic patients: bladder cancers*]. Urologia, 2010. **77 Suppl 17**: p. 32-7.
2. Marcelli, G., et al., [*T1G3 transitional bladder neoplasms: what to do?*]. Arch Ital Urol Androl, 1996. **68**(1): p. 67-9.
3. Nelli, F., [*The SWOG-8710/INT-0080 study: innovations and controversies concerning neoadjuvant treatment of locally advanced bladder cancer*]. Suppl Tumori, 2004. **3**(4): p. S57-8.
4. Pollera, C.F., [*Neoadjuvant chemotherapy: meta-analysis and interpretation of results in bladder cancer*]. Suppl Tumori, 2004. **3**(4): p. S59-61.
5. Ruggeri, E.M., [*Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer*]. Suppl Tumori, 2004. **3**(4): p. S55-6.

6.2.10 Durch rezentere Arbeit ersetzt (n=9)

1. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, [*Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration*]. Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 189-199; discussion 199-201.
2. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration, [*Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration*]. Eur Urol, 2005. **48**(2): p. 202-5; discussion 205-6.
3. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration, [*Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis*]. Lancet, 2003. **361**(9373): p. 1927-34.

4. Gherzi, D., et al., *Does neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy improve the survival of patients with locally advanced bladder cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials*. British Journal of Urology, 1995. **75**(2): p. 206-213.
5. Izawa, J.I., J.L. Chin, and E. Winquist, *Timing cystectomy and perioperative chemotherapy in the treatment of muscle invasive bladder cancer*. Can J Urol, 2006. **13 Suppl 3**: p. 48-53.
6. Nilsson, S., et al., *A systematic overview of chemotherapy effects in urothelial bladder cancer*. Acta Oncol, 2001. **40**(2-3): p. 371-90.
7. Ruggieri, E.M., et al., *Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies*. Cancer, 2006. **106**(4): p. 783-8.
8. Segal, R., et al., *Adjuvant chemotherapy for deep muscle-invasive transitional cell bladder carcinoma - a practice guideline*. Can J Urol, 2002. **9**(5): p. 1625-33.
9. Winquist, E., et al., *Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis*. J Urol, 2004. **171**(2 Pt 1): p. 561-9.

6.3 Appendix C: TNM-Tumorklassifikation nach UICC

Stadium	Erläuterung
Primärtumor (T)	
Ta	Nicht invasives papilläres Karzinom des Urothels
Tcis	Nicht invasives Carcinoma in situ
T1	Einwachsen unter die Schleimhaut in das submuköse Bindegewebe (Unterformen: T1a: oberhalb der Schleimhautmuskelschicht; T1b: unterhalb der Schleimhautmuskelschicht)
T2	Einwachsen in die Muskelschicht der Harnblase (Unterformen: T2a: innere Hälfte, T2b: bis in die äußere Hälfte)
T3	Hinauswachsen über die Muskelschicht der Harnblase (Unterformen: T3a: nur mikroskopisch erkennbar, T3b: mit dem bloßen Augen sichtbar)
T4	Einwachsen in Nachbarorgane (Unterformen: T4a: Prostata, Gebärmutter, Scheide T4b: Becken- oder Bauchwand)
Lymphknotenmetastasen (N)	
N0	Keine lokalen Lymphknoten befallen
N1	Einzelner befallener Lymphknoten kleiner als 2cm
N2	einzelner Lymphknoten von 2–5cm Durchmesser, oder mehrere befallene Lymphknoten <5cm
N3	Lymphknoten über 5cm
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

UICC= Union Internationale Contre le Cancer

6.4 Appendix D: WHO/ECOG Performance Status

Stadium	Erläuterung
0	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
2	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod

WHO= World Health Organization; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

6.5 Appendix E: Erhaltene Zyklen adjuvanter Chemotherapie

Anteil der PatientInnen, die alle oder einen Teil der geplanten Zyklen an adjuvanter Chemotherapie erhielten (beendete Zyklen; Ausnahme bei Stadler et al.²⁶ = begonnene Zyklen):

Studie	Geplante Zyklen	4 Zyklen	3 Zyklen	2 Zyklen	1 Zyklus	Bemerkungen
Cognetti et al. ²⁵	4	62%	74%	78%	92%	Vorwiegend wegen therapiebedingter Toxizität
Freiha et al. ²⁹	4	88%	88%	92%	96%	
Paz-Ares et al. ⁴⁰	4	76%				81% begannen 4. Zyklus; weitere Daten nicht verfügbar
Stadler et al. ²⁶	3		67%	71%	79%	14% der PatientInnen begannen Therapie später als vorgesehen (>12 Wochen nach Zystektomie)
Lehmann et al. ²⁷	3		65%	73%	81%	
Studer et al. ³¹	3		65%	70%	81%	Einzige Studie mit Cisplatin-Monotherapie

6.6 Appendix F: Unterschiede zwischen Cognetti et al.²⁵ und Paz-Ares et al.⁴⁰

	Cognetti et al. 2012	Paz-Ares et al. 2010
Randomisierte PatientInnen	194	142
Chemotherapeutika	Gemcitabin (1000mg/m ²) Cisplatin (70mg/m ²)	Gemcitabin (1000mg/m ²) Cisplatin (70mg/m ²) Paclitaxel (80mg/m ²)
Therapiezyklus	4x 28 Tage	4x 21 Tage
pT, pN	pT2-4, pN0-2; jedes pT bei N1-2	pT3-4, pN0-2; jedes pT bei N1-2
	pT0-1: 2,2% pT2: 26,2% pT3: 51,9% pT4: 19,7% pN0: 52,5% pN1: 21,3%	pT3, pN0: 28,9% pT4, pN0: 14,8% jedes T, pN1: 29,6%

	pN2: 26,2%	jedes T, pN2-3: 26,8%
ECOG PS	0-2	0-1
Creatinin-Clearance	≥60ml/min	>50ml/min
Weitere medizinische Parameter	Gute Leberfunktion, ausreichende Knochenmark-Reserve	kA
Komorbiditäten	kA	Keine relevanten Komorbiditäten; Keine anderen Malignome in den letzten 5 Jahren

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group, Performance Status; kA = keine Angabe