

# Langzeitergebnisse nach 15 Jahren

## Dosisreduktion von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bei der Erhaltungstherapie des CiS der Harnblase

LINZ – Die Instillationstherapie mit BCG zeigt eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms.

Mehrere Studien der letzten Jahre verglichen die transurethrale Resektion von Harnblasentumoren (TURB) alleine gegenüber der TURB mit intravesikaler Chemotherapie oder BCG, worauf gezeigt werden konnte, dass BCG der alleinigen TUR oder der Kombination mit Chemotherapie bezüglich der Rezidivrate bei TaT1-Tumoren der Harnblase überlegen ist. Beim Carcinoma in situ (CIS) sind durch BCG im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie bessere Ergebnisse bezüglich initialem Ansprechen sowie Langzeiteffekt zu erzielen, es werden Komplettremissionen zwischen 70 und 75 Prozent beschrieben, die in 50 Prozent langfristig erhalten bleiben, wodurch BCG zur Therapie der Wahl beim primären, sekundären und konkomitierenden CIS wurde. Weiterhin kontroversiell wird der Effekt von BCG auf das Progressionsverhalten von nicht-muskelinvasiven Harnblasentumoren gesehen. Die im November 2002 publizierte Metaanalyse mit 4863 Patienten aus 24 Studien unterstützt einen positiven Effekt wohl am meisten: es konnte eine signifikante 27prozentige Reduktion der Progress-Wahrscheinlichkeit demonstriert werden. Gefolgt wurde, dass durch BCG sowohl bei papillären Tumoren als auch CIS ein Progress verhindern werden kann, wenn eine Erhaltungstherapie durchgeführt wird. Im Gegensatz hierzu konnte in einer im August 2009 erschienenen Metaanalyse mit 2820 Patienten, die in neun Studien eingeschlossen waren, dieser Vorteil hinsichtlich Progression nicht nachvollzogen wer-

den, bestätigt wurde allerdings die Überlegenheit von BCG gegenüber Mitomycin C hinsichtlich Rezidivverhalten, allerdings nur bei Durchführung einer Erhaltungstherapie. Die Art und Weise sowie Dauer derselben bleibt aber bis heute Gegenstand von Diskussionen. Die im Jahre 2000 erschienene Studie der Southwest Oncology Group ergab

ny forming units (CFU). Seit Mitte der 90er-Jahre ist bekannt, dass eine Dosisreduktion bei papillären TaT1-Tumoren mit vergleichbarer Wirkung möglich und sicher ist, im Jahre 2000 wurde dies auch für das CIS demonstriert, eine im Jahr 2005 publizierte Studie der CUETO zeigte dies auch für T1G3 und CIS. Seit 2007 weiß man, dass die geringste effektive Dosis ein Drittel der Volldosis (27 mg) beträgt, ein Sechstel ist zwar hinsichtlich der Wirksamkeit noch mit 30mg Mitomycin C zu vergleichen, geht aber mit mehr Nebenwirkungen einher.

Unter diesen Gesichtspunkten war das Ziel unserer Studie, durch Verkürzung der Therapiedauer und

se therapiert wurden, zu erfassen. Zwischen November 1994 und Dezember 1998 erhielten 44 Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom der Hochrisikogruppe eine Erhaltungstherapie mit BCG. Diese wurden entweder wegen eines primären (n=15) oder konkomitierenden (n=29) CIS der Blase behandelt, 20 Patienten aus dieser Gruppe präsentierten sich mit T1G3 + CIS. Das Therapie-schemata dauerte insgesamt 12 Monate, wobei jeweils 27 mg BCG Connaught als Einzeldosis im Sinne einer

Dritteldosis intravesikal verabreicht wurden. Nach einem Induktionszyklus mit sechs wöchentlichen Instillationen folgten drei monatliche Instillationen, worauf eine Reevaluation mittels Endoskopie, Zytologie und Blasenbiopsie erfolgte. Im Falle einer Komplettremission wurden daraufhin drei weitere Instillationen in dreimonatlichen Abständen verabreicht. Im Jahr eins und zwei wurde abgesehen von der oben erwähnten Blasenbiopsie eine Zystoskopie und Zytologie in dreimonatlichen Intervallen durchgeführt, danach sechsmal und ab dem sechsten Jahr jährlich.

Annähernd zwei Drittel der Patienten (59,1 %) konnten die volle geplante Dosis erhalten, lediglich 6,8 Prozent (n=3) erhielten weniger als 75% der Instillationen. Innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraums von 101,4 Monaten (7,2-164,6) wurde bei 17 Patienten (38,6 %) ein Rezidiv diagnostiziert, die Zeit zum Rezidiv betrug 34,0 Monate (2,4-103,5). Sechs Patienten

(13,6 %) präsentierten sich im Verlauf mit einem muskelinvasiven Rezidiv, die Zeit zum lokalen Progress war 33,6 Monate (13,9-72,0). Das Fünf- und Zehn-Jahres-Rezidivfreie-Überleben betrug 70,5 bzw. 61,4 Prozent, das Fünf- und Zehn-Jahres-Überleben ohne Muskelinvasion war 88,6 bzw. 86,4 Prozent, das krankheitsspezifische Überleben lag bei 90,9 bzw. 81,8 Prozent. Bei Vorliegen eines konkomitierenden verglichen zu einem primären CIS fand sich ein Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien

Überlebens nach zehn Jahren (69,0 % vs. 46,7 %), aber nicht bei den anderen obigen Parametern.

Die BCG-Erhaltungstherapie ist eine langwirksame Behandlungsform von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen, dies schließt auch diejenigen der Hochrisikogruppe ein. Durch diese Studie konnte die Verträglichkeit, Anwendbarkeit und Sicherheit eines kürzeren BCG-Schemas mit Dosisreduktion demonstriert werden, die lokale Progressrate lag bei annähernd 15 Prozent sowie die krankheitsspezifische Mortalität bei knapp 20 Prozent im Langzeitverlauf nach zehn Jahren. Die oben beschriebenen Beobachtungen können durchaus auf der Tatsache basieren, dass eine sehr hohe Anzahl der Patienten die komplette Behandlung ohne Auslassungen oder Verschiebungen erhielt.

**i** Autor: Dr. Andreas Sommerhuber  
Urologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern  
Seilerstätte 4, A-4010 Linz  
e-mail: andreas.sommerhuber@bhs.at

P14, Diagnostik und Therapie des oberflächlichen Blasenkarzinom, Freitag, 18.09.2009, 8:00-10:00 Uhr, Raum: Poster A

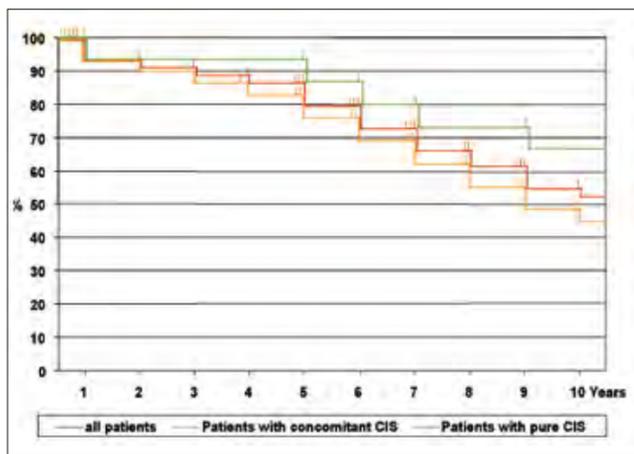


Abb. 1: Overall survival

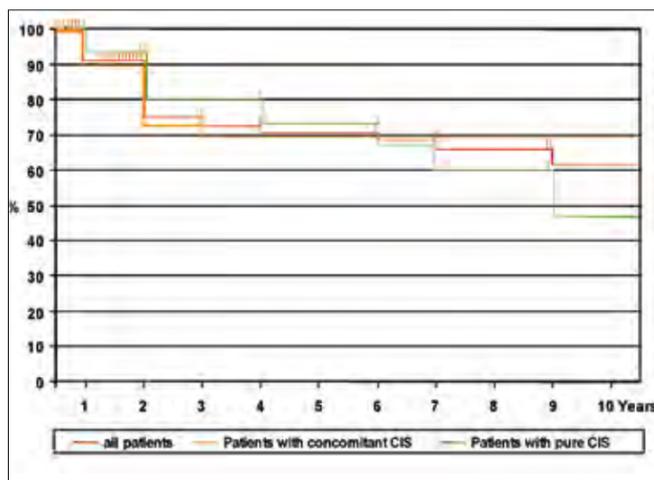


Abb. 2: Recurrence free survival

erstmalig einen signifikanten Vorteil für eine Erhaltungstherapie über 36 Monate, worauf das in dieser Arbeit angewandte Drei-Wochen, Drei-Jahres-BCG-Langzeit-schemata als Therapie der Wahl bei CIS und Hochrisiko-Ta und T1 empfohlen wurde. In dieser groß angelegten Studie erhielten allerdings nur 16 Prozent der Patienten alle acht Kurse in drei Jahren, bei einem Viertel traten signifikante Grad-3-Nebenwirkungen auf. Abgesehen von diesem existiert bis heute kein allgemeingültiges Erhaltungsschema, welches breite Anwendung erfährt. Die übliche Dosierung beträgt 81 mg BCG, dies entspricht  $1-5 \times 10^8$  colo-

Reduktion der BCG-Einzeldosis eine bessere Verträglichkeit bei vergleichbarer Wirksamkeit zu erreichen sowie Rezidivraten, Muskelinvasion und krankheitsspezifische Mortalität bei Patienten, die vor über 10 Jahren wegen eines CIS der Bla-

# Sind Studienergebnisse in der täglichen Praxis reproduzierbar?

## Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie mit Propiverin ER 30 mg

GREIFSWALD – Die überaktive Blase, gekennzeichnet als Symptomenkomplex aus imperativem Harndrang mit oder ohne gleichzeitig vorliegender Harninkontinenz, Pollakisurie und Nykturie, stellt für die betroffenen Patienten eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar.

Mit Propiverin extended release 30 mg (Propiverin ER 30 mg) steht seit Februar 2007 eine Weiterentwicklung des Propiverin immediate release (Propiverin IR) zur Verfügung. Mit der vorliegenden nicht-interventionellen Studie (NIS) sollten die Wirksamkeit von



PD Dr. Petra L. Kessler-Zumpe

Propiverin ER unter Praxisbedingungen dokumentiert, potenzielle Nebenwirkungen erfasst und die Ergebnisse mit denen aus der klinischen Studie verglichen werden.

Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie: Es wurden 5565 Patienten (72 % Frauen) mit einem mittleren Alter von 64,5 Jahren mit einer Drang- oder Mischinkontinenz oder überaktiven Blase deutschlandweit eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum betrug zwölf Wochen und umfasste drei Visiten (Einschluss, nach 4 bzw. 12 Wochen Therapie). Die Beurteilung der Wirksamkeit

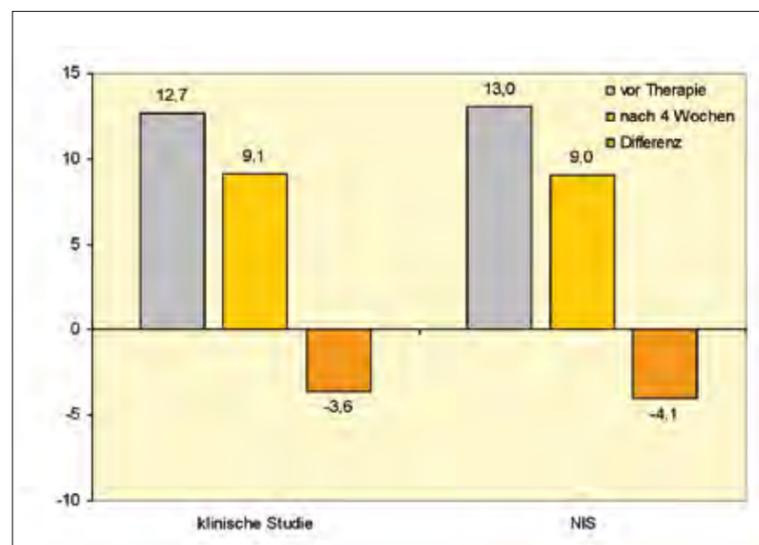


Abb. 1: Vergleich der Änderung der Miktionsfrequenz/24 h zwischen klinischer Studie und NIS (Teilkollektiv Dranginkontinenz bei Visite 2)

erfolgte durch die Auswertung der Anzahl der Inkontinenzepisoden, der Miktionsfrequenz und des Miktionsvolumen.

Bereits nach vier Wochen Behandlungszeit wurde eine Senkung der Inkontinenz-episoden um 2,05/24 h (-51,5 %) erreicht. Nach 12 Wochen wurde eine Abnahme um 2,89 Episoden/24 h (-68,3 %) beobachtet. Die Miktionsfrequenz in 24 Stunden wurde von 13,31 Episoden um 5,50 auf 7,88 Episoden (-40,8 %) nach zwölf Wochen gesenkt. 60,5 Prozent der Patienten mit einer erhöhten Miktionsfrequenz zu Beginn der Behandlung erreichten nach zwölf Wochen Therapie Werte im

Fortsetzung auf Seite 15