

AUO

Arbeitsgemeinschaft
 Urologische Onkologie

Studie zur Therapie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Eine Phase-III-Wirksamkeitsstudie zur intravesikalen Instillation von Mistelextrakt bei oberflächlichem Blasenkarzinom (TIM) AB 40/11 der AUO



Nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome (NMIBC) können in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren Rezidive bilden oder einen Progress entwickeln. Entsprechend der aktuellen Leitlinien soll bei diesem Patienten eine adjuvante Behandlung durchgeführt werden. Eine sofortige postoperative Installation einer Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko um ca. 12% und ist für Patienten der Niedrigrisikogruppe ausreichend, für Patienten in der intermediären Risikogruppe werden weitere Blaseninstillationen empfohlen. Hinsichtlich der Wahl des Medikaments, der optimalen Dosierung und der Dauer der adjuvanten Behandlung liegen keine einheitlichen Empfehlungen vor. Erste Untersuchungen zum Einsatz des Mistelextraktes abnaVISCUM® 900 im Rahmen einer Dosisfindungsstudie ergaben Hinweise darauf, dass die Therapie mit diesem Mistelextrakt eine vergleichbare Wirksamkeit bei möglicherweise geringeren Nebenwirkungen haben könnte. Deshalb soll dieser Therapieansatz in einer klinischen Phase-III-Studie im 2-stufigen adaptiven Design geprüft werden.

Hauptstudienziel ist dabei die Zeit bis zum Tumorrezidiv. Nebenziele sind die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie, die Wahrscheinlichkeit für Rezidiv

Abb. 1 ◀ Studienzentren in Deutschland

Tab. 1 Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Berlin ATURO	Dr. Jörg Schröder, Tel.: 030/88 66 35-00, E-Mail: joerg.schroeder@aturoberlin.de
Berlin City West	PD Dr. Frank Christoph, Tel.: 030/89 15 025, E-Mail: christoph@urologie-citywest.de
Berlin VIVANTES	Dr. Dimitrios Manos, Tel.: 030/13 022-63 62, E-Mail: dimitrios.manos@vivantes.de
Berlin Pankow	Dipl.-Med. Roger Zillmann, Tel.: 030/48 5-38 68, E-Mail: uropraxispankow@t-online.de
Bonn	Dr. Reinhold Schaefer, Tel.: 0228/95 73 70, E-Mail: schaefer@urologie-bonn.de
Darmstadt	Dr. Haiko Macheimer, Tel.: 06151/42 027-0, E-Mail: haiko_macheimer@gmx.de
Duisburg	Dr. med. Andreas Swoboda, Tel.: 0203/50 03 04-20, E-Mail: swoboda@urologicum-duisburg.de
Eisleben	Dr. med. Ralf Eckert, Tel.: 03475/25 00 59, E-Mail: r.eckert@onlinemed.de
Erkrath	Dr. Wolfgang Rulf, Tel.: 02104/43 048, E-Mail: erkrath@urologie-neandertal.de
Essen	Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herbert Rübber, Tel.: 0201/723-32 10, E-Mail: herbert.ruebben@uk-essen.de
Göttingen	Dr. med. Marc Eric Bode, Tel.: 0551/49 50-413, E-Mail: marc-eric.bode@urologie-am-groner-tor.de
Hamburg	PD Dr. Henrik Suttman, Tel.: 040/69 21 440, E-Mail: henrik.suttman@gmx.de
Heinsberg	Herr Aloys Lappenküper, Tel.: 02452/31 13, E-Mail: aloys.lappenkueper@web.de
Karlsruhe	Dr. med. Michael Rug, Tel.: 0721/22 080, E-Mail: rug@dr-rug.de
Kempen	Dr. Jan Marin, Tel.: 02152/89 92-90, E-Mail: jan.marin@urologie-kempen.de
Kiel	PD Dr. med. Jan Lehmann, Tel.: 0431/26 04-29 11, E-Mail: lehmannkiel@arcor.de
Kirchheim/Teck	Dr. med. Robert Rudolph, Tel.: 07021/32 00, E-Mail: r.rudolph@dgn.de
Köln	Dr. med. Jörg Klier, Tel.: 0221/36 20-25, E-Mail: info@drklier.de
Langenfeld	Dr. Eberhard Mumperow, Tel.: 02173/82 426, E-Mail: dr.mumperow@gmx.de
Leipzig	Dipl.-Med. Wito de Schultz, Tel.: 0341/90 23-85 77, E-Mail: Wito-De-Schultz@t-online.de
Marburg Uni	Prof. Dr. med. Axel Hegele, Tel.: 06421/586-2575, E-Mail: hegele@med.uni-marburg.de
Marburg Praxis	Dr. med. Maren Schwickardi, Tel.: 06421/96 44-0, E-Mail: webmaster@urologie-marburg.de
Markkleeberg	Dr. Matthias Schulze, Tel.: 0341/35 42-755, E-Mail: info@praxis-schulze.de
Michelstadt	Dr. med. Alwin Weber, Tel.: 06061/92 57 77, E-Mail: weber@urologie-odenwald.de
Mühlacker	Dr. Armin Weigl, Tel.: 07041/56 22, E-Mail: urologie.muehlacker.weigl@arcor.de
Mülheim	Prof. Dr. Tim Schneider, Tel.: 0208/94 06 79-00, E-Mail: T.SCHNEIDER@PUR-R.DE
Nürtingen	Dr. Susan Feyerabend, Tel.: 0170/38 09 233, E-Mail: praxis@studienurologie.de
Remscheid	Dr. Marc König, Tel.: 02191/29 19 07, E-Mail: koenig@pandamed.de
Wesel	Dr. med. Andreas Stammel, Tel.: 0281/47 55 590, E-Mail: dr.stammel@urologie-wesel.de
Wolfsburg	Dr. med. Armin Leitenberger, Tel.: 05361/80-17 40, E-Mail: armin.leitenberger@klinikum.wolfsburg.de
Würselen	Dr. med. Thomas Pulte, Tel.: 02405/45 26-80, E-Mail: T.Pulte@uro-euregio.de

und Progression nach einem Jahr, das Tumorstadien sowie die Lebensqualität.

Die Behandlung besteht im Studienarm aus einer Instillationstherapie mit abnobaVISCUM® 900, im Kontrollarm aus der Standardtherapie mit MMC 40 mg. Dabei erhalten beide Arme zunächst eine Induktionstherapie mit wöchentlichen Instillationen über 6 Wochen. Danach folgt eine Erhaltungstherapie von Woche 12 bis 48, die in der Gruppe mit abnobaVISCUM® 900 alle 6 Wochen, in der Kontrollgruppe mit MMC alle 12 Wochen durchgeführt wird. Eine Nachbeobachtungsphase von 12 Monaten schließt sich für beide Gruppen an die Erhaltungstherapie an.

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, offene, 2-armige, randomisierte Studie, die an 31 Zentren in

Deutschland und einem Zentrum in Kairo durchgeführt wird. Es sollen insgesamt 546 Patienten eingeschlossen werden. Das 2-stufige adaptive Bauer-Köhne-Design sieht eine Zwischenauswertung vor, wenn zwei Drittel der Patienten die 2-jährige Studienzeit (1 Jahr Therapie, 1 Jahr Follow-up) erreicht haben bzw. ein Rezidiv aufgetreten ist. Weist die Zwischenauswertung einen Erfolg oder ein Versagen der zu prüfenden Therapie aus, so wird die Studie beendet, andernfalls wird sie fortgesetzt bis zum Erreichen der notwendigen Gesamtpatientenzahl.

Die Studie wird im Frühjahr 2015 starten und soll die erforderlichen Patienten in 2 Jahren rekrutieren. Wenn Sie Patienten in die Studie einbringen möchten, wenden Sie sich bitte an eines der teilnehmenden Studienzentren in Ihrer Nähe

(Abb. 1, Tab. 1). Der Tab. 2 können Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studie entnehmen, so dass Sie bereits im Vorfeld prüfen können, ob Ihre Patienten für die Studienteilnahme geeignet erscheinen.

In der Studie wird weltweit erstmals ein Mistelpräparat mit einer onkologischen Standardtherapie verglichen (Abb. 1, Tab. 1, 2).

Korrespondenzadresse

H. Rexer
MeckEvidence,
Seestraße 11, 17252 Schwarz
AUO@MeckEvidence.de

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung	1. Patienten mit lokal infiltriertem oder metastasiertem Blasenkarzinom (Stadium \geq T2), Stadium-Ta-Tumoren mit niedrigem oder hohem Risiko (gemäß EAU-Klassifikation 2013), Vorliegen von Tumoren des oberen Harntraktes oder von Läsionen, welche nicht vollständig durch die TURB entfernt wurden
2. Männliche oder weibliche ambulante Patienten	2. Patienten mit Harnwegsinfektion, benigner prostaticer Obstruktion Grad II oder III, neurogener Harnblase, Stressinkontinenz, Blasen- oder Urethradivertikeln, Fisteln oder Urethrastranosen
3. Alter zwischen 18 und <80 Jahren	3. Patienten mit akuter systemischer Erkrankung, wie entzündliche Infektionen mit Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
4. Komplette reseziertes oberflächliches Blasenkarzinom (Stadium Ta, M. -detrusor-Proben aus der TUR müssen vorliegen) mit mittlerem Risiko gemäß Klassifikation der EAU (2013) und einer sofortigen postoperativen Frühinstillation von 40 mg MMC und mit vollständiger Nachresektion, sofern indiziert	4. Patienten mit vorangegangenen Rezidiv des oberflächlichen Blasenkarzinoms oder Radiotherapie der Harnblase oder anderer intravesikaler Therapie innerhalb der letzten 6 Monate, oder Patienten mit vorangegangener Misteltherapie
5. Karnofsky-Performancestatus von 50–100% (entspricht dem ECOG-Performancestatus von 0–2)	5. Patienten mit anderer vorangegangener oder begleitender Malignität oder CIS
6. Lebenserwartung von ≥ 2 Jahren ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses	6. Patienten mit vorangegangener oder begleitender systemischer Chemo- oder Immunotherapie, insbesondere mit Vincaalkaloiden, Bleomycin und Doxorubicin, oder Patienten, die mit Pyroxidin Hydrochlorid (Vitamin B6) behandelt werden
7. Normale Nieren- und Leberfunktionen, normale Herz- und Hämatologieprofile (Patienten mit Laborwerten, die gering außerhalb der Normwerte liegen, können eingeschlossen werden, außer der Prüfer betrachtet die Abweichung als klinisch signifikant)	7. Unbehandelte Gerinnungsstörungen oder ungenügende Antikoagulationstherapie
8. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen zum Screening einen negativen Schwangerschaftstest (β -HCG-Test) haben. Alle weiblichen Patienten müssen eines der folgenden Kriterien erfüllen: – postmenopausale Amenorrhoe von mindestens 12 Monaten nach Einstellung aller exogenen hormonellen Behandlungen und mit einem FSH-Level im postmenopausalen Bereich – Dokumentation einer irreversiblen chirurgischen Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, aber keine Tubenligatur. – Sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter müssen vom Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einverständniserklärung bis 12 Wochen nach der letzten Instillation eine effektive Methode der Empfängnisverhütung nutzen [Pearl-Index <1 , z. B. orale Kontrazeptiva, andere hormonelle Kontrazeptiva (Vaginalprodukte, Hautpflaster, oder implantierbare oder injizierbare Produkte), oder mechanische Produkte, wie intrauterine Mittel oder Barrieremethoden (Diaphragma, Spermizide)]	8. Leukozytenzahl $<4000/\text{mm}^3$ oder Thrombozytenzahl $<100.000/\text{mm}^3$ 9. Serumkreatinin $>1,7$ mg/dl
	10. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die Hilfsstoffe der Studienmedikation (Mononatriumphosphat, Bi-Natriumphosphat, Ascorbinsäure)
	11. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Mistelprodukte und MMC
	12. Patienten, welchen innerhalb eines Zeitraums von 4 Wochen vor Visite 1 unter Beobachtung irgend ein anderes experimentelles Medikament verabreicht wurde
	13. Männliche Patienten, welche die Zeugung eines Kindes oder eine Samenspende planen, von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 3 Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation
	14. Männliche Patienten, welche nicht bereit sind, Barrieremethoden zur Verhütung einzusetzen, d. h. Kondome und Spermizide, vom Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 12 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation
	15. Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch
	16. Patienten, die nicht regelmäßig nachgesorgt werden können oder die einem adäquaten Follow-up und einem protokollgemäßen Verhalten nicht zustimmen

TURB transurethrale Resektion der Harnblase, *TUR* transurethrale Resektion, *EAU* „European Association of Urology“, *ECOG* „Eastern Cooperative Oncology Group“, *HCG* humanes Choriongonadotropin, *MMC* Mitomycin C, *CIS* Carcinoma in situ.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Rexer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.