

14. März 2016

---

## Studie zur Therapie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Behandlung des high-grade nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinoms der Harnblase mit der Standard-Anzahl und - Dosierung intravesikaler BCG-Instillationen vs. eine reduzierte Anzahl intravesikaler BCG-Instillationen in der Standarddosierung: Eine European Association of Urology Research Foundation randomisierte Phase-III-Studie – NIMBUS – AB 37/10 der AUO.

Die intravesikale Bacillus-Calmette-Guérin(BCG)-Instillation ist eine akzeptierte Strategie zur Rezidivprophylaxe beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom. Das am weitesten verbreitete Behandlungsschema ist ein wöchentlicher Induktionszyklus in den Wochen 1-6 sowie eine sog. Maintenance-Therapie (Wochen 1, 2, 3) nach 3, 6 und 12 Monaten. Es ist unbekannt, wie viele Instillationen für eine nachhaltige antitumoröse Immunstimulation erforderlich sind. Wissenschaftliche Untersuchungen legen die Hypothese nahe, dass nach einer initialen Sensitivierung gegenüber BCG-Antigenen die Zahl der Instillationen für eine adäquate Immunantwort mit vergleichbarer klinischer Effektivität reduziert werden kann. Dies würde potentiell die nicht unerheblichen Nebenwirkungen sowie die Kosten reduzieren.

Deshalb ist es das Ziel dieser Studie, zu zeigen, dass ein Schema mit reduzierter Anzahl an BCG-Instillationen gegenüber dem Standard-Regime beim high-risk nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom der Blase nicht unterlegen ist. Der primäre Studienendpunkt ist die Zeit bis zum ersten Rezidiv. Sekundäre Endpunkte sind Anzahl und Differenzierungsgrad der Tumorrezidive, die Rate an Progression zu einem höheren Tumorstadium (T2a oder höher) und die Sicherheit, insbesondere das Auftreten von behandlungsassoziierten Toxizitäten > Grad 2.

Insgesamt sollen 1.000 Patienten mit high-grade Ta-T1 Urothelkarzinomen der Harnblase mit oder ohne begleitendem Carcinoma in situ, die bisher keine intravesikale BCG-Instillation erhalten haben, in europäischen Studienzentren rekrutiert werden. Die Studie startete in Deutschland im Dezember 2013 unter Leitung von Prof. Dr. Grimm, Jena, und wird in Deutschland derzeit in 33 Zentren angeboten (Abb. 1, Tab. 1). 4 weitere Zentren werden für die NIMBUS-Studie initiiert, sobald die Genehmigungen durch die Ethikkommission für diese Zentren vorliegen. Den bisherigen Rekrutierungsverlauf entnehmen Sie bitte Abbildung 2. Inzwischen wurden auch erste Patienten in den Niederlanden eingeschlossen.

Abb. 1: Aktuell teilnehmende Studienzentren in Deutschland.

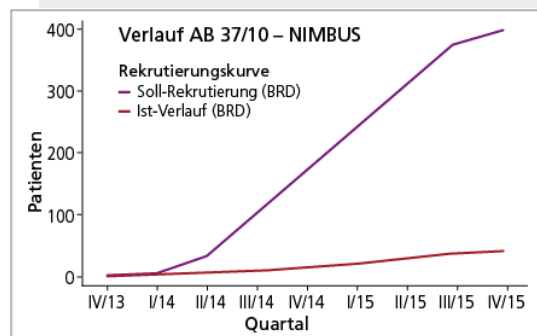


Tab. 1: Teilnehmende Studienzentren und Kontaktdaten.

Ort	Kontaktdaten
Aachen	Dr. Jörg Horstmann, Tel.: 0241/33988, E-Mail: j.horstmann@uro-euregio.de
Bergisch Gladbach	Dr. Stefan Machtens, Tel.: 02202/938-2310, E-Mail: stefan.machtens@mkh-bgl.de
Berlin	Dr. Götz Geiges, Tel.: 030/8818598, E-Mail: goetz.geiges@freenet.de
Berlin	Dipl.-Med. Roger Zillmann, Tel.: 030/4853868, E-Mail: uropraxispankow@t-online.de
Bonn	Dr. Reinhold Schaefer, Tel.: 0228/957370, E-Mail: schaefer@urologie-bonn.de
Braunschweig	Dr. Holger Schreier, Tel.: 0531/44 151, E-Mail: uroschreier@googlegmail.com
Bruchsal	Dr. Thomas Frangenheim, Tel.: 07251/14 20 50 53 91, E-Mail: dr.frangenheim.urologe@web.de
Dresden	Prof. Dr. Manfred Wirth, Tel.: 0351/458-24 47, E-Mail: manfred.wirth@uniklinikum-dresden.de
Duisburg	Dr. Eva Hellmis, Tel.: 0203/500304-0, E-Mail: hellmis@urologicum-duisburg.de
Düren	Dr. Christof Börgemann, Tel.: 02421/30 15 16, E-Mail: christof.boergemann@krankenhaus-dueren.de
Erkrath	Dr. Wolfgang Rulf, Tel.: 02104/43 048, E-Mail: w.rulf@t-online.de, erkrath@urologie-neandertal.de
Göttingen	Dr. Marc-Eric Bode, Tel.: 0551/49 50 40, E-Mail: marc-eric.bode@urologie-am-groner-tor.de
Gotha	Dr. Hans-Werner Surrey, Tel.: 03621/30 03 13, E-Mail: hwsurrey@web.de
Hamburg	Dr. Henrik Suttman, Tel.: 040/69 21 44 17, E-Mail: suttman@me.com
Heinsberg	Dr. Thomas Kretz, Tel.: 02452/3113, E-Mail: kretz@urologie-heinsberg.de
Herzbberg	Dr. Torsten Werner, Tel.: 05521/71 212, E-Mail: info@urologie-herzbberg.de
Jena	Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm, Tel.: 03641/93-52 06, E-Mail: marc-oliver.grimm@med.uni-jena.de
Kempen	Dr. Jan Marin, Tel.: 02152/89 929-0, E-Mail: info@urologie-kempen.de, jan.marin@urologie-kempen.de
Kiel	Dr. Jan Lehmann, Tel.: 0431/26 04 29-0, E-Mail: lehmannkiel@arcor.de
Kirchheim/Teck	Dr. Robert Rudolph, Tel.: 07021/32 00, E-Mail: R.rudolph@dgn.de
Köln	Dr. 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
Marburg	Prof. Dr. Axel Hegele, Tel.: 06421 / 58-62 555, E-Mail: hegele@med.uni-marburg.de
Markkleeberg	Dr. Matthias Schulze, Tel.: 0341/35 42 755, E-Mail: info@praxis-schulze.de
Mülhacker	Dr. Armin Weigl, Tel.: 07041/56 22, E-Mail: armin.weigl@t-online.de
Mülheim/Ruhr	Dr. Andreas Eisenhardt, Tel.: 0208/940679-00, E-Mail: a.eisenhardt@pur-r.de
Pasing	Prof. Dr. Michael Siebels, Tel.: 089/82 02 05 70, E-Mail: michael.siebels@urologiepasing.de
Salzhausen	Dr. Andreas Schneider, Tel.: 04171/61 651, E-Mail: andreas_w_schneider@t-online.de
Ulm	Prof. Dr. Mark Schrader, Tel.: 0731/500-58 001, E-Mail: mark.schrader@uniklinik-ulm.de
Weiden	Prof. Dr. Theodor Klotz, Tel.: 0961/30 33 302, E-Mail: theodor.klotz@kliniken-nordoberpfalz.ag
Wilhelmshaven	Dr. Gerald Rodemer, Tel.: 04421/95 600-0, E-Mail: rodemer@onko-uro.de
Würselen	Dr. Thomas Pulte, Tel.: 02405/452680, E-Mail: T.Pulte@uro-euregio.de

Nachdem es in 2014 massive Lieferprobleme für BCG gab, musste die Studie zwischenzeitlich die Rekrutierung einstellen. Seit Dezember 2014 ist die Studie jedoch wieder offen für neue Patienten und die Lieferung für die Behandlung der Studienpatienten gesichert. Außerdem wurden die Einschlusskriterien durch ein Amendment etwas verändert. Dementsprechend können Patienten wieder an die Zentren zugewiesen werden. Da der Einschluss von Patienten deutlich hinter dem Plan zurück liegt, freuen sich Studienzentren und Studienleitung über Zuweisungen von Patienten in die Zentren, um die Rekrutierung zu verbessern. Eine Liste der aktuell teilnehmenden Prüfzentren finden Sie in Tabelle 1. Bitte prüfen Sie vor einer Zuweisung Ihrer Patienten in die Studie anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien, ob Ihre Patienten für die Studie in Frage kommen.

Abb. 2: Bisherige Rekrutierung  
(Rekrutierungsstopp zwischen 7/14 und 11/14).



#### Einschlusskriterien

- Existenz eines high-grade (Ta-T1) urothelialen Harnblasenkarzinoms mit oder ohne Carcinoma in situ (CIS)
- Tumoren können primär oder rezidivierend sein
- Tumoren können einzeln oder multipel auftreten
- Die Re-TUR soll 4-8 Wochen nach der initialen Resektion stattfinden. Diese muss eine tiefe Resektion oder eine kalte Biopsie an der initialen Tumorstelle umfassen (tief genug, um Muskelgewebe entnehmen zu können)
- alle sichtbaren Tumoren müssen komplett entfernt sein
- frühe postoperative Einzeldosis einer Chemotherapie (innerhalb von 6 h nach der initialen Resektion) ist zulässig, jedoch nicht nach der Re-TUR, sofern der Patient für die Studie geeignet ist
- Frühere Multi-Instillationen intravesikaler Chemotherapie sind möglich, vorausgesetzt die letzte Instillation fand 3 Monate vor Randomisierung für diese Studie statt
- Datierte und unterschriebene Einwilligungserklärung

#### Ausschlusskriterien

- Frühere intravesikale BCG-Therapie
- nur primäres Carcinoma in situ (CIS)
- histopathologisch gesichertes muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase in der Biopsie, die bei der initialen Resektion oder Re-TUR entnommen wurde
- unvollständig resezierte, sichtbare Tumoren
- fehlendes Muskelgewebe in den Re-TUR-Bioptaten
- Tumoren der oberen Harnwege in der Anamnese
- andere histologisch gesicherte Typen entfernter Tumoren mit Ausnahme von Urothelkarzinomen zur initialen

## Resektion oder Re-TUR

- Existenz jeder anderen Art bösartiger Tumoren mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen der Haut
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Aktive Tuberkulose, jede Form von Immunschwäche (z.B. HIV-positiv, Transplantat-Empfänger) und/oder jede andere Kontraindikation für BCG
- WHO-Performance Status von  $> 2$  oder ASA-Klassifikation 4-5
- systemische Zytostatika innerhalb der letzten 3 Monate
- Patienten älter als 80 Jahre
- Patienten mit unkontrollierbaren Harnwegsinfekten
- Leukozyten unter  $3,0 \times 10^9/l$  oder Thrombozyten unter  $100 \times 10^9/l$  zur Baseline
- Überschreitung der Normalwerte für die Nieren- und Leberfunktion um mindestens das Doppelte.