

Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie **Studie beim nicht-muskelinvasiven intermediate-risk Blasenkarzinom**

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

H. Rexer¹, Dr. J. Heß², Prof. Dr. A. Merseburger³

¹AUO Geschäftsstelle, Seestr. 11, 17252 Schwarz, AUO@MeckEvidence.de

²Leiter der klinischen Prüfung (LKP), Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Hufelandstr. 55, 45147 Essen

³Organgruppe Blasenkarzinom der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Kuno-Fischer-Str. 8, 14057 Berlin

Nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (NMIBC) können in Abhängigkeit von bestimmten Risikofaktoren Rezidive bilden oder einen Progress entwickeln. Entsprechend der aktuellen Leitlinien soll bei diesen Patienten eine adjuvante Behandlung durchgeführt werden. Eine sofortige postoperative Installation einer Chemotherapie senkt das Rezidivrisiko um ca. 12 % und ist für Patienten der Niedrigrisiko Gruppe ausreichend, für Patienten in der intermediären Risikogruppe werden weitere Blaseninstillationen empfohlen. Hinsichtlich der Wahl des Medikamentes, der optimalen Dosierung und der Dauer der adjuvanten Behandlung liegen keine einheitlichen Empfehlungen vor. Erste Untersuchungen zum Einsatz des Mistelextraktes abnobaVISCUM[®] 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 und Progression nach einem Jahr, das Tumor- Grading sowie die Lebensqualität.

Die Behandlung besteht im Studienarm aus einer Instillationstherapie mit abnobaVISCUM[®] 900, im Kontrollarm aus der Therapie 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 zahlreichen 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 2/3 der Patienten die 2-jährige Studienzeit (ein Jahr Therapie, ein 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 startete im Frühjahr 2015 mit dem Patienteneinschluss. Den bisherigen Rekrutierungsverlauf entnehmen Sie bitte Abbildung 2. Wenn Sie Patienten in die Studie einbringen möchten, wenden Sie sich bitte an eines der teilnehmenden Studienzentren in Ihrer Nähe – siehe Abbildung 1 und Tabelle 1. Der Tabelle 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. Auch neue Studienzentren sind willkommen, wenden Sie sich bitte bei Interesse an Frau Rexer.

In der Studie wird weltweit erstmals ein Mistel-Präparat mit einer onkologischen Standardtherapie verglichen.

Leiter der klinischen Studie (LKP) ist Dr. Jochen Heß; seine Aufgaben liegen in der medizinischen Durchführung der Studie, der Abwägung von Nutzen-Risiko der Studie, Umsetzung des Prüfplans in ärztlichen Belangen. Er ist Ansprechpartner für Ethikkommission und Behörden in Deutschland und zuständig für die abschließende ärztliche Bewertung der Ergebnisse. Sponsor der Studie ist die Abnoba GmbH, Pforzheim. Die Studie ist unter der Nummer NCT02106572 bei clinicaltrials.gov registriert.

Abbildung 1 – Studienzentren in Deutschland

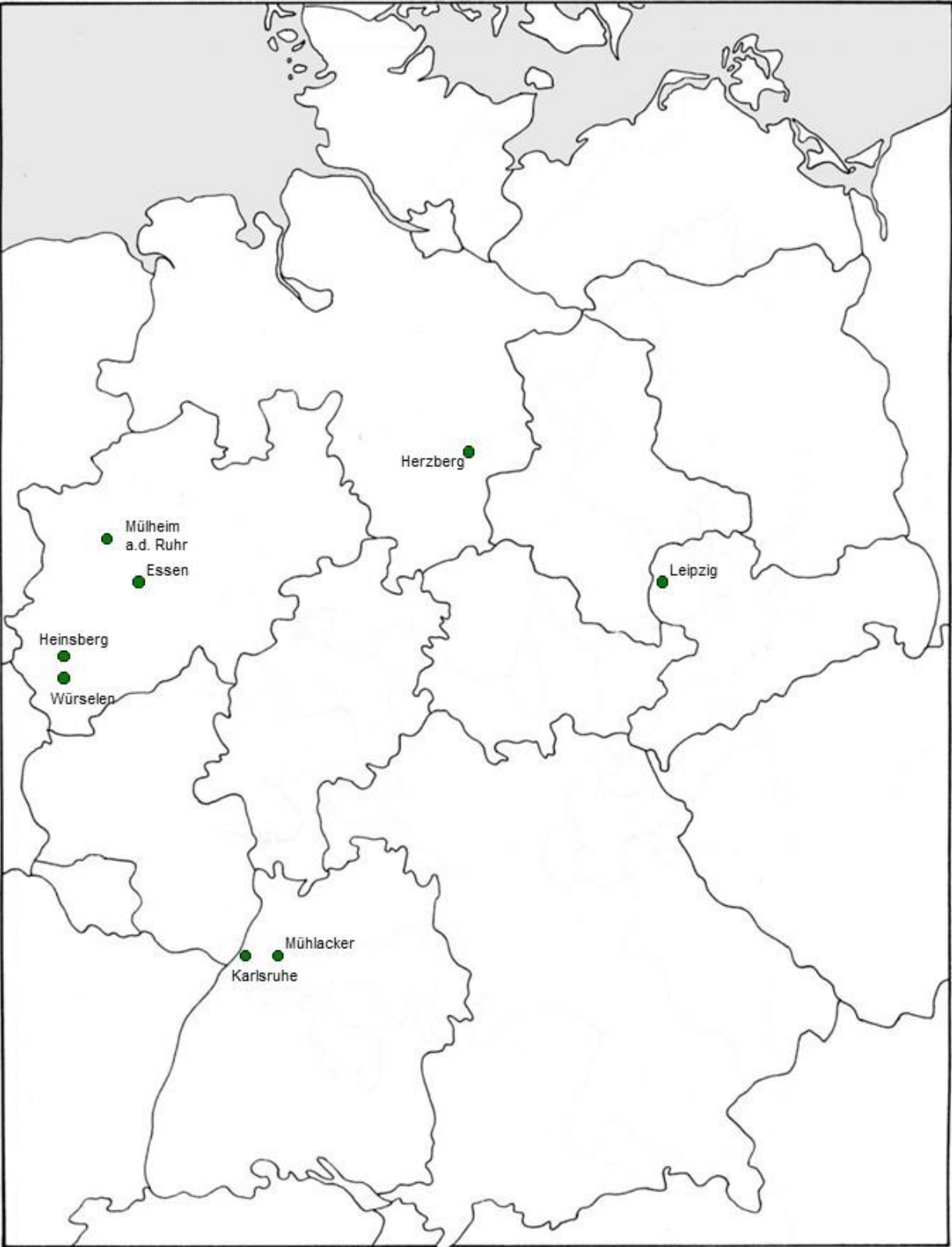


Tabelle 1: Teilnehmende Studienzentren

Ort	Kontaktdaten
Essen	Prof. Dr. Jochen Heß, Tel.: 0201/723-32 60, Email: Jochen.Hess@uk-essen.de
Heinsberg	Herr Aloys Lappenküper, Tel.: 02452/31 13, Email: alloys.lappenkueper@web.de
Herzberg	Thorsten Werner, Tel. 05521/71 212, Email info@urologie-herzberg.de
Karlsruhe	Dr. Michael Rug, Tel.: 0721/22 080, Email: rug@dr-rug.de
Leipzig	Dipl.-Med. Wito de Schultz, Tel.: 0341/90 23-85 77, Email: Wito-De-Schultz@t-online.de
Mühlacker	Dr. Armin Weigl, Tel.: 07041/56 22, Email: urologie.muehlacker.weigl@arcor.de
Mülheim	Prof. Dr. Tim Schneider, Tel.: 0208/94 06 79-00, Email: T.SCHNEIDER@PUR-R.DE
Würselen	Dr. Thomas Pulte, Tel.: 02405/45 26-80, Email: T.Pulte@uro-euregio.de

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung</p> <p>2. Männliche oder weibliche ambulante Patienten</p> <p>3. Alter zwischen 18 und < 86 Jahren</p> <p>4. Komplett reseziertes oberflächliches Blasenkarzinom (Stage Ta) mit mittlerem Risiko gemäß Klassifikation der EAU (2013) und einer sofortigen post-operativen Frühinstillation von 40mg MMC und mit vollständiger Nach-Resektion (ohne erneute Instillation), sofern indiziert</p> <p>5. Karnofsky Performance Status von 50 % bis 100 % (entspricht dem ECOG Performance Status von 0 bis 2)</p> <p>6. Lebenserwartung von ≥ 2 Jahren ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses</p> <p>7. Normale Nieren- und Leberfunktionen, normale Herz- und Hämatologie-Profile (Patienten mit Laborwerten, die gering außerhalb der Normwerte liegen, können eingeschlossen werden, außer der Prüfer betrachtet die Abweichung als klinisch signifikant)</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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]) 	<p>1. Patienten mit lokal infiltriertem oder metastasiertem Blasenkarzinom (Stage T2 oder höher), Stage 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</p> <p>2. Patienten mit Harnwegsinfektion, benigner prostaticher Obstruktion Grad II oder III, neurogener Harnblase, Stressinkontinenz, Blasen- oder Urethradivertikeln, Fisteln oder Urethrasenosen</p> <p>3. Patienten mit akuter systemischer Erkrankung, wie entzündliche Infektionen mit Fieber > 38°C</p> <p>4. Patienten mit vorangegangenem Rezidiv des oberflächlichen Blasenkarzinoms oder Radiotherapie der Harnblase oder anderer intravesikaler Therapie innerhalb der letzten 6 Monate, oder Patienten mit vorangegangener Misteltherapie</p> <p>5. Patienten mit anderer vorangegangener oder begleitender Malignität oder CIS</p> <p>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</p> <p>7. Unbehandelte Gerinnungsstörungen oder ungenügende Antikoagulationstherapie</p> <p>8. Leukozytenzahl < 4.000/mm³ oder Thrombozytenzahl < 100.000/mm³</p> <p>9. Serumkreatinin > 1.7 mg/dL</p> <p>10. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die Hilfsstoffe der Studienmedikation (Mononatriumphosphat, Bi-Natriumphosphat, Ascorbinsäure)</p> <p>11. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit auf Mistelprodukte und MMC</p> <p>12. Patienten, welchen innerhalb eines Zeitraumes von 4 Wochen vor Visite 1 unter Beobachtung irgendein anderes experimentelles Medikament verabreicht wurde</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>15. Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch</p> <p>16. Patienten, die nicht regelmäßig nachgesorgt werden können oder die einem adäquaten Follow-up und einem protokollgemäßen Verhalten nicht zustimmen</p>

Abbildung 2 – Bisheriger Rekrutierungsverlauf

