



Frank Kunath^{1,2}

¹ Urologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Intravesikales Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in Kombination mit Interferon-alpha versus Monotherapie mit BCG zur adjuvanten Behandlung von nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen

Kommentar zu einem Cochrane Review

Originalpublikation

Shepherd AR, Shepherd E, Brook NR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guérin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 8; 3:CD012112.

Zusammenfassung

Hintergrund

Trotz der lokalen Therapie, üblicherweise eine adjuvante Behandlung, die auf die transurethrale Resektion (TUR) folgt, hat das nicht-muskelinvasive Blasenkarzinom (NMIBC) eine hohe Rezidiv- und Progressionsrate. Es wurde gezeigt, dass die intravesikale Bacillus Calmette-Guérin- (BCG-) Instillationstherapie nach TUR bei Menschen mit NMIBC das Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression reduziert. Viele Menschen sprechen auf die Behandlung jedoch nicht an, haben kurz danach ein Rezidiv oder tolerieren die Standarddosis nicht. Das Potential der synergistischen Antitumoraktivität von Interferon- (IFN-)α

und BCG bietet einen Ansatz zur Kombinationstherapie für Menschen, die die Standard-BCG-Dosis nicht tolerieren oder nicht auf sie ansprechen.

Zielsetzung

Ziel ist es, die Auswirkungen von intravesikal verabreichten BCG plus IFN-α im Vergleich zur Monotherapie mit BCG zur Behandlung von nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinomen zu vergleichen.

Suchmethode

Wir haben das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL, Issue 8, 2016), MEDLINE (OvidSP, 1946 bis 2016), Embase (OvidSP, 1974 bis 2016), ClinicalTrials.gov, die „World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform“ (WHO ICTRP) sowie die Referenzlisten der aufgefundenen Artikel durchsucht und mittels Handsuche nach relevanten Kongressberichten der letzten 3 Jahre gesucht. Es wurden keine Sprachbegrenzungen angewendet. Das Datum der letzten Suche aller Datenbanken war der 25. August 2016.

Auswahlkriterien

Wir haben randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und pseudorandomisierte Studien eingeschlossen, die intravesikal verabreichtes BCG plus IFN-α mit BCG alleine bei Erwachsenen beider Geschlechter verglichen haben. Bei den Patienten wurde ein histologisch gesichertes, oberflächliches Ta- und T1-Blasenkarzinom mit oder ohne Carcinoma in situ (CIS) nachgewiesen und mittels TUR therapiert.

Datenerhebung und Analyse

Zwei Reviewautoren haben voneinander unabhängig die Studieneignung überprüft, Daten extrahiert und das Risiko für Bias der eingeschlossenen Studien bewertet. Wir haben den Review Manager 5 für die Datensynthese verwendet und das Random-effects-Model für die Metaanalyse angewendet. Für die vorab festgelegten Endpunkte wurden dichotome Daten (z. B. Rezidiv) bestimmt, wenn es nicht möglich war Time-to-event-Informationen (z. B. Zeit bis zum Rezidiv) abzuleiten. Die Qualität der Evidenz wurde für die wichtigsten Ver-

gleiche mittels des GRADE-Ansatzes bestimmt.

Hauptergebnisse

Wir haben in dieses Review 5 RCT mit insgesamt 1231 Teilnehmern mit NMIBC eingeschlossen. Aufgrund einer schlechten Berichterstattung war das Risiko für Bias in den eingeschlossenen Studien oft unklar. Wir haben die Studien anhand von zwei Hauptvergleichen untersucht: intravesikal BCG plus IFN- α vs. intravesikal BCG alleine (4 RCT) und intravesikal BCG alternierend mit IFN- α vs. intravesikal BCG alleine (1 RCT).

Intravesikales BCG plus IFN- α vs. intravesikales BCG alleine (4 RCT)

Wir haben zwischen BCG plus IFN- α und BCG-Monotherapie für das Auftreten von Rezidiven (durchschnittliches relatives Risiko [RR] 0,76, 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,44–1,32; 4 RCT; 925 Teilnehmer; sehr niedrige Qualität der Evidenz) oder eines Progresses (durchschnittliches RR 0,26, 95 %-KI 0,04–1,87; 2 RCT; 219 Teilnehmer, sehr niedrige Qualität der Evidenz) keinen Unterschied festgestellt. Die eingeschlossenen RCT haben nicht über den anderen primären Endpunkt dieses Reviews Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen berichtet. Bezüglich der sekundären Endpunkte haben wir keine Unterschiede im Hinblick auf die krankheitsspezifische Mortalität festgestellt (RR 0,38, 95 %-KI 0,05–3,05; 1 RCT; 99 Teilnehmer, sehr niedrige Qualität der Evidenz). Zwei RCT haben gegensätzliche Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse berichtet und konnten aufgrund von verschiedenen Definitionen nicht gepoolt werden. Zu den Endpunkten Zeit bis zum Tod und krankheitsspezifische Lebensqualität gab es in den eingeschlossenen RCT keine Daten.

Intravesikales BCG alternierend mit IFN- α vs. intravesikales BCG alleine (ein RCT)

Wir haben eine verkürzte Zeit bis zum Rezidiv (Hazard Ratio [HR] 2,86, 95 %-KI 1,98–4,13; 1 RCT; 205 Teilnehmer;

niedrige Qualität der Evidenz), aber keine Unterschiede für die Zeit bis zur Progression (HR 2,39, 95 %-KI 0,92–6,21; 1 RCT; 205 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz) und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (RR 2,97, 95 %-KI 0,31–28,09; 1 RCT; 205 Teilnehmer, niedrige Qualität der Evidenz) für Teilnehmer in der Gruppe mit BCG alternierend mit IFN- α im Vergleich zu BCG alleine festgestellt. Bezüglich der sekundären Endpunkte gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit BCG alternierend mit IFN- α und BCG-Monotherapie für die krankheitsspezifische Mortalität (HR 2,74, 95 %-KI 0,73–10,28; 1 RCT; 205 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz), Zeit bis zum Tod (Gesamtüberleben; HR 1,00, 95 %-KI 0,68–1,47; 1 RCT; 205 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz) sowie systemische oder lokale Nebenwirkungen (RR 1,65, 95 %-KI 0,41–6,73; 1 RCT; 205 Teilnehmer; niedrige Qualität der Evidenz). Es gab keine Daten für die krankheitsspezifische Lebensqualität.

Fazit der Autoren

Wir haben Evidenz von niedriger bis sehr niedriger Qualität gefunden, die darauf hindeutet, dass keine Unterschiede für das Auftreten eines Rezidivs oder Progresses mit BCG plus IFN- α im Vergleich zur BCG-Monotherapie für Menschen mit NMIBC bestehen. Keine Information ist verfügbar, um die Auswirkungen auf den Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen zu bestimmen. Evidenz mit niedriger Qualität deutet darauf hin, dass BCG alternierend mit IFN- α verglichen mit BCG alleine die Zeit bis zum Rezidiv verlängern könnte. Evidenz von niedriger Qualität deutet jedoch auch darauf hin, dass keine deutlichen Unterschiede für die Zeit bis zur Progression oder Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen bestehen.

Zusätzliche qualitativ hochwertige, adäquat gepowerte Studien, die standardisierte Instillationsregime und Dosierungen für BCG plus IFN- α verwenden, die Endpunkte in Subgruppen stratifiziert nach Patienten und Tumorcharakteristika berichten und die Langzeitend-

punkte nicht nur auf Rezidive, sondern auch auf Progression, Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen und Mortalität verwenden, könnten helfen, die ideale Behandlungsstrategie zu identifizieren und belastbarere Ergebnisse zu erzielen.

Kommentar

Bei Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom steht die Senkung der Rezidivrate und die Vermeidung oder Verzögerung einer Progression im Vordergrund. Eine BCG-Instillationstherapie scheint nach erfolgter transurethraler Resektion die Rezidiventstehung nach 12 Monaten im Vergleich zur alleinigen Operation zu reduzieren. Aktuelle Leitlinien empfehlen die BCG-Instillationstherapie beim nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase im Intermediate-risk-Stadium mit einem Induktionszyklus (einmal/Woche für 6 Wochen) und folgender Erhaltungstherapie (Fortführung der Blaseninstillationen einmal/Woche für 3 Wochen nach 3, 6 und 12 Monaten). Zudem sollen Rezidivurothelkarzinome der Harnblase im Intermediate-risk-Stadium, die nach vorangegangener oder unter Chemotherapieinstillation (z. B. mit Mitomycin) aufgetreten sind, mit einer BCG-Instillationstherapie für mindestens ein Jahr behandelt werden. Bei den High-risk-Tumoren wird eine BCG-Instillationstherapie über 1 bis 3 Jahre oder eine frühe radikale Zystektomie empfohlen, da Patienten in dieser Risikokategorie ein hohes Progressions- und Metastasierungsrisiko aufweisen. Der Erfolg einer BCG-Instillationstherapie hängt aber auch von der Durchführung der transurethralen Nachresektion zur histologischen Sicherung des tatsächlichen Ansprechens einer BCG-Induktionstherapie und der stringenten Durchführung einer Erhaltungstherapie ab.

Die Wirksamkeit der intravesikalen BCG-Therapie beim nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom erfolgt durch eine unspezifische Immunantwort, die zu einer lokalen Infiltration von Makrophagen, T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen sowie Freisetzung von Zy-

tokinen wie IFN- α , IL-2, IL-12, TNF- α führt. Hieraus resultiert eine Destruktion von oberflächlichen Tumorzellen. BCG ist das derzeit effektivste Medikament zur Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv und zur Reduzierung der Progressionsrisikos. Es wird diskutiert, dass die potenzielle synergistische Antitumoraktivität von IFN- α und BCG eine sinnvolle Kombination bei Patienten mit einem nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom sein könnte, die nicht auf eine BCG-Instillationsmonotherapie mit der Standarddosierung angesprochen oder diese nicht toleriert haben.

Die Kombination der intravesikalen BCG- und IFN- α -Gabe bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom wurde bisher noch nicht systematisch evaluiert. Das vorliegende qualitativ hochwertige Cochrane Review hat mittels anerkannter Methodik eine umfassende Suche in mehreren Datenbanken nach relevanten randomisierten und quasirandomisierten Studien durchgeführt und die Qualität der vorhandenen Evidenz bewertet. Es wurden 5 Studien mit insgesamt 1231 Teilnehmern eingeschlossen. Bei der Übertragung der Evidenz auf die klinische Routine sollten aber einige Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien beachtet werden. So gab es variierende Dosen von BCG und IFN- α und verschiedene Durchführungen der Instillationstherapie. Zudem hat jede der Studien einen anderen BCG-Stamm verwendet und eine Subgruppenanalyse war aufgrund einer schlechten Berichterstattung in den Originalpublikationen nicht möglich. Die Qualität der zugrunde liegenden Evidenz wurde für die relevanten Endpunkte mittels GRADE-Methodik als gering oder sehr gering bewertet.

Trotz dieser Einschränkungen stellt die vorliegende systematische Übersichtsarbeit die derzeit beste vorhandene Evidenz zusammen und ermöglicht es, die untersuchten Therapien für einen eventuellen klinischen Einsatz zu bewerten. Interessanterweise konnten die Autoren keinen eindeutigen Unterschied bei der Rezidiv- oder Progressionsrate für die Kombination von BCG mit IFN- α im Vergleich zur BCG-Monotherapie feststellen. Die alternierende Gabe

von BCG und IFN- α im Vergleich zur BCG-Monotherapie scheint sogar den Zeitraum bis zum Rezidiv zu verkürzen und stellt somit evtl. für den Patienten ein Sicherheitsrisiko dar.

Bei Therapievergleichen kommen neben der Wirksamkeit auch die unterschiedlichen Nebenwirkungsspektren in Betracht. Eine Kombinationstherapie aus BCG und IFN- α wäre dann sinnvoll, wenn bei gleichwertiger onkologischer Effektivität die Dosis des BCG gesenkt und somit die Rate der Nebenwirkungen reduziert werden könnte. Allerdings konnten die wichtigen Endpunkte zur erkrankungsspezifischen Lebensqualität aufgrund fehlender Evidenz nicht ausgewertet werden. Die Berichterstattung der einzelnen Nebenwirkungen zeigten gegensätzliche Daten oder es waren bei den Auswertungen sehr weite Konfidenzintervalle vorhanden, die eine Unsicherheit bezüglich des wahren Effekts beinhalten. Es gab keine Studienergebnisse zum Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen für die Kombination von BCG mit IFN- α im Vergleich zur BCG-Monotherapie. Es bleibt somit weiterhin unklar, welche der hier untersuchten Therapien einen Vorteil bietet. Die derzeit durchgeführte BCG-Instillationsmonotherapie wird demnach bis auf weiteres der Standard zur Therapie des nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinoms im Intermediate- oder High-risk-Stadium (wenn keine frühe Zystektomie erfolgen soll/kann) zur Senkung der Rezidivrate und Vermeidung oder Verzögerung einer Progression bleiben.

Korrespondenzadresse

F. Kunath
Urologische Klinik, Universitätsklinikum
Erlangen
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen,
Deutschland
Frank.Kunath@uk-erlangen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Kunath gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

1. Wagenaar S, Nederhoed JH, Hoksbergen AW, Bonjer HJ, Wisselink W, van Ramshorst GH. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Mar 3. pii: S0302-2838(17)30109-4.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

2. Drake MJ, MacDiarmid S, Chapple CR, Esen A, Athanasiou S, Cambroner Santos J, Mitcheson D, Herschorn S, Siddiqui E, Huang M, Stoezel M. Cardiovascular safety in refractory incontinent patients with overactive bladder receiving add-on mirabegron therapy to solifenacin (BESIDE). *Int J Clin Pract.* 2017 May;71(5).

Schwerpunkt: Surgery – Urology

Relevanz für die Praxis:

Ist das neu?:

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)