



Intravesikales Gemcitabin für nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome

Originalpublikation

Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M (2012) Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD009294. doi:10.1002/14651858.CD009294.pub2

Zusammenfassung

Übersetzt von Stefanie Schmidt

Hintergrund

Intravesikale Immun- oder Chemotherapien sind gut etablierte Therapiemöglichkeiten für Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom, um Tumorrezidive nach Tumoresektion vorzubeugen oder zu verzögern. Jedoch scheitert die Therapie bei bis zu 70% der Patienten und neue intravesikale Agentien mit verbesserter Effektivität sind erforderlich. Gemcitabin ist ein relativ neues antitumorales Medikament, welches Wirkung gegen Blasenkrebs gezeigt hat.

Ziele

Bewertung der Wirksamkeit und Toxizität von intravesikalem Gemcitabin zur Vorbeugung des Tumorrezidivs und Fortschreitens bei nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (NMIBC).

Suchmethodik

Es wurde eine Suchstrategie für MEDLINE entwickelt, um randomisierte Studien mit intravesikalem Gemcitabin zur Behandlung des NMIBC zu identifizieren. Die Suche umfasste den Zeitraum von 1947 bis Mai 2011. Weitere durchsuchte Datenbanken waren EMBASE, CINAHL, das „Cochrane Central Register of Controlled Trials“, LILACS, SCOPUS, BNI, „Biomed Central“, „Web of Science“ und BIOSIS. Konferenzbeiträge, internationale Leitlinien und Studiendatenbanken wurden zusätzlich per Hand durchsucht.

Auswahlkriterien

Die Titel und Abstracts aus der kombinierten Suche wurden manuell von drei Autoren unabhängig voneinander überprüft, um festzustellen, ob sie die Einschlusskriterien für diese Übersichtsarbeit erfüllten. Die Studien wurden ausgewählt, wenn sie randomisierte kontrollierte Studien oder quasi-randomisierte klinische Studien waren, die intravesikales Gemcitabin in wenigstens einem Arm einer Vergleichsstudie eingeschlossen hatten.

Datensammlung und Analyse

Die Datenextraktion wurde von drei Gutachtern durchgeführt. Die extrahierten Informationen beinhalten die Autordetails, das Studiendesign, die Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten, De-

tails zur Intervention und Daten zu den primären und sekundären Endpunkten.

Hauptergebnisse

Sechs relevante randomisierte Studien wurden identifiziert, welche sich in der Anzahl der Patienten pro Studie unterschieden (30–341 Patienten pro Studie, insgesamt 704 Patienten). Alle Studien verglichen Gemcitabin mit einer aktiven Kontrollintervention und variierten in der Berichterstattung der Endpunkte. Eine Studie verglich eine einmalige postoperative Instillation von intravesikalem Gemcitabin mit einer Instillation Kochsalzlösung bei 341 Patienten und fand keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Tumorrezidivrate (28% Gemcitabin gegenüber 39% NaCl) oder des rezidivfreien Überlebens [Hazard Ratio (HR) 0,95; 95%-Konfidenzintervall 0,64–1,39; $p=0,77$]. Die Progressionsrate zur fortgeschrittenen Erkrankung war größer mit Gemcitabin (2,4% gegenüber 0,8%). Eine weitere Studie verglich Gemcitabin mit intravesikalem Mitomycin C und zeigte, dass die Rezidivrate (28% gegenüber 39%) und die Progressionsrate (11% gegenüber 18%) mit Gemcitabin geringer waren, es wurde aber in beiden Endpunkten keine statistische Signifikanz erreicht. Die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

nissen war signifikant geringer mit Gemcitabin (38,8% gegenüber 72,2%, $p=0,02$).

Drei Studien verglichen Gemcitabin mit intravesikalem Bacillus Calmette-Guérin (BCG), doch wegen klinischer Heterogenität war eine Metaanalyse nicht möglich. In unbehandelten Patienten mit moderatem Risiko für ein Tumorrezidiv [hauptsächlich Ta-T1, ohne Carcinoma in situ (CIS)] zeigte eine Studie, dass Gemcitabin und BCG gleiche Wirkung zeigten, mit Rezidivraten von jeweils 25% und 30% ($p=0,92$) und einer gleichen Gesamtprogressionsrate ($p=1,0$). Dysurie (12,5% gegenüber 45%, $p<0,05$) und Pollakisurie (10% gegenüber 45%, $p<0,001$) traten unter Gemcitabin seltener auf. In einer zweiten Studie mit Patienten mit hohem Risiko war die Rezidivrate mit Gemcitabin im Vergleich zu BCG signifikant höher (53,1% und 28,1%, $p=0,04$) und die Zeit bis zum Rezidiv signifikant kürzer (25,5 gegenüber 39,4 Monate, $p=0,042$). In einer dritten Studie mit Hochrisikopatienten, die auf eine vorherige intravesikale BCG-Therapie refraktär geworden waren, war Gemcitabin mit deutlich weniger Rezidiven (52,5% gegenüber 87,5%, $p=0,002$) und einer längeren Zeit bis zum Wiederauftreten (3,9 gegenüber 3,1 Monate, $p=0,9$) im Vergleich zu BCG assoziiert. Progressionsraten waren in beiden Gruppen ähnlich (33% gegenüber 37,5%, $p=0,12$), ohne signifikante Unterschiede bei Grad-II- oder -III-Toxizitäten.

Eine Markerläsionsstudie berichtete höhere Ansprechraten, wenn intravesikales Gemcitabin (2 g) als drei 2-wöchentliche Instillationen (36%) oder sechs jeweils wöchentliche Instillationen (40%) im Vergleich zu einer Einzeldosis (9%) verabreicht wurde.

Schlussfolgerung der Autoren

Nach den Ergebnissen einer Studie ist eine Einzeldosis unmittelbar nach der Operation nicht wirksam. Gemcitabin könnte wirksamer sein als Mitomycin C mit einem niedrigeren Toxizitätsprofil. Im Vergleich zur intravesikalen BCG-Therapie hatte Gemcitabin eine ähnliche Wirkung bei Patienten mit moderatem Risiko, war weniger wirksam bei Patienten mit hohem Risiko und überlegen in BCG-refraktären Patienten. Jedoch prä-

sentiert jede identifizierte randomisierte Studie einen anderen klinischen Kontext bei NMIBC und daher ist die Evidenzgrundlage begrenzt. Folglich sollten diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, bis weitere bestätigende Evidenz verfügbar ist. Ziel der intravesikalen Therapie in NMIBC ist die Verhinderung von Tumorrezidiven und Progression sowie die Vermeidung von Morbidität, welche mit der Zystektomie assoziiert ist. Intravesikales Gemcitabin ist ein vielversprechendes Medikament, welches den Urologen zur Behandlung der Patienten zusätzlich von Nutzen sein könnte.

Kommentar

Von Laura-Maria Krabbe

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit hat die Effektivität und Nebenwirkungen von intravesikaler Applikation von Gemcitabin im Vergleich zu anderen intravesikalen Therapien bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom untersucht. Die Autoren schlussfolgern, dass sich für Gemcitabin zwar eine antitumorale Wirkung nachweisen lässt, die Datenlage hierzu jedoch sehr begrenzt ist. Gründe hierfür sind die geringe Zahl an Vergleichsstudien, die geringe Gesamtzahl an eingeschlossenen Patienten und letztendlich auch die sehr heterogenen Studienergebnisse.

Trotz umfassender Literatursuche konnten insgesamt nur sechs relevante randomisierte oder quasi-randomisierte Studien in das Review eingeschlossen werden. Die Ergebnisse beruhen auf den Daten von insgesamt 704 Patienten. In allen Studien wurde intravesikal verabreichtes Gemcitabin mit wirksamen Kontrollen (Mitomycin C oder BCG) oder Placebo (NaCl) verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesichertem Urothelkarzinom der Harnblase im Tumorstadium pTa und pT1, G1-3, mit oder ohne begleitendes CIS. Gemcitabin konnte dabei als Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt werden.

Eine Studie [1] verglich eine einmalige postoperative Instillation von 2 g Gemcitabin/100 ml mit Placebo bei 341 Patienten. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied weder bezüglich der

Rezidivrate (28% Gemcitabin vs. 39% NaCl) noch der rezidivfreien Überlebensrate. Die Progressionsrate war bei den Patienten, die Gemcitabin erhielten, sogar leicht erhöht (2,4% vs. 0,8%). Diese Ergebnisse unterscheiden sich stark von der weiter unten besprochenen Studie [2], die bei einmaliger Gabe einen messbaren antitumoralen Effekt für Gemcitabin nachweisen konnte. Dies mag mehrere Gründe haben. Zum einen wurde bei der Vergleichsstudie vor Applikation der intravesikalen Therapie in beiden Armen eine mindestens 20-stündige Blasenspülung post TURB (transurethrale Resektion der Harnblase) durchgeführt, zum anderen war die Applikationszeit von Gemcitabin mit 30–40 min relativ kurz. Möglicherweise muss bei Gemcitabin eine längere Applikationszeit vorliegen, um den maximalen Effekt zu erzielen. Des Weiteren waren die tatsächlichen Rezidivraten in beiden untersuchten Gruppen mit nur 24,3% im NaCl-Arm und 22,3% im Gemcitabin-Arm nach 12 Monaten geringer als erwartet, sodass hier auch andere Effekte, wie gut durchgeführte transurethrale Resektionen ihren Niederschlag gefunden haben könnten. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen dürfte deshalb die Power der Studie kaum ausgereicht haben, um einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen überhaupt erkennen zu können.

In einer weiteren Studie [3] bei 109 Patienten zeigten sich bei einem medianen Follow-up von 37 Monaten nach 6-wöchiger intravesikaler Gabe von 2 g Gemcitabin tendenziell geringere Rezidiv- und Progressionsraten als nach 6-maliger Mitomycin-C-Therapie. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Allerdings zeigten sich signifikant weniger Toxizitäten bei den Patienten, die Gemcitabin erhielten, was besonders für die chemische Zystitis galt. Auch in dieser Studie ist die Power wahrscheinlich zu gering, um statistisch belastbare Ergebnisse zu erzielen. Zudem waren die Patienten mit BCG oder Epirubicin vorbehandelt, sodass ein Einfluss der Vortherapie auf die gezeigten Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann.

Die meisten Studien (insgesamt drei [4, 5, 6]) haben Gemcitabin mit BCG verglichen. Leider waren die drei Stu-

dien zu heterogen, weshalb keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte. Alle Studien setzten Gemcitabin in der Dosierung von 2 g/50 ml ein, welches über 6 Wochen, analog zu BCG, gegeben wurde. Auch eine anschließende Erhaltungstherapie war in diesen Studien möglich. In einer Studie [4] mit 80 therapie-naiven Patienten und intermediärem Rezidivrisiko (pTa-pT1, kein CIS) ergab sich kein Unterschied bezüglich der Rezidiv- und Progressionsraten (25% Gemcitabin vs. 30% BCG bzgl. Rezidiv). Toxizitäten wie Dysurie und Pollakisurie traten aber signifikant weniger nach Gemcitabin-Therapie auf. Somit kann Gemcitabin vielleicht eine Alternative für Patienten mit eher niedrigem Risiko sein, da eine deutlich bessere Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit zu bestehen scheint.

Eine zweite Studie [5] an 64 Patienten mit hohem Rezidivrisiko beobachtete signifikant mehr Tumorrezidive (53,1% vs. 28,1%) sowie einen kürzeren Zeitraum bis zum Rezidiv (25,5 vs. 39,4 Monate) nach Gemcitabin als nach BCG. Somit erscheint eine Gemcitabin-Therapie bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko der BCG-Therapie unterlegen zu sein. In dieser Situation kann für Gemcitabin aktuell nur eine mögliche Indikation bei BCG-Kontraindikation oder Unverträglichkeit bestehen.

Eine dritte Studie [6] untersuchte 80 Patienten mit Tumorrezidiv nach BCG-Therapie, die entweder eine Zystektomie ablehnten oder nicht fit genug für diese Operation waren. Die Patienten erhielten entweder intravesikales Gemcitabin oder einen erneuten Kurs BCG. Es zeigte sich, dass in der Gemcitabin-Gruppe signifikant weniger Tumorrezidive auftraten als bei den Patienten, die erneut BCG erhielten (52,5% vs. 87,5%). Die Progressions- und Toxizitätsraten waren in beiden Gruppen gleich. Damit hat Gemcitabin bei Patienten mit BCG-Refraktärität oder Kontraindikationen gegen eine Zystektomie nach der aktuellen Datenlage die größte Einsatzberechtigung. Trotzdem ist auch eine Rezidivrate von 52,5% und eine Progressionsrate von 33% sehr hoch und sollte mit den Patienten zuvor besprochen werden.

In einer weiteren Studie [2] wurde das Tumoransprechen auf verschie-

dene Applikationsschemata des Gemcitabin untersucht. Es zeigten sich höhere Ansprechraten bei 6-mal 1 Gabe/Woche (40%) oder 3-mal 2 Gaben/Woche (36%) als nach einer einzelnen Gabe (9%). Daraus kann man ableiten, dass ein optimales Applikationsschema von Gemcitabin aktuell noch nicht vorliegt. Die antitumorale Wirkung ist zwar nachgewiesen und folgt offensichtlich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung, aber hier fehlen noch weitere Erkenntnisse.

Beurteilung der methodischen Qualität

Methodisch liegen der vorliegenden Arbeit die stringenten Vorgaben der „Cochrane Collaboration“ zugrunde. Es wurde eine sehr umfassende Literatursuche durchgeführt, sodass es unwahrscheinlich ist, dass relevante Studien übersehen wurden. Allerdings zeigten die eingeschlossenen Studien eine große Heterogenität, sodass eine statistische Zusammenführung der Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse nicht möglich war. Der Risikobias innerhalb der Studien wurde von den Autoren mit niedrig (n=2), niedrig bis intermediär (n=3) oder intermediär (n=1) beurteilt. Des Weiteren wurde in keiner Studie die krankheitsspezifische oder Gesamtmortalität als Endpunkt evaluiert, sodass Aussagen zum Therapievergleich bezogen auf diese Parameter nicht getroffen werden können.

Die Arbeit spiegelt die wissenschaftliche Evidenz bis Mai 2011 wieder. Zwischenzeitlich sind drei weitere Studien publiziert worden [7, 8, 9], sodass zur besseren Einordnung der aktuellen Datenlage ein baldiges Update des Cochrane-Reviews notwendig ist.

Fazit für die Praxis

Die vorliegenden Daten für die intravesikale Applikation von Gemcitabin sind in ihrer Anzahl, Qualität und Konsistenz limitiert. Es gibt Evidenz dafür, dass Gemcitabin bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom eine antitumorale Wirkung zeigt und gleichzeitig mit einem akzeptablen Toxizitätsprofil einhergeht. Es kann als Behandlungs-

option bei intermediärem Tumorrisiko und als Alternativoption zu Mitomycin C bei Hochrisikotumoren in Betracht gezogen werden. Bei Hochrisikotumoren scheint Gemcitabin der BCG-Therapie unterlegen. Des Weiteren sollte Gemcitabin als Zweitlinienoption für Patienten mit BCG-Refraktärität bei nicht durchführbarer oder abgelehnter Zystektomie erwogen werden. Forschungsfragen zu diesem Medikament bleiben allerdings weiterhin offen.

Weitere Leseempfehlungen sind in

Infobox 1 zusammengefasst.

Korrespondenzadressen

Dr. L.-M. Krabbe

Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer Campus 1, GB A1,
48149 Münster
Lauramaria.Krabbe@ukmuenster.de

Dr. S. Schmidt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft
für Urologie,
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
schmidt@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L.-M. Krabbe und S. Schmidt sind Mitglieder von UroEvidence. Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Bohle A, Leyh H, Frei C et al (2009) Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo controlled phase III multicentre study. *Eur Urol* 56:495–503
- Gardmark T, Carringer M, Beckman E et al (2005) Randomised phase II marker lesion study evaluating effect of scheduling on response to intravesical gemcitabine in recurrent stage Ta urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 66:527–530
- Addeo R, Caraglia M, Belini S et al (2009) Randomised phase III trial on Gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 28:543–558
- Bendary L, Khalil S, Shahin A et al (2011) Intravesical gemcitabine versus bacillus Calmette-Guerin (BCG) in treatment of non-muscle invasive bladder cancer: short term comparative study. *Conference Proceedings American Urological Association* 185 (4 Suppl 1):664–665

5. Porena M, Zingaro M, Lazzeri M et al (2010) Bacillus Calmette-Guerin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. *Urol Int* 84:23–27
6. Lorenzo GD, Perdoni S, Damiano R et al (2010) Gemcitabine versus Bacille Calmette-Guerin after initial Bacille Calmette-Guerin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 116:1893–1900
7. Brausi MA, Gontero P, Altieri V et al (2011) Can gemcitabine instillation ablate solitary low-risk non-muscle-invasive bladder cancer? Results of a phase II marker lesion study. *Urol Int* 87(4):470–474
8. Cao M, Ma CK, Ma J et al (2011) Evaluation of the efficacy and safety of intravesical instillation with gemcitabine after first-line intravesical chemotherapy failure in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 33(5):385–387
9. Gontero P, Oderda M, Mehnert A et al (2013) The impact of intravesical gemcitabine and 1/3 dose Bacillus Calmette-Guérin instillation therapy on the quality of life in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer: results of a prospective, randomized, phase II Trial. *Urology* 3:857–862

1. B Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Spångberg A, Andrén O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2014) Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 370(10):932–42. doi: 10.1056/NEJMoa1311593

Schwerpunkt: Surgery – Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

■ Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

2. Jackson MJ, Veeratterapillay R, Harding CK, Dorkin TJ (2014) Intermittent self-dilatation for urethral stricture disease in males. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD010258. doi: 10.1002/14651858.CD010258.pub2

Schwerpunkt: Surgery – Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

■ Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

3. Gravis G, Boher JM, Fizazi K et al. (2014) Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: validation of the glass model and development of a novel simplified prognostic model. *Eur Urol pii: S0302-2838(14)00959-2*. doi: 10.1016/j.euro.2014.09.022. (Original)

Schwerpunkt: Surgery – Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

■ Ist das neu?: ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)