

Was tun angesichts der BCG-Knappheit?

Shahrokh F. Shariat^{1,2,3}, Agnes Maj-Hes¹, Wolfgang Loidl^{4,5}, Karl Dorfinger⁶

¹ Universitätsklinik für Urologie, Comprehensive Cancer Center, Medizinische Universität Wien
www.meduniwien.ac.at/urologie

² Department of Urology and Medical Oncology, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA
<http://weill.cornell.edu>

³ Department of Urology, University of Texas Southwestern, Dallas, TX, USA www.utsouthwestern.edu

⁴ Krankenhaus Barmherzige Schwestern Linz www.bhslinz.at

⁵ Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie www.uro.at

⁶ Präsident des Berufsverbands der Österreichischen Urologen bvU www.urologisch.at

Einleitung

Die Behandlung des nicht-invasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBC), das den Hauptanteil der Harnblasenkarzinomfälle stellt, gestaltet sich weiterhin schwierig. Bisherige Studien haben den klinischen Einsatz von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) validiert, um eine Reduktion der Rezidiv- und Progressionsrate zu erreichen. Die übliche BCG-Therapie sieht wöchentliche Instillationen der Harnblase vor und wird von der EAU, AUA und SIU empfohlen. Die Grad 1 Evidenz spricht für eine Erhaltungstherapie mit BCG über den 6-wöchigen Behandlungszyklus hinaus. Die empfohlene Erhaltungstherapie stützt sich auf das SWOG-Protokoll und sieht 3 Instillationen im wöchentlichen Abstand in den Monaten 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 vor (1). Basierend auf den Ergebnissen der EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) Studie 30911, wird durch die 3-wöchentliche BCG-Erhaltungstherapie selbst bei Patienten mit intermediärem Risiko die Metastasierungsrate und die allgemeine und krebspezifische Mortalitätsrate, die bei diesen Patienten sogar höher als bei Hochrisikopatienten ausfällt, erheblich reduziert.

Gründe für BCG-Knappheit

Im Juli 2012 kündigte Sanofi-Pasteur an, die Produktion von Immucyst (dem Connaught-Stamm von BCG) einzustellen, nachdem die Inspektoren auf Schimmel nach Hochwasser in der sterilen Produktionsanlage von Toronto gestoßen waren. Dies führte zu einer massiven weltweiten Knappheit von BCG, wobei auch andere Produzenten dem steigenden Bedarf nicht mehr nachkommen konnten. Auch wenn sich das Problem langsam zu lösen schien, hat MSD, der Hersteller und mittlerweile Marktführer von Oncotice (dem TICE-Stamm von BCG) angekündigt, dass erheblich reduzierte Lieferungen von Oncotice für das gesamte Jahr 2015 zu erwarten sind, zum einen bedingt durch den größeren Bedarf und zum anderen aufgrund von Produktionsproblemen. Schließlich wurde auch die Produktion des RIVM-BCG-Stammes von Medac vorübergehend eingestellt. Die laufenden Herstellungsprobleme spiegeln die großen Schwierigkeiten in der Produktion von BCG wider.

Seit der Beschreibung des Fermentationsprozesses von Calmette und Guérin im Jahr 1921 hat sich das Wissen in den letzten 100 Jahren kaum geändert und ist höchst unzuverlässig (1). Angesichts all dessen ist die aktuelle BCG-Knappheit für die Behandlung des Blasenkarzinoms nicht allzu überraschend und wird auch in Zukunft ein Problem darstellen.

BCG für Patienten reservieren, die am meisten davon profitieren

In der Zwischenzeit schlagen wir vor, für Patienten mit niedrigem Risiko eine intravesikale Chemotherapie als Alternative einzusetzen und jenen Patienten den BCG-Vorzug zu geben, die am meisten von der Therapie profitieren (z.B. "high grade" NMIBC ohne vorherigem BCG-Versagen). Dazu sollten zu allererst die Patienten mit Hochrisiko-NMIBC in einem multidisziplinären, onkologischen Board für Blasenkrebs besprochen werden.

Die Wichtigkeit von wiederholten transurethralen Resektionen (TUR) innerhalb einer selektionierten Patientenpopulation darf nicht unterschätzt werden. Ein "Upstaging" vom nicht-muskelinvasiven zum muskulinvasiven Status wurde nach wiederholter TUR bei 24-29% der Fälle berichtet (2). Eine Re-TUR bringt Aufschluss darüber, welche Patienten (sowohl mit muskulinvasivem Harnblasenkarzinom als auch mit Hochrisiko-NMIBC) von einer radikalen Zystektomie mehr als von intravesikalen Therapien profitieren würden.

Die Krebshistologie kann auch Aufschluss über die Patientenselektion für BCG geben. Pathologische Hochrisiko-Merkmale sind die lymphovaskuläre Invasion und die Tiefe der Lamina Propria Invasion. Viele Experten warnen vor der Verwendung von BCG bei nichturothelialer Histologie (inklusive Plattenepitheldifferenzierung, glandulärer Differenzierung, nested-Variante und mikropapillärer Variante), da schlechtere progressionsfreie Intervalle nach BCG berichtet wurden (3). Trotz der Anwendung mehrerer für die BCG-Therapie gebräuchlichen Selektionskriterien sehen sich die Urologen dem Umstand gegenüber, BCG nicht zur Verfügung zu haben.

Zusätzlich kann die BCG-Erhaltungstherapie nach einem Jahr gestoppt werden. Die Patienten im 2. und 3. Jahr der Erhaltungstherapie ohne Carcinoma-in-situ können sicher sein, dass dies in Bezug auf das Fortschreiten der Tumorerkrankung der Fall ist (4), obwohl ein leicht erhöhtes Risiko eines Rezidivs besteht.

Patienten mit CIS kann eine reduzierte Dosis von BCG im 2. und 3. Jahr angeboten werden.

Eine Option wäre es, reduzierte BCG-Dosen zu verabreichen. Oddens et al haben herausgefunden, dass eine 1/3 Dosis für 3 Jahre einer vollen Dosis für 1 Jahr zumindest statistisch nicht wesentlich nachsteht (rezidivfreies Überleben bei 62,6% mit einer Dritteldosis im Vergleich zu 58,8% mit einer vollen Dosis)(4). Dieses Vorgehen würde ein Jahr lang die Behandlung der dreifachen Anzahl an Patienten zulassen, ohne dabei das Risiko eines Schadens einzugehen, solange nur die Dritteldosisbehandlung im Anschluss auch weiter fortgesetzt werden kann. Zudem kann Interferon Alpha hinzugefügt werden, um die Zytokinantwort zu "boosten", sofern Bedenken zur immunologischen Effektivität des niedrig dosierten BCGs bestehen.

Welche Alternativen zu BCG sind möglich?

1. Wöchentliche Mitomycin C-Instillationen (40 mg/20 ml normaler Kochsalzlösung) über 6 Wochen gefolgt von einer monatlichen Erhaltungstherapie über ein Jahr sind eine Option.

2. Hochrisiko-NMIBC-Patienten mit T1 oder Cis konnte eine intravesikale Chemotherapie mit gerätegestützter Therapie und einer Thermotherapie wie z.B. Synergo® angeboten werden(5). Wenn diese Option vor Ort nicht gegeben ist, sollte der Patient in das nächstgelegene Zentrum überwiesen werden, wo die entsprechende Therapie zur Verfügung steht.
3. Gemcitabin (1 bis 2 g / 50 ml sterilem Wasser für 90 Minuten) über 6 Wochen ein Mal wöchentlich intravesikal verabreicht ist eine weitere Alternative. Gemcitabin wird oftmals der Gabe von Mitomycin C vorgezogen, da es weniger toxisch ist und bei hochgradigen Tumoren besser wirken soll. Außerdem kann der durch die Säurewirkung entstehenden Blasenirritation bei Gemcitabin mittels Einnahme von 1300 mg Natriumbikarbonat am Abend zuvor und am Morgen desselben Tages entgegengesteuert werden. Einige Studien haben diesen Induktionskurs mit monatlicher Erhaltungstherapie verfolgt, wobei das bisher zumeist für die Fälle nach BCG-Versagen vorbehalten war (6).
4. Valrubicin wurde für Karzinome in situ in den USA zugelassen. Allerdings sind die Daten zur Wirkung nicht aufschlussreich und die Behandlung verursacht außerdem beträchtliche Kosten.
5. Für jene Fälle mit höherem Risiko oder BCG-Versagen, die für eine radikale Zystektomie nicht in Frage kommen, empfehlen wir die sequentielle intravesikale Instillation von Gemcitabin (1 g/50 ml steriles Wasser), plus Mitomycin (40mg/20 ml steriles Wasser) mit einer Verweildauer von 60-90 Minuten. Im Falle einer kompletten Remission empfehlen wir eine monatliche Erhaltungstherapie. Präliminäre, publizierte Studien zeigen hohe Ansprechraten, die nach 2 Jahren noch anhielten (7).
Wir haben auch mit einer Kombination aus intravesikalem Gemcitabin und Docetaxel behandelt, was besser vertragen wird als eine Kombination aus Gemcitabin und Mitomycin. Diese Medikamentenzusammensetzung steht auch mit gut akzeptablen Salvage-Raten nach Versagen von BCG-Therapie oder anderen intravesikalen Medikamenten in Zusammenhang. Lightfoot et al berichteten über initiale Ansprechraten von 75%, wobei die Hälfte dieser Patienten ein anhaltendes Ansprechen über 2 Jahre verzeichneten (6). Das Protokoll sieht eine intravesikale Verabreichung von Gemcitabin (1 g / 50 ml sterilem Wasser) über 90 Minuten vor. Unmittelbar nach der Blasendrainage wird Docetaxel intravesikal verabreicht (37.5 mg in 50 ml steriler Kochsalzlösung). Anschließend wird der Foley-Katheter entfernt und der Patient uriniert ungefähr 2 Stunden später. Die Induktionstherapie inkludiert 6-wöchentliche Instillationen gefolgt von einer monatlichen Erhaltungstherapie über 2 Jahre hindurch. Der geringen, durch die Säurewirkung von Gemcitabin verursachten Toxizität der Blasenirritation kann durch das oben erwähnte Schema entgegengewirkt werden. Andere Nebenwirkungen können Übelkeit und (selten) Alopezie sein; diese Nebenwirkungen sind aber reversibel.
6. Die radikale Zystektomie wird für Patienten mit NMIBC und Hochrisikomerkmale (z.B.: tiefem T1, den Histologievarianten, lymphovaskulärem Einbruch, T1/high grade mit Cis in der prostatistischen Harnröhre) und /oder einem "high grade" T1-Rezidiv empfohlen, welche für einen chirurgischen Eingriff geeignet sind. Diese Vorgehensweise führt zu den besten onkologischen Ergebnissen und ist mit verlängertem Überleben bei über 90% der Patienten assoziiert (3, 6). Die AUA, EAU und SIU empfehlen die radikale Zystektomie als die bevorzugte Option für Patienten nach BCG-Versagen, wobei die nächstbesten blasenerhaltenden Therapien nur einen geringen Evidenzlevel aufweisen können.

Der derzeitige BCG-Lieferengpass spiegelt ein allgemeines Problem mit der pharmazeutischen Industrie wider, welche die Versorgung mit solchen Substanzen nur mangelhaft unterstützt. Wir müssen auf diese komplexen Herausforderungen vorbereitet sein, die in der Zukunft häufiger auftreten werden. Darüber hinaus sind weitere vergleichende Effektivitätsstudien erforderlich, die die Angemessenheit der Therapien verifizieren können.

Referenzen

- (1) Mostafid H, Khan MS, Lewis DJ. BCG immunotherapy for bladder cancer--the effects of substrain differences. *Gan C, Nat Rev Urol* 2013 Oct;10(10):580-8.
- (2) Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Böhle A, Palou Redorta J, Rouprêt M; European Association of Urology. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol.* 2013 Oct;64(4):639-53. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. Epub 2013 Jun 12.
- (3) Kamat AM, Gee JR, Dinney CP et al: The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *J Urol* 2006; 175: 881.
- (4) Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al: Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and highrisk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013; 63: 462.
- (5) Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, Colombo R. The Role of a Combined Regimen With Intravesical Chemotherapy and Hyperthermia in the Management of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2011;60:81-93
- (6) Yates DR, Brausi MA, Catto JW et al: Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; 62: 1088.
- (7) Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM et al: Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014; 32: 35.

