



Bericht Nederlandse Vereniging voor Urologie inzake tekort BCG blaas-instillaties als adjuvante behandeling voor patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker.

Utrecht, 17 oktober 2014

Werkgroep Urologische Oncologie (WOU)

Geachte leden,

Naar aanleiding van berichtgevingen van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en MSD inzake de zeer beperkte levering voor BCG Oncotice en BCG Medac heeft de Werkgroep Urologische Oncologie bijgaande handreiking opgesteld. Op het moment dat BCG niet beschikbaar is voor de behandeling van blaaskankerpatiënten, dient er een onderbouwd alternatief te kunnen worden aangeboden.

Inleiding

De indicatie voor behandeling met blaasinstillaties met BCG betreft: Patiënten met niet-spieurinvasief blaascarcinoom waarbij het risico op recidief en/of progressie hoog zijn. In de regel zijn dat de patiënten met een graad 3, T1 en/of CIS blaascarcinoom.

Indien het risico op recidief “Intermediate” is, wordt een adjuvante behandeling met chemotherapeutische blaasspoelingen geadviseerd. Deze instillaties reduceren ook in de hoog-risico categorieën de kans op recidief, maar minder in vergelijking met BCG.

Chemotherapeutische blaasinstillaties.

De chemotherapeutische middelen die als blaasinstillatie voor patiënten met niet-spieurinvasieve blaaskanker zijn geregistreerd, zijn:

- **Mitomycine-C**
- **Epirubicine**
- Doxorubicine (wordt in NL niet of nauwelijks gebruikt).

Uit gerandomiseerd fase 2 onderzoek bij patiënten met een recidief na BCG is **Gemcitabine** 2000mg in 50 tot 100 cc NaCl,9% herhaaldelijk als vergelijkbaar werkzaam als opnieuw BCG instillaties beschreven, met geringe toxiciteit. Gemcitabine heeft echter geen registratie voor intravesicale toediening en kan daarom alleen in Off-label use setting worden gebruikt. Ten overvloede: dit off-label gebruik dient met de patiënt gecommuniceerd te zijn en zowel in het medisch dossier als bij de apotheek gerapporteerd te worden.



Het inductieschema van Gemcitabine 2000mg/ 50 ml in de studie van Di Lorenzo betrof 6 weken 2x per week een instillatie, gevolgd door 3 weken een instillatie op tijdstip 3, 6 en 12 maanden¹. In een andere fase 2 studie, van Dalbagni, wordt een Gemcitabine 2000mg/ 100 ml schema gehanteerd van 2 wekelijkse instillaties gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week rust, waarna opnieuw 2 wekelijks gedurende 3 weken wordt behandeld². In derde fase 2 publicatie beschrijft Skinner een schema Gemcitabine 2000mg/ 100 ml van 1 x per week gedurende 6 weken, gevolgd door nog 10 maanden een maandelijks instillatie³.

Regimes om effectiviteit van chemotherapeutische blaasinstillaties te vergroten.

Hyperthermische chemotherapeutische blaasinstillaties met het Synergo-systeem zijn bij gerandomiseerd klinisch onderzoek effectiever gebleken in het verlagen van de kans op recidief bij intermediate-, en hoog-risico blaaskanker dan mitomycine alleen⁴. Met behulp van een gelijkstroom veld leidt Electromotive Drug Administration (EMDA) eveneens tot een verbeterde opname van het chemotherapeuticum in de blaaswand te bewerkstelligen. Deze therapie is in adjuvante setting bij hoog-risico patiënten alleen getest in een schema waarbij BCG en EMDA-mitomycine alternerend werd gegeven⁵.

Alternatief immunotherapeuticum

Voor de adjuvante behandeling van het niet-spierinvasief blaascarcinoom is immunocyanine (Immucothel) geregistreerd. Ook dit middel werkt via het immuunsysteem. Voor de eerste blaasinstillatie dient de patiënt een subcutane of intracutane pre-immunisatie met 1 mg te krijgen. Indien er binnen 4 dagen geen erytheem optreedt als teken van primaire immuunrespons dient de testdosis van 1 mg nog tweemaal binnen 2-4 dagen herhaald te worden. Alleen bij het optreden van erytheem volgen blaasinstillaties met een dosis van 20 mg per week gedurende 6 weken, vervolgens eenmaal per maand gedurende 1 jaar.

De plaats voor immunocyanine in de behandeling van hoog-risico blaascarcinoom is op basis van beschikbare studies niet eenduidig. De meest recente fase-3 studie van Lammers laat in een groep van intermediate en hoog risicopatiënten zien dat mitomycine een beter effect op kans op recidief

¹ Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010 Apr;116(8):1893-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706>

² Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006 Jun;24(18):2729-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913>

³ Skinner EC(1), Goldman B, Sakr W et al SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol*. 2013 Oct;190(4):1200-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597452>

⁴. Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as a djuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU Int*. 2011 Mar;107(6):912-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029314>

⁵. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Sep;12(9):871-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183171>



geeft⁶. Kleinere studies uit de 80-er jaren met wisselende dosis-regimes lieten een gunstiger effect zien⁷.

Gedupeerden van het gebrek aan BCG.

Er zijn verschillende patiënt categorieën, die nu geconfronteerd worden door het gebrek aan BCG:

1. Patiënten, die in een maintenance schema zitten
 - a. Die meer dan 1 jaar therapie hebben gehad
 - b. Die minder dan 1 jaar therapie hebben gehad
2. Patiënten, die in een inductieschema zitten
3. Patiënten, die recent zijn gediagnosticeerd en nog moeten starten.

Voor alle groepen geldt dat een persoonlijke risicoafweging gemaakt moet worden ten aanzien van de indicatie voor de BCG instillaties. Bij patiënten met CIS en bij vrouwen is de prognose slechter: deze en andere individuele factoren dienen te worden meegewogen.

Bij een zeer hoog risico op ziekteprogressie i.e. bij de combinatie van T1G3 en CIS dient overeenkomstig de EAU richtlijn een cystectomie te worden overwogen als alternatief voor starten met BCG.

- Patiënten die meer dan 1 jaar BCG maintenance hebben volmaakt kunnen met een beperkt extra risico op recidief staken met BCG zonder alternatief.⁸ (**optie 1**).
- Patiënten, die minder dan 1 jaar BCG maintenance hebben gehad en primair CIS hadden, hebben een verhoogd risico op recidief en progressie. Een alternatieve behandeling gericht op hoog risico heeft de voorkeur, waarbij geen inductieserie wordt gegeven. (**optie 2, 5**).
- Patiënten, die minder dan 1 jaar BCG maintenance hebben gehad maar geen CIS hadden, hebben weliswaar een verhoogd risico op recidief en progressie, maar toch een redelijke respons op chemotherapeutica. Een alternatieve behandeling vergelijkbaar met intermediate risico kan goed verdedigd worden. Een inductieserie lijkt hier wel op zijn plaats (**optie 3**).
- Patiënten, die net begonnen zijn met BCG en in het inductieschema zitten: switchen naar een regime met chemotherapie, afgewogen naar risicoprofiel, met inductieserie. (**opties 3 en 4**).
- Patiënten, die nog niet begonnen zijn met BCG: idem. (**opties 3 en 4**).
- Voor zover BCG nog beschikbaar is, kan in het maintenance schema ook gekozen worden voor *1/3 doses als er 3 bereidingen uit 1 flacon gegeven kunnen worden*. Dit geeft een iets verhoogd risico op recidief, maar heeft geen effect op kans op progressie of overleving⁶ (**optie 5**).

⁶. Lammers RJ, Witjes WP, Janzing-Pastors MH, Caris CT, Witjes JA. Intracutaneous and intravesical immunotherapy with keyhole limpet hemocyanin compared with intravesical mitomycin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: results from a prospective randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2273-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585689>

⁷ Lamm DL, Dehaven JI, Riggs DR. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer: laboratory and clinical studies. Eur Urol. 2000;37 Suppl 3:41-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10828686>

⁸. 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 high-risk 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 Mar;63(3):462-72

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>



Tabel 1. Advies ten aanzien van alternatieve behandelopties met intravesicale instillaties:

Optie	Intravesicaal regime
1	Staken van adjuvante therapie. 3 maandelijks follow up met cystoscopie en urine cytologie.
2	a. Gemcitabine 2000 mg eenmaal per maand gedurende 6 maanden. b. Mitomycine 40 mg met hyperthermie (Synergo) , locoregionale hyperthermie of met EMDA: maintenance schema.
3 (lager risico)	Mitomycine 40mg/ epirubicine 50 mg: eenmaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden.
4 (hoger risico)	a. Gemcitabine 2000 mg eenmaal per week gedurende 6 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden. b. Mitomycine 40 mg met hyperthermie (Synergo) , locoregionale hyperthermie of met EMDA: inductieschema gevolgd door maintenance schema.
5	BCG in maintenance schema met 1/3 dosis gedurende 3 jaar.

Opmerkingen:

1. De opties in dit schema betreffen een advies op basis van beschikbare literatuur en expert opinion en zijn bedoeld als hulpmiddel bij het bepalen van de mogelijkheden voor behandeling van de individuele patiënt.
2. De gekozen therapie dient per patiënt te worden vastgelegd in het medisch dossier.
3. Daarbij wordt aanbevolen om de reden voor onderbreken of niet-starten van BCG te vermelden.
4. Ook wordt aangeraden de huisarts van de patiënt van deze wijziging op de hoogte te stellen.