

Aus der Klinik für Urologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor\*in: Prof. Dr. med. Axel Stuart Merseburger

---

**Vergleich historischer vs. aktueller  
Instillationstherapien beim nicht-muskelinvasiven  
Harnblasenkarzinom – eine retrospektive Studie mit  
Fokus auf Rezidivereignisse**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- **Aus der Sektion Medizin** -

Vorgelegt von  
**Merle Sophia Matzen**  
aus Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Mario Kramer

Kobetreuer/Kobetreuerin: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ralf Czymek

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.12.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meinen Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2 Klassifikation der Harnblasenkarzinome	4
1.3 Klinische Aspekte und Diagnostik	6
1.3.1 Zystoskopie und TUR-B	7
1.3.2 Urinzytologie, Urinmarker	8
1.4 Risikostratifizierung	8
1.5 Therapie	14
1.5.1 Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)	14
1.5.2 Intravesikale Instillationstherapien	14
1.5.2.1 Intravesikale Immuntherapie	14
1.5.2.2 Intravesikale Chemotherapie	16
1.5.3 Radikale Zystektomie	18
1.5.4 Therapie nach BCG-Versagen	19
1.6 Zielsetzung	19
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Patientenkollektiv	22
2.2 Therapieablauf	25
2.3 Klinische Endpunkte	26
2.4 Statistische Analyse	26
2.5 Ethikvotum	26
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1 Patientenmerkmale	27
3.2 Cox Regression	31

3.2.1 EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose	31
3.2.2 EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose	34
3.2.3 CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose	37
3.2.4 CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose	40
3.2.5 Risikogruppe	42
3.3 Überlebenszeitanalysen	46
3.3.1 Rezidivfreies Überleben	46
3.3.2 Progressionsfreies Überleben	51
<b>4. Diskussion</b>	<b>56</b>
<b>5. Fazit</b>	<b>64</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>73</b>

# 1. Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Harnblasenkarzinom liegt auf Platz neun der häufigsten Tumorentitäten weltweit [1]. Die höchsten Inzidenzraten lassen sich hierbei in Süd- und Westeuropa, Nordamerika, sowie in vereinzelt Ländern Nordafrikas und Westasiens finden [1]. Zudem ist das Harnblasenkarzinom nicht nur einer der häufigsten Tumore, sondern auch mit einer hohen Mortalität assoziiert. Die standardisierte Mortalität (pro 100.000 Personen/Jahr) für Deutschland betrug 5,0 für Männer und 1,6 für Frauen im Jahr 2019 [2]. Die weltweite altersstandardisierte Inzidenz belief sich laut Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) im Jahre 2018 sogar auf 9,6 für die Männer und 2,4 für die Frauen, bei einer altersstandardisierten Mortalität von 3,2 (Männer) und 0,9 (Frauen) [3].

<b>Inzidenz</b>		<b>2017</b>		<b>2018</b>		<b>Prognose für 2022</b>
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<i>Neuerkrankungen</i>	4.720 (7.450)	12.520 (23.170)	4.770 (7.630)	13.500 (23.410)	5.200 (7.700)	14.600 (23.000)
<i>Rohe Neuerkrankungsrate</i>	11,3 (17,8)	30,7 (56,8)	11,4 (18,2)	33,0 (57,2)	12,3 (18,2)	35,3 (55,7)
<i>Standardisierte Neuerkrankungsrate</i>	5,6 (9,2)	18,5 (34,7)	5,5 (9,3)	19,7 (34,5)	6,0 (9,2)	20,1 (32,3)
<i>Mittleres Erkrankungsalter</i>	76 (75)	75 (74)	75 (75)	75 (74)		
<b>Mortalität</b>		<b>2017</b>		<b>2018</b>		<b>2019</b>
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<i>Sterbefälle</i>	1.858	3.848	1.840	3.862	1.814	3.824
<i>Rohe Sterberate</i>	4,4	9,4	4,4	9,4	4,3	9,3
<i>Standardisierte Sterberate</i>	1,8	5,2	1,7	5,1	1,6	5,0

<i>Mittleres Sterbealter</i>	81	80	82	80	82	80
<b><i>Prävalenz und Überlebensraten</i></b>		<b>5 Jahre</b>		<b>10 Jahre</b>		<b>25 Jahre</b>
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<i>Prävalenz</i>	11.900	38.400	19.100	60.200	30.500	93.200
<i>Absolute Überlebensrate (2017 – 2018)</i>	40 (35 – 47)	47 (44 – 51)	27 (23 – 34)	31 (29 – 32)		
<i>Relative Überlebensrate (2017 – 2018)</i>	48 (43 – 58)	59 (56 – 64)	42 (36 – 55)	51 (50 – 54)		

*Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C67 [2]*

Laut Studien des Robert-Koch Institutes (RKI) erkranken in Deutschland jährlich ca. 30.000 Menschen neu an einem Harnblasenkarzinom [2]. Das Harnblasenkarzinom ist damit der zweithäufigste Tumor in der Urologie. Schätzungen der European Association of Urology (EAU) zufolge machen die nicht-muskelinvasiven Tumorstadien (NMIBC) mit Wachstumsbeschränkung auf die Mucosa (Stage Ta, Carcinoma in situ (CIS)) oder Submucosa (Stage T1) der Harnblasenwand ca. 75% der primär diagnostizierten Harnblasenkarzinome aus [4].

Insbesondere bei dem an einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom erkrankten Patientenkollektiv besteht ein erhöhtes Risiko für das Fortschreiten des Tumorwachstums (Progression) und ein Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv), da in vielen Fällen ein höheres Langzeitüberleben und ein niedrigeres Risiko Krebs-spezifischer Mortalität besteht [5,6]. Diese Tumore besitzen daher eine hohe klinische Relevanz. Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 75 Jahren lässt sich in Hinblick auf den demographischen Wandel der deutschen Gesellschaft eine in absehbarer Zeit zunehmende Anzahl von Neuerkrankungen und damit einhergehend eine steigende Relevanz der Erkrankung annehmen [4].

Wichtig zu beachten ist, dass für die RKI-Statistik der Neuerkrankungen lediglich Diagnosen nach ICD-Code C67 berücksichtigt wurden, d.h. pTa Tumore und das Carcinoma in situ mit dem ICD-Code D09 finden hier keine Berücksichtigung. Unter

Hinzuziehung ihrer ICD-Codes ist beinahe eine Verdopplung der Prävalenz und Neuerkrankungsrate zu verzeichnen [5].

Bei Männern beträgt das Lebenszeitrisko, an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken 2,4 %. Ihr Sterberisiko liegt bei 0,9%. Bei der weiblichen Vergleichsgruppe liegt das Erkrankungsrisiko bei 0,8% und das Sterberisiko bei 0,4% [5]. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich durch einen geringeren Nikotinabusus, sowie eine geringere berufliche Exposition gegenüber Harnblasenkarzinom-auslösenden Noxen der weiblichen Bevölkerung zu erklären. Histologisch liegen in über 94% der Fälle Urothelkarzinome vor, andere Formen wie Adeno-, Plattenepithelkarzinome oder Papillome sind sehr selten [7].

Harnblasenkarzinome sind ein komplexes Krankheitsbild, zu dessen Entstehung sowohl genetische Einflüsse, als auch Umweltfaktoren maßgeblich beitragen [8].

Nikotinabusus gilt als wichtigster gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms. Die vorliegenden Daten beziehen sich hierbei sowohl auf das aktive, als auch das passive Rauchen [9]. Rauchen ist mit rund 50% der Neuerkrankungen assoziiert. Sowohl die aromatischen Amine als auch die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, welche im Tabakrauch enthalten sind, sind maßgeblich für das kanzerogene Potential verantwortlich [8,10].

Darüber hinaus erhöht auch die berufliche Exposition zu oben genannten chemischen Verbindungen das Erkrankungsrisiko. Mit ca. 10% der europaweiten Fälle ist die berufliche Exposition damit der zweitgrößte Risikofaktor [4]. Eine vermehrte Exposition betrifft vornehmlich Arbeitnehmer in Industrieanlagen, die Farbe, Färbemittel, Petroleum und Metall verarbeiten [8]. Mittlerweile sind die bekannten risikoe erhöhenden Stoffe weitestgehend aus dem Berufsalltag verschwunden und in höher entwickelten Industriestaaten haben die Arbeitnehmer kein höheres Erkrankungsrisiko mehr im Vergleich zur Normalbevölkerung [8,11,12]. Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Exposition und Karzinomentstehung, werden berufsbedingte Harnblasenkarzinome jedoch weiterhin registriert [5].

Zusätzlich spielen auch genetische Faktoren eine gewisse Rolle bei der Entstehung von Harnblasenkarzinomen [13]. So haben Verwandte ersten Grades im Vergleich zur Normalbevölkerung ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko an einem

Harnblasenkarzinom zu erkranken [13,14]. Ob eine familiäre Prädisposition auch mit einer schlechteren Prognose der Erkrankung einhergeht, ist bisher jedoch unklar [14]. Es wurden bereits 15 genetische Regionen identifiziert, die die Krankheitsanfälligkeit für ein Harnblasenkarzinom nachweislich modifizieren [15]. Es handelt sich hierbei unter anderem um genetische Polymorphismen, die zum Teil in den Metabolismus der o.g. toxischen chemischen Verbindungen involviert sind. So erhöht eine niedrige Aktivität der N-Acetyltransferasen 1 und 2 (NAT1 und 2), die für die Inaktivierung von toxischen Nitrosaminen verantwortlich sind, die individuelle Anfälligkeit für Harnblasenkarzinome [16]. Auch hereditäre Syndrome, wie zum Beispiel das hereditäre nicht-Polyposis-assoziierte kolorektale Karzinom (HNPCC), erhöhen durch Mutationen von DNA-Mismatch-Reparaturgenen ebenfalls das Risiko für Harnblasenkarzinome [17,18].

Auch einige Arzneistoffe und Substanzen sind anerkannte Risikofaktoren für Harnblasenkarzinome. Hierzu gehören Cyclophosphamid, Pioglitazon und Aristocholchiasäure [19–21]. Fairchild et al. beobachteten eine neunfach erhöhte Harnblasenkarzinominzidenz bei 19.082 Tumorpatienten mit gegenüber ohne Cyclophosphamidtherapie [19]. Eine weitere Studie von Travis et al. an 6.171 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom belegt zudem eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung: bei einer Cyclophosphamid Gesamtdosis von weniger als 20g ist mit einem 2,4-fach erhöhten Risiko für ein Harnblasenkarzinom zu rechnen, bei einer Dosis von mehr als 50g erhöht sich dieses auf 14,5 [22].

## **1.2 Klassifikation der Harnblasenkarzinome**

Man unterscheidet nicht-muskelinvasive (NMIBC) von muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (MIBC). Hierfür wird die TNM-Klassifikation (Tumor (T) Nodes (N) Metastasen (M)) genutzt (Tabelle 1) [4,23]. Anhand des Differenzierungsgrades des Gewebes erfolgt zudem auf Basis der von der WHO im Jahr 2004 veröffentlichten histologischen Klassifikation die Einteilung in papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig malignem Potential (PUNLMP), low grade und high grade Tumore [4,24,25].

Zum Verständnis dieser Einteilung ist es hilfreich, sich den Aufbau der Harnblasenwand vor Augen zu führen. Diese ist von innen nach außen wie folgt aufgebaut:

- Übergangsepithel (Urothel/ Mucosa)
- Lamina propria (Submucosa)
- Tunica muscularis (M. detrusor vesicae) [26]

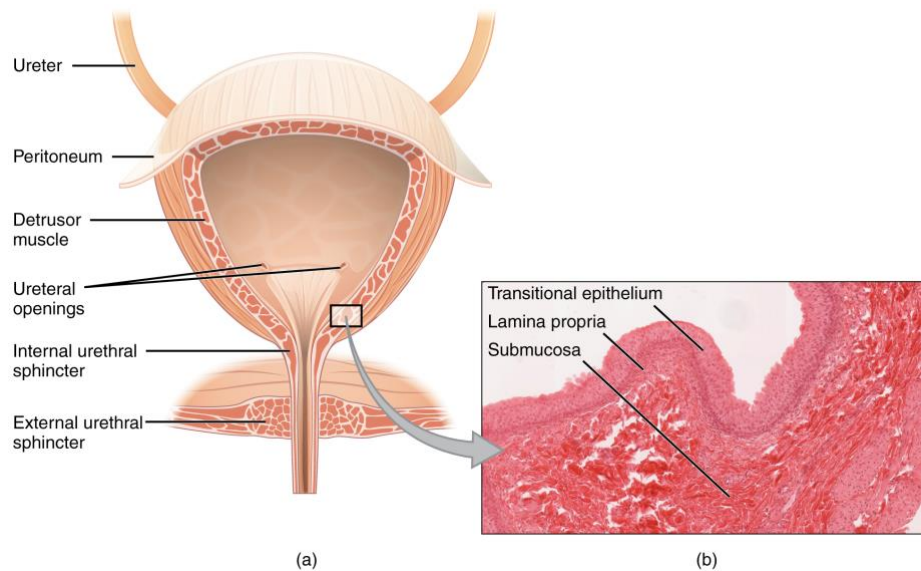


Abbildung 1: Aufbau der Harnblasenwand - makroskopisch und mikroskopisch

Bild: „Anterior cross section of the bladder“, Lizenz: CC BY 4.0 [26]

Die Abgrenzung von NMIBC zu MIBC erfolgt über die Infiltrationstiefe der Wandschichten. Zur Gruppe der NMIBC gehören alle Tumore, deren Wachstum auf die Mukosa (Ta) oder Submukosa (T1) beschränkt ist. Ist auf pathologischer Ebene ein Vordringen des Tumors bis in die Tunica muscularis nachzuweisen, handelt es sich um ein MIBC [4,27].

<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<i>T<sub>x</sub></i>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<i>T<sub>0</sub></i>	Kein Primärtumor gefunden
<i>T<sub>a</sub></i>	Nicht-invasives papilläres Karzinom
<i>T<sub>is</sub></i>	Carcinoma-in-situ („flat tumor“) mit intakter Basalmembran
<i>T<sub>1</sub></i>	Infiltration des subepithelialen Bindegewebes
<i>T<sub>2</sub></i>	Infiltration der Harnblasenmuskulatur
<i>T<sub>2a</sub></i>	Infiltration der inneren Hälfte der Tunica muscularis
<i>T<sub>2b</sub></i>	Infiltration der äußeren Hälfte der Tunica muscularis
<i>T<sub>3</sub></i>	Infiltration des perivesikalen Fettgewebes
<i>T<sub>3a</sub></i>	Mikroskopische Infiltration

<i>T3b</i>	Makroskopische Infiltration
<i>T4</i>	Infiltration von Nachbarorganen
<i>T4a</i>	Prostata, Uterus, Vagina
<i>T4b</i>	Andere Organe, Becken- oder Bauchwand
<i>N</i>	<b>Lymphknoten</b>
<i>Nx</i>	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<i>N0</i>	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<i>N1</i>	Solitäre Lymphknotenmetastasen: hypogastrische, obturatorische, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten
<i>N2</i>	Multiple Lymphknotenmetastasen: hypogastrische, obturatorische, externe iliakale oder präsakrale Lymphknoten
<i>N3</i>	Lymphknotenmetastasen entlang der Aa. Iliacae communes
<i>M</i>	<b>Fernmetastasen</b>
<i>Mx</i>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<i>M0</i>	Keine Fernmetastasen
<i>M1</i>	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM Klassifikation von Harnblasentumoren, übersetzt aus [23]

Eine Sonderform der NMIBC stellt das Carcinoma in situ (CIS) dar. Hierbei handelt es sich um eine auf die Mucosa der Harnblase beschränkte, flach wachsende high grade Läsion. Es kann bei zystoskopischen Untersuchungen schnell übersehen oder als inflammatorische Läsion fehlinterpretiert werden. Oftmals handelt es sich um ein multifokales Geschehen, das sowohl in der Blase, als auch im oberen Harntrakt oder in der Harnröhre auftreten kann [4,28].

### 1.3 Klinische Aspekte und Diagnostik

Die Erkrankung an einem Harnblasenkarzinom hat gravierende Einflüsse auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Im Frühstadium fällt das Harnblasenkarzinom häufig durch eine schmerzlose Makrohämaturie auf. Je nach Studie variiert der Anteil der betroffenen Patienten, die sich mit diesem Symptom vorstellen, zwischen 68 – 97,5 % [29]. Eine sichtbare Makrohämaturie zum Zeitpunkt der Diagnose ist verglichen mit der Mikrohämaturie eher mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium assoziiert [30].

Zusätzlich können bei bis zu 30% auch irritative Symptome auftreten, wie Harndrang, Pollakisurie oder Dysurie. Auch rezidivierende Infekte des Harntraktes sind beschrieben. Eine in Großbritannien durchgeführte matched-pair Analyse konnte drei der Symptome (Makrohämaturie, Dysurie und Harnwegsinfektionen) als wichtigste unabhängige klinische Marker für das Vorhandensein eines Harnblasenkarzinoms identifizieren [31]. Im Spätstadium leiden die Betroffenen oftmals unter Harnstau, Flankenschmerzen, Knochenschmerzen im Rahmen einer ossären Metastasierung, Gewichtsverlust oder Nachtschweiß [32].

### **1.3.1 Zystoskopie und TUR-B**

Bei Verdacht auf eine Raumforderung der Harnblase, sollte bei jedem Patienten eine Zystoskopie durchgeführt werden [27]. Die Zystoskopie ermöglicht nicht nur die Erhärtung der Diagnose einer Raumforderung der Blase, sie bildet zudem die Schnittstelle zwischen Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms. Erhärtet sich in der Zystoskopie der Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom, kann im nächsten Schritt eine transurethrale Resektion der Blase (TUR-B) geplant werden. Bei dieser Prozedur gilt es, möglichst alle papillär wachsenden Tumore der Harnblase komplett zu entfernen. Um die Gradeinteilung und ein Staging des Tumors zu ermöglichen, ist eine Resektion bis in die Muscularis (Detrusor) der Harnblase von Nöten. Dies erlaubt eine genaue pathologische Aussage über die Wachstumstiefe des Tumors [33–35]. Darüber hinaus bestimmt die Resektionstiefe der ersten TUR-B maßgeblich das Outcome der betroffenen Patienten. Fehlt im Präparat die Detrusormuskulatur, so ist dies mit einem höheren Risiko für einen Residualtumor oder ein Tumorrezidiv und daher mit einer schlechteren Prognose assoziiert [36].

Patienten mit singulären, nicht-muskelinvasiven und gut differenzierten (Ta low grade) Harnblasenkarzinomen sind nach einer erfolgreichen TUR-B mit kompletter Tumorentfernung ausreichend therapiert. Zur Nachsorge genügt die regelmäßige Zystoskopie. Bei einigen Tumoren ist eine TUR-Nachresektion nötig (s. Kapitel 1.5.1).

Da einige Läsionen, insbesondere T1 high grade Tumore oder CIS, unter Weißlichtbedingungen nur schlecht identifiziert werden können, wurden weitere Verfahren zur Detektion dieser malignen Veränderungen entwickelt. Hierzu gehören

unter anderem die Photodynamische Diagnostik (PDD) und das Narrow Band Imaging (NBI) [37].

### **1.3.2 Urinzytologie, Urinmarker**

Die mikroskopische Untersuchung von abgeschilferten Zellen im Urin eignet sich gut, um mäßig bis schlecht differenzierte (high grade) Tumore zu detektieren. Die Urinzytologie weist hier eine Sensitivität von 84% auf [38,39]. Bei der Entdeckung von gut differenzierten (low grade) Tumoren beträgt die Sensitivität lediglich 16%, da diese Tumore seltener Zellen abschilfern. Die Urinzytologie bietet in diesem Fall folglich keine verlässliche Aussagekraft. Zusätzlich ist die Abgrenzung zu entzündlichen Prozessen erschwert [38]. Die Auswertung der Untersuchung ist fehleranfällig und Studien haben gezeigt, dass oftmals eine Untersucherabhängigkeit besteht [39,40]. Störfaktoren sind z.B. eine niedrige Zellzahl, Infektionen der Urogenitaltraktes oder stattgehabte intravesikale Instillationen [39]. Eine positive Urinzytologie ist ein Hinweis auf ein Urothelkarzinom des oberen und/oder unteren Harntraktes, eine negative Zytologie schließt dessen Anwesenheit allerdings nicht automatisch aus [4].

Als Konsequenz auf die niedrige Sensitivität der Urinzytologie wurden zahlreiche weitere Urinmarker etabliert, um die Diagnostik des Urothelkarzinoms, gerade im Bereich der gut differenzierten Tumore, zu verbessern. Bisher wurden wenige dieser Marker in den klinischen Alltag integriert. Laut Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zum Einsatz in der Diagnostik oder Nachsorge des Urothelkarzinoms kann bei Patienten mit einem low-risk nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom die Zystoskopie teilweise durch validierte zellbasierte Urindiagnostik ersetzt werden. Bei dieser Empfehlung handelt es sich um einen Expertenkonsens [27,41].

## **1.4 Risikostratifizierung**

Durch die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) wurde ein Punktesystem zur Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung von NMIBC entwickelt. Dieser EORTC-Score ermöglicht eine Prognose der Progressions- und Rezidivrate bei Patienten mit NMIBC. Als Basis wurden die Daten von 2.596 Patienten mit TaT1 Tumoren ausgewertet. Von diesem Patientenkollektiv erhielten 78% eine intravesikale Behandlung, der Großteil in Form einer

Chemotherapie (im Gegensatz zur Immuntherapie, Details siehe Kapitel 1.5.2). Auf eine Re-TUR-B im Sinne einer Nachresektion oder eine Erhaltungstherapie mit Bacille Calmette-Guérin (BCG) wurde jedoch verzichtet [42].

Das Punktesystem basiert auf folgenden sechs klinisch und pathologisch relevanten Faktoren (siehe auch Tabelle 3):

1. Tumoranzahl
2. TumorgroÙe
3. Vorangegangene Harnblasenkarzinome
4. Staging
5. Gleichzeitiges Carcinoma in situ
6. Grading

<b>Faktor</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Progress</b>
<b>Tumoranzahl</b>		
<i>Singulär</i>	0	0
<i>2-7</i>	3	3
<i>≥8</i>	6	6
<b>Tumor Durchmesser</b>		
<i>&lt;3 cm</i>	0	0
<i>≥3 cm</i>	3	3
<b>Vorangegangene Tumore</b>		
<i>Erstdiagnose</i>	0	0
<i>≤1 Rezidiv/Jahr</i>	2	2
<i>&gt;1 Rezidiv/Jahr</i>	4	2
<b>Staging</b>		
<i>Ta</i>	0	0
<i>T1</i>	1	4
<b>CIS</b>		
<i>Nein</i>	0	0
<i>Ja</i>	1	6

<b>Grading</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Gesamtpunktzahl</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

Tabelle 3: Faktoren zur Berechnung des Progressions- und Rückfallrisikos anhand des EORTC Scores, übersetzt aus [42]

Aus dem hierbei entstehenden Punktescore lässt sich das Rezidiv- und Progressionsrisiko innerhalb eines Jahres bzw. innerhalb von fünf Jahren berechnen.

<b>Rezidiv-Score</b>	<b>Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr</b>		<b>Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren</b>	
	%	(95% CI)	%	95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in Abhängigkeit vom EORTC Gesamtscore, übersetzt aus [42]

<b>Progressions-Score</b>	<b>Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr</b>		<b>Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren</b>	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0-1	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit einer Progression in Abhängigkeit vom EORTC Gesamtscore, übersetzt aus [42]

Ein weiteres Modell zur Ableitung der Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeiten beim NMIBC wurde von der CUETO (Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico) entwickelt. Es basiert auf der Analyse der Daten von 1.062 Patienten, die in insgesamt vier CUETO-Studien unterschiedliche intravesikale BCG-Therapien erhielten. Auf eine postoperative Frühinstillation oder eine Nachresektion im Sinne einer Re-TUR-B wurde auch hier verzichtet [43,44].

Folgende sieben klinisch und pathologisch relevante Faktoren fließen in den CUETO-Score ein:

1. Geschlecht
2. Alter
3. Vorangegangene Harnblasenkarzinome
4. Tumoranzahl
5. Staging
6. Gleichzeitiges CIS
7. Grading

<b>Faktor</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Progress</b>
<b>Geschlecht</b>		
<i>Männlich</i>	0	0
<i>Weiblich</i>	3	0
<b>Alter</b>		
<i>&lt; 60 Jahre</i>	0	0
<i>60 – 70 Jahre</i>	1	0
<i>&gt; 70 Jahre</i>	2	2
<b>Vorangegangene Tumore</b>		
<i>Nein</i>	0	0
<i>Ja</i>	4	2
<b>Tumoranzahl</b>		
<i>&lt; 3</i>	0	0
<i>≥ 3</i>	2	1
<b>Staging</b>		
<i>Ta</i>	0	0
<i>T1</i>	0	2

<b>Cis</b>		
Nein	0	0
Ja	2	1
<b>Grading</b>		
G1	0	0
G2	1	2
G3	3	6
<b>Gesamtpunktzahl</b>	<b>0-16</b>	<b>0-14</b>

Tabelle 6: Faktoren zur Berechnung der Progressions- und Rückfallrate anhand des CUETO Scores, übersetzt aus [44]

Aus dem hierbei entstehenden Punktescore lässt sich das Rezidiv- und Progressionsrisiko innerhalb eines, zwei und fünf Jahren berechnen.

<b>Rezidiv-Score</b>	<b>Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr</b>	<b>Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 2 Jahren</b>	<b>Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren</b>
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
0-4	8,24 (5,91-10,57)	12,60 (9,76-15,44)	20,90 (17,33-24,63)
5-6	12,07 (7,95-16,19)	22,28 (16,93-27,63)	35,57 (29,18-41,96)
7-9	25,36 (19,56-31,16)	39,61 (32,93-46,29)	47,65 (40,55-54,75)
10-16	41,79 (28,05-55,53)	52,55 (38,48-66,62)	67,61 (53,67-81,55)

Tabelle 7: Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in Abhängigkeit vom CUETO Gesamtscore, übersetzt aus [44]

<b>Progressions-Score</b>	<b>Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr</b>	<b>Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 2 Jahren</b>	<b>Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren</b>
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
0-4	1,17 (0,15-2,19)	2,16 (0,77-3,55)	3,76 (1,90-5,62)
5-6	3,00 (0,82-5,18)	4,97 (2,34-7,60)	11,69 (7,57-15,81)
7-9	5,55 (2,73-8,37)	11,95 (7,93-15,97)	21,26 (15,85-26,67)
10-14	13,97 (6,64-21,30)	24,81 (15,60-34,02)	33,57 (23,06-44,08)

Tabelle 8: Wahrscheinlichkeit einer Progression in Abhängigkeit vom CUETO Gesamtscore, übersetzt aus [44]

Aus den oben genannten Daten und in Adaption an die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien entwickelte die deutsche S3-Leitlinie eine modifizierte Einteilung der Risikogruppen des NMIBC [27].

<b>Risikogruppe</b>	<b>Tumorstadien</b>
<i>Low-risk NMIBC</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solitär pTa G1 &lt;3cm</li> <li>- Solitär pTa G2 (low grade) &lt;3 cm</li> <li>- PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)</li> </ul>
<i>Intermediate-risk NMIBC</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solitär pTa G1 ≥3cm</li> <li>- Multifokal pTa G1</li> <li>- Solitär pTa G2 (low grade) &gt;3 cm</li> <li>- Multifokal pTa G2 (low grade)</li> <li>- pTa G2 (high grade)</li> <li>- Jeder pTa G2 (wenn kein genaues Grading bekannt ist)</li> <li>- Jedes Karzinom der low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert</li> </ul>
<i>High-risk NMIBC</i>	<p>Alle Karzinome mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle T1 Tumore</li> <li>- Alle G3 (high grade) Tumore</li> <li>- CIS</li> <li>- Multiple rezidivierende und große Tumore (≥3 cm) Ta G1/2</li> <li>- Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms, mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und/oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante</li> </ul>

Tabelle 9: Übersicht über die konsensbasierte Definition der Risikogruppen des NMIBC, aus [27]

## **1.5 Therapie**

### **1.5.1 Transurethrale Resektion der Harnblase (TUR-B)**

Bei jedem Primärtumor besteht die Indikation zur Durchführung einer TUR-B. Sie dient zum einen als diagnostische Maßnahme (Ermittlung des lokalen Tumorstadiums und Gratings) und zum anderen als therapeutische Maßnahme. Die TUR-B kann bei unilokulären, gut differenzieren (low grade) NMIBC als kurative Maßnahme angesehen werden. Bei multilokulären, high grade Tumoren, bei pT1 Tumoren, wenn in den Proben der initialen TUR-B kein Detrusor nachweisbar war oder bei inkompletter TUR-B sollte innerhalb von 6 Wochen eine Nachresektion erfolgen [27,45,46].

### **1.5.2 Intravesikale Instillationstherapien**

Bei NMIBC kann durch eine intravesikale Instillationstherapie die Rezidivhäufigkeit und die Progressionsrate gesenkt werden [47–49]. Es wird hierbei eine Flüssigkeit für einen Zeitraum von idealerweise zwei Stunden per Einmalkatheter in die Blase instilliert. Je nach Risikoprofil des Tumors wählt man zwischen einer Chemo- oder Immuntherapie [50,51].

#### **1.5.2.1 Intravesikale Immuntherapie**

Die Immuntherapie basiert auf der wissenschaftlichen Annahme, dass das Immunsystem nicht nur gegen körperfremde Krankheitserreger aktiv wirkt, sondern auch gegen körpereigene entartete Zellen.

Diese Annahme lässt sich unter anderem dadurch stützen, dass Patienten mit einem eingeschränkten Immunsystem auch ein höheres Risiko aufweisen, an einem malignen Tumor zu erkranken. Patienten, die ein solides Spendeorgan und in diesem Zusammenhang Immunsuppressiva erhalten, haben statistisch gesehen eine dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, als geschlechts- und altersidentische Vergleichsgruppen [52]. Eine immunsuppressive Therapie mit einer Dauer von 10 Jahren erhöht die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken auf 20% [53].

In beiden oben genannten Patientengruppen ließen sich hohe Ähnlichkeiten in Bezug auf das Krebsrisiko feststellen, wobei die Hauptursache für die erhöhte Krebsrate in der Schwächung des Immunsystems liegt [54]. Unser Immunsystem ist also prinzipiell in der Lage, entartete Zellen zu erkennen und erfolgreich gegen diese vorzugehen. Zwar bietet es keinen vollständigen Schutz, erkennbar an der Tatsache, dass auch Personen mit einem intakten Immunsystem an Krebs erkranken können, doch die Nutzung vorhandener immunbiologischer Mechanismen sind der Ansatzpunkt für eine Reihe von immunonkologischen Therapien.

Dieses Prinzip wurde sich auch bei der Instillationstherapie des NMIBC zu Nutzen gemacht. Die intravesikale Immuntherapie erfolgt mittels Bacille-Calmette-Guérin (BCG). Hierbei wird ein abgeschwächter Stamm des Mykobakterium bovis intravesikal (d.h. in die Blase) instilliert und es kommt zu einer lokalen Entzündungsreaktion. Die anschließende Immunreaktion hat einen antikanzerogenen Effekt. Zahlreiche Studien belegen eine hohe Effektivität von BCG in Bezug auf die Senkung des Rezidivrisikos. Die intravesikale Chemotherapie bzw. die alleinige TUR-B zeigt sich in diesen Studien unterlegen [47–49,55–57]. Man unterscheidet die Induktionstherapie über einen Zeitraum von 6 Wochen von der Erhaltungstherapie, welche sich über einen Zeitraum zwischen 1 bis 3 Jahre erstrecken kann. Während der Induktion erhält der Patient 6 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen. Es folgen zur Erhaltung jeweils 3 wöchentliche Instillationen in den Monaten 3, 6 und 12. Bei Hochrisikotumoren zudem in den Monaten 18, 24, 30 und 36 [27].

Die Auswertung der Daten von 2.820 Patienten im Rahmen einer großen Metaanalyse konnte zeigen, dass eine BCG-Erhaltungstherapie das Rezidivrisiko im Vergleich zur Chemotherapieinstillation um 32% senkt. Zeitgleich lag das Risiko in der Vergleichsgruppe, die lediglich eine BCG-Induktionstherapie erhalten hat, um 28% höher [55]. In einer Studie von Oddens et al. wurden die Daten von 1.355 Patienten erfasst. Hieraus ging die Empfehlung hervor, bei NMIBC mit einem mittleren Risikoprofil, eine einjährige Erhaltungstherapie mit BCG durchzuführen. Bei Patienten mit Hochrisikotumoren sollte die Erhaltungstherapie auf 3 Jahre verlängert werden, da hierdurch das Rezidivrisiko effektiver gesenkt werden kann [58].

Über den Einfluss der Behandlung auf die Progressionsrate der Erkrankung gibt es kontroverse Diskussionen. In mehreren Studien konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder eine Reduktion der Progressionsrate belegt werden [49,57]. Laut einer Metaanalyse von Sylvester et al. betrug diese Risikoreduktion bis zu 27% [49]. Eine weitere Metaanalyse von Malmström et al. widerlegt jedoch diese Überlegenheit von BCG in Bezug auf die Progressionsrate. Sie konnten keinen statistisch signifikanten Vorteil einer BCG-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapieinstillation feststellen, bezogen auf Tumorprogression, Gesamtüberleben und Todesursache [55].

#### **1.5.2.2 Intravesikale Chemotherapie**

Zur intravesikalen Chemotherapie können unter anderem die Substanzen Mitomycin C (MMC), Epirubicin, Doxorubicin oder Gemcitabin genutzt werden [4,59]. Für diese Chemotherapeutika konnte eine Reduktion des Rezidivrisikos nachgewiesen werden [60,61]. Die Instillation erfolgt als einmalige Gabe direkt nach der transurethralen Resektion (im Sinne einer Frühinstillation) oder als adjuvante Therapie über mehrere Monate. Bei low-risk Tumoren ist die Frühinstillation als Therapie ausreichend. Patienten mit einem primären, unifokalen bzw. low-risk Harnblasenkarzinom profitieren am meisten von dieser Frühinstillation [62,63].

Gemcitabin ist ein Zytostatikum. Es handelt sich um ein der Gruppe der Pyrimidinanaloga zugehöriges Antimetabolit. Es ist ein chemisches Analogon des Nukleosids Cytidin. Auf dieser Grundlage beruht auch sein Wirkmechanismus: Anstatt des menschlichen Nukleosids Cytidin wird seine Wirkform Gemcitabintriphosphat in die DNA eingebaut. Es kommt zur Unterbrechung der DNA-Synthese und zum Zelltod [64].

Bei MMC handelt es sich um ein Antibiotikum, welches initial aus *Streptomyces caespitosus* isoliert wurde. Heute wird es jedoch lediglich als Zytostatikum eingesetzt. MMC wirkt nach einer enzymatischen Aktivierung hemmend auf die DNA-Synthese, indem es zwischen zwei Strängen der DNA interkaliert. Als Resultat werden die Stränge kovalent miteinander verbunden, sodass eine Replikation oder Transkription der entsprechenden DNA nicht mehr möglich ist. Es kommt zum Zelltod [65].

Epirubicin und Doxorubicin gehören zur Gruppe der Anthrazykline. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Antibiotika, welche aus Bakterien der Gattung *Streptomyces* isoliert und als Zytostatika eingesetzt werden. Die antineoplastische Wirkung von Anthrazyklinen wird über mehrere zytotoxische Mechanismen vermittelt. Hierzu gehört unter anderem die Interkalation des Anthrazyklins in die DNA, was zu einer Hemmung der Nukleinsäuresynthese führt. Zudem hemmen Anthrazykline das Enzym Topoisomerase II, was Einzel- und Doppelstrangbrüche in der DNA-Doppelhelix zur Folge hat. Zusätzlich wirken Anthrazykline über die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies [66].

Bei intermediate-risk oder multilokulären Tumoren, ist die Effektivität der einzelnen Behandlung jedoch begrenzt. Bei diesen Tumoren kann eine Kombination der Frühinstillation mit einer Erhaltungstherapie mittels intravesikalem Chemotherapeutikum über den Zeitraum von einem Jahr zum Einsatz kommen. Bereits historische Arbeiten konnten zeigen, dass die Erhaltungstherapie mit Chemotherapie-Instillationen das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit intermediate-risk Tumoren verlängern kann [63]. Eine große Metaanalyse mit der Auswertung der Daten von 1.609 Patienten konnte nach einem Jahr eine Reduktion des Rezidivrisikos um 38% bei Patienten zeigen, die eine Erhaltungstherapie mit intravesikalen Chemotherapie-Instillationen erhalten haben, im Vergleich zur alleinigen TUR-B [67]. Die Gesamtdauer der Therapie und Frequenz der Instillationen wird aktuell kontrovers diskutiert, ab einem Therapiezeitraum von mehr als einem Jahr scheint es jedoch keinen zusätzlichen Effekt zu geben [63,68]. Die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) empfiehlt die Durchführung einer adjuvanten Instillationstherapie mit einem Chemotherapeutikum über ein Jahr bei Patienten mit einem Harnblasenkarzinom im intermediate-risk Stadium nach EORTC [4,27].

Die postoperative Einmalgabe reduziert im Urin zirkulierende Tumorzellen und wirkt ablativ auf hinterbliebene Tumorzellen an der Resektionsstelle bzw. kleine übersehene Tumore [4,69–72]. Eine Studie von Okamura et al. untersuchte den Einfluss der Frühinstillation von Doxorubicin auf die Rezidivrate. Nach der Instillation konnte über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine Verminderung der Rezidivrate um 26,2 % nachgewiesen werden (von 47,4 % auf 21,2 %) [60]. Auch die

anderen Chemotherapeutika konnten in Studien ihre Wirksamkeit beweisen. Die einmalige intravesikale Instillation von MMC oder Epirubicin reduziert die Wahrscheinlichkeit des Rezidives eines NMIBC um 14 % (von 59% auf 45%). Die Progressionsrate bleibt unbeeinflusst, aber das allgemeine Mortalitätsrisiko sinkt ebenfalls um 0,8%. Diese Ergebnisse lassen sich jedoch auf Patienten mit einem Rezidiv-Score  $\geq 5$  gemäß der EORTC-Risikostratifizierung nicht anwenden, da es sich bei den Tumoren dieser Patienten nicht mehr um low-risk Tumore handelt [61]. Die Frühinstillation von Gemcitabin konnte in einer Studie mit 406 Patienten eine Verminderung der Rezidivrate um 12% erzielen [59].

### **1.5.3 Radikale Zystektomie**

Bei den muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen (ab TNM Klassifikation pT2) ist die radikale Zystektomie die bevorzugte Therapie. Beim Mann beinhaltet dies neben der Zystektomie auch die Entfernung der Prostata und Samenblasen. Bei der Frau werden zudem Teile der Vaginalvorderwand, der Uterus und in einigen Fällen auch die Adnexen entnommen [73,74].

Folgend sind die Indikationen für die Durchführung einer radikale Zystektomie aufgelistet [4,75]:

- MIBC
- Rezidivierende high-risk NMIBC
- BCG - Versager („nonresponder“, BCG-refraktäre Tumore, persistierende high grade Urothelkarzinome nach erfolgter BCG-Therapie)
- Endoskopisch nicht sanierbare Tumorbefunde
- Palliative Indikation (Fistelbildung, rezidivierende (schmerzhafte) Makrohämaturie, dysurische Beschwerden, obstruktive Beschwerden)

Insbesondere bei high grade Harnblasenkarzinomen, die nicht auf eine BCG-Instillationstherapie ansprechen, wird eine frühzeitige radikale Zystektomie empfohlen. Studien haben gezeigt, dass ein Versäumen der rechtzeitigen Operation eine Verkürzung des krankheitsfreien Überlebens zur Folge hat [75,76].

### **1.5.4 Therapie nach BCG-Versagen**

Als ein Versagen der BCG-Instillationstherapie wird das Auftreten eines high grade NMIBC während oder nach der Therapie definiert [4]. In diesem Fall ist die Therapie mit BCG einzustellen, da eine Fortführung der Instillationen eine Steigerung des Progressionsrisikos zur Folge hat [77,78].

Gemäß der oben aufgeführten Indikationen ist die Therapie der Wahl bei BCG-Versagen die radikale Zystektomie [4,75]. Es gibt zur Zeit jedoch Untersuchungen zu alternativen Therapieformen, wie z.B. zur zytotoxischen intravesikalen Therapie [79], kombinierten Thermo- und Chemotherapie [80,81], intravesikalen Immunotherapie mit Mycobakterium-Phlei-Zellwand-Nukleinsäure-Komplex (MCNA) [82], systemischen Immunotherapie mit Pembrolizumab [83] oder Gentherapie mittels intravesikal verabreichten Adenoviren [84,85].

Die potentielle BCG-Toxizität spielt in dieser Hinsicht ebenfalls eine große Rolle. Die Toxizität und Nebenwirkungen sind ein großes Problem bei der erfolgreichen Durchführung der Instillationen. Im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie ist die BCG-Behandlung mit mehr Nebenwirkungen assoziiert. Zu diesen Nebenwirkungen zählen unter anderem Zystitis, Hämaturie, Prostatitis, Epididymitis, Fieber bis hin zur BCG-Sepsis und allergische Reaktionen [4]. Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führen, treten vornehmlich innerhalb von 12 Monaten nach der Erstinstillation auf [86,87]. Bis zu 20% der Patienten führen daraufhin die Therapie nicht weiter fort [87].

### **1.6 Zielsetzung**

Unter den malignen urologischen Erkrankungen nimmt das Harnblasenkarzinom eine tragende Rolle ein. Gerade die NMIBC sind durch ihr hohes Rezidiv- und Progressionsrisiko von hoher Relevanz. Eine Senkung dieser Risiken kann durch eine intravesikale Instillationstherapie erreicht werden.

Die EAU empfiehlt in erster Linie intravesikale Instillationen von BCG oder MMC [4,27]. Doch bei wachsenden Fallzahlen und zunehmendem Patientenaufkommen, sollte auch eine intensive Beleuchtung sinnvoller Alternativbehandlungen in den Fokus der Forschung gerückt werden. Wie behandeln wir beispielsweise Patienten,

die eine Allergie gegen die herkömmlichen intravesikalen Therapeutika entwickeln?  
Welche Optionen gibt es für Patienten nach BCG-Versagen, die keine radikale Zystektomie durchgeführt haben möchten?

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Effektivität historischer (Chemo-) Instillationstherapien beim NMIBC zu beleuchten und in Relation zu den Standardschemata mittels BCG oder MMC zu stellen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf den Endpunkten Rezidiv und Progression. In der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Standort Lübeck wurden im Zeitraum von 1990 bis 2010 zahlreiche Patienten mit alternativen Instillations-Schemata therapiert, die nicht den aktuellen Leitlinien entsprechen [4]. Mithilfe der ausgewerteten Daten möchten wir zeigen, dass es sinnvolle individuelle Alternativen gibt.

Anstoß für die vorliegende Dissertation war der Fall einer Patientin mit einer besonderen Krankheitsgeschichte. Es handelte sich um eine junge, 45-jährige Frau, welche im Februar 2018 die Erstdiagnose eines NMIBC pTa G3 high grade erhielt. Als Erstlinientherapie erfolgte eine BCG-Induktionstherapie mit insgesamt sechs Instillationsbehandlungen. Sechs Monate nach der Erstdiagnose stellte sich die Patientin mit einem Rezidivverdacht in der Klinik für Urologie am UKSH Lübeck vor. Hier wurde eine erneute transurethrale Resektion der Harnblase mit anschließender MMC-Frühinstillation sowie einer MMC-Erhaltungstherapie durchgeführt. Histologisch zeigte sich der ungewöhnliche Befund eines invertierten Papilloms der Harnblase. Unter der laufenden MMC-Erhaltungstherapie kam es nach der zweiten Instillation zu einer allergischen Reaktion auf das MMC mit Angioödem und Urticae. Unter Prednisolon- und Cetirizin-Einnahme konnten die MMC-Applikationen fortgeführt werden. Nach abgeschlossener Therapie zeigte sich urethrozystoskopisch jedoch ein Fortbestehen des oben genannten histopathologischen Befundes.

Die Suche nach einer alternativen Behandlung gestaltete sich schwierig, da die Patientin die radikale Zystektomie als Option ablehnte. Unter dem Gesichtspunkt der bereits vorangegangenen frustranen BCG-Therapie, wurde sich für die „off-label“-Durchführung einer Instillationstherapie mit Gemcitabin entschieden. Die Patientin erhielt über einen Zeitraum von 14 Monaten insgesamt 6 Zyklen Gemcitabin

intravesikal. Es wurden zwei Mal wöchentlich 2000 mg Gemcitabin gelöst in 50 ml Natriumchlorid 0,9% über einen transurethralen Blasenkatheter in die Harnblase instilliert. Die anschließenden Kontrollurethrozystoskopien haben kein Tumorrezidiv mehr ergeben. Dieses Patientenkasus haben wir als detaillierten Fallbericht publiziert [88].

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Es handelt sich bei der Studie um eine retrospektive, monozentrische Datenerhebung der Klinik für Urologie am UKSH Lübeck.

Es wurden die Daten von Patienten erhoben, die im Zeitraum 1990 bis 2010 eine intravesikale Instillationstherapie im Rahmen der Diagnose eines NMIBC erhalten haben.

Die Therapie wurde als Erstlinientherapie durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte über die digitale Patientendatenbank des UKSH Lübeck (Agfa ORBIS; Bonn, Deutschland), über digitalisierte Patientenakten und über archivierte Patientenakten in Papierformat. Die Datenaufbereitung erfolgte mittels Microsoft Word und Microsoft Excel (Redmond, USA). Da es sich bei dieser Studie um eine rein retrospektive Studie handelt, wurde auf eine formale Fallzahlberechnung verzichtet. Die Anzahl der Datensätze ergibt sich aus der Anzahl der Patienten, die der Instillationstherapie im oben genannten Zeitraum zugeführt wurden.

Es wurden Datensätze von ca. 4.000 Patienten gesichtet. In dem Zeitintervall von 1990 bis 2010 wurde bei insgesamt 774 Patienten eine Instillationstherapie durchgeführt.

Bei einem Großteil dieser Behandlungen handelte es sich um Instillationen mit BCG oder MMC (570 Patienten erhielten eine BCG-Instillationstherapie, 174 Patienten eine MMC-Instillationstherapie). Es kamen allerdings auch andere Chemotherapeutika in unterschiedlichen Therapieformen zum Einsatz, welche im Folgenden aufgelistet sind (Tabelle 10).

Bei elf Patienten wurde eine Frühinstillation mit Gemcitabin durchgeführt. Fünf Patienten erhielten eine Epirubicin-Frühinstillation, sieben Patienten eine Epirubicin-

Induktionstherapie. Drei Patienten erhielten eine Doxorubicin-Induktionstherapie und bei vier Patienten wurde eine Farmorubicin-Induktionstherapie durchgeführt.

<b>Substanz der Instillation</b>	<b>Patientenzahl N</b>
<b>BCG-Induktions- und Maintenancetherapie</b>	488
→ Zusätzlich MMC-Therapie erhalten	64
<b>BCG-Induktionstherapie</b>	82
<b>MMC-Frühistillation (keine Induktions-/Maintenancetherapie)</b>	25
<b>MMC-Induktions- und Maintenancetherapie</b>	149
→ Inklusive MMC-Frühistillation	15
<b>Gemcitabin-Frühistillation</b>	11
<b>Epirubicin-Frühistillation</b>	4
<b>Epirubicin-Induktionstherapie</b>	7
→ Inklusive Epirubicin-Frühistillation	1
→ Inklusive Adriamycin-Frühistillation	1
<b>Doxorubicin-Induktionstherapie (keine Frühistillation)</b>	3
<b>Farmorubicin-Induktionstherapie (keine Frühistillation)</b>	4
<b>Gesamt</b>	774

*Tabelle 10: Durchgeführte Instillationsbehandlungen an der Klinik für Urologie am UKSH Lübeck zwischen 1990 und 2010, aufgelistet nach Substanz der Instillation*

In unserer Studie wurden die Daten der elf Patienten, die eine Gemcitabin-Frühistillation erhalten haben, verglichen mit den Daten von Patienten, bei denen explizit lediglich eine MMC-Frühistillation durchgeführt wurde. Die geringe Größe der Patientengruppen resultiert zum Teil aus nur unvollständig vorliegender Dokumentation. Wir schlossen lediglich Patienten in unsere Studie ein, bei denen eine vollständige Dokumentation der entsprechenden Patienten- und Therapiemerkmale vorlag. Hierfür wurden zwei Gruppen gebildet:

- Gruppe 1 = Gemcitabin-Frühinstillation (n = 11)
- Gruppe 2 = MMC-Frühinstillation (n = 25)

Zusätzlich untersuchten wir die Daten der Patienten, die eine

- Epirubicin-Frühinstillation (Gruppe 3)
- Epirubicin-Induktionstherapie (Gruppe 4)
- Doxorubicin-Induktionstherapie (Gruppe 5)
- Farmorubicin-Induktionstherapie (Gruppe 6)

erhalten haben und verglichen auch diese mit den Daten der Patienten, die eine MMC-Frühinstillation erhielten.

Folgende Daten wurden erhoben: Patientennamen, Geschlecht, Geburtsdatum, Informationen zur Erstdiagnose (Datum der Erstdiagnose, Staging und Grading bei Erstdiagnose, EORTC und CUETO Score), Informationen zur Instillationstherapie (Instillationsschema, Grading und Staging bei Instillation, Zeitraum zwischen TUR-B und erster Instillation, Substanz der Instillation), Informationen zu einem eventuellen Rezidiv (Datum einer Rezidiv-Diagnose, Staging und Grading des Rezidivs, EORTC und CUETO Score), Follow-up.

Es handelte sich bei allen Patienten unserer Untersuchungsgruppen um die Erstdiagnose eines Harnblasenkarzinoms. Patienten mit einem Rezidivtumor wurden nicht eingeschlossen.

Von den elf Patienten, die bei der Erstdiagnose eine Gemcitabin-Frühinstillation erhielten, entwickelten im Verlauf vier Patienten ein Rezidiv, welches in drei Fällen mit einer BCG-Induktions- und Maintencetherapie und in einem Fall mit einer MMC-Induktions- und Maintencetherapie behandelt wurde. In der zweiten Untersuchungsgruppe (MMC-Frühinstillationen) wurden im Verlauf elf Rezidive verzeichnet. Zwei Patienten wurden daraufhin im Verlauf radikal zystektomiert, zwei Patienten erhielten eine trimodale Therapie, sieben Patienten erhielten eine MMC-Induktions- und Maintencetherapie.

## 2.2. Therapieablauf

Bei der Frühinstillation handelt es sich um die direkte Gabe einer Instillation nach TUR-B. Diese wird bereits am OP Tag durchgeführt. Im Folgenden sollen kurz die in der Vergangenheit durchgeführten Instillationskonzepte beschrieben werden.

Die Untersuchungsgruppe (Gruppe 1) erhielt eine einmalige intravesikale Instillation mit 2000 mg Gemcitabin gelöst in 50 ml Natriumchlorid 0,9% am Interventionstag. Die Kontrollgruppe (Gruppe 2) erhielt eine einmalige intravesikale Instillation von 40 mg MMC gelöst in 40 ml Natriumchlorid 0,9%, ebenfalls am Interventionstag.

Das Medikament wurde im Anschluss an die TUR-B über den postoperativ einliegenden Blasenkatheter in die Blase instilliert und dort für zwei Stunden belassen. Anschließend wurde die Substanz über den transurethralen Blasenkatheter wieder entfernt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate in Gruppe 1 und 37 Monate in Gruppe 2.

Die Patienten der Gruppe 3 erhielten eine Epirubicin-Frühinstillation, welche analog zu den Frühinstillationen der o.g. Patientengruppen am Interventionstag über einen transurethralen Dauerkatheter appliziert wurde. Die Gruppe erhielt 50 mg Epirubicin gelöst in 25ml Natriumchlorid 0,9%.

Im Patientenkollektiv zur Gruppe 4 kam ebenfalls Epirubicin zum Einsatz, jedoch in Form einer Induktionstherapie. Diese Patienten erhielten 12 intravesikale Applikationen von 50mg Epirubicin gelöst in 25ml Natriumchlorid 0,9%. Die erste Instillation erfolgte 7-10 Tage nach TUR-B. Das Instillationsschema sieht 3 Instillationen im Abstand von 1 Woche vor, gefolgt von 6 Instillationen im Abstand von 2 Wochen, sowie abschließend 3 Instillationen im Abstand von 4 Wochen. Die Gesamtdauer der Therapie beträgt somit 28 Wochen.

In Gruppe 5 erhielten die Patienten eine Doxorubicin-Induktionstherapie. Hierbei wurde 50mg Doxorubicin gelöst in 50ml Natriumchlorid 0,9% über einen transurethralen Dauerkatheter intravesikal appliziert. Die Patienten erhielten

zwischen 6-12 wöchentliche Instillationen, die erste Instillation erfolgte 7-14 Tage nach TUR-B.

Die Patienten der Gruppe 6 erhielten eine Farmorubicin-Induktionstherapie mit insgesamt 12 Instillationen. Der Wirkstoff in Farmorubicin ist Epirubicinhydrochlorid. Die Patienten erhielten ihre erste Instillation 10-14 Tage nach TUR-B. Hierbei wurden 50mg Epirubicinhydrochlorid (entsprechend 25ml Farmorubicin) appliziert.

### **2.3. Klinische Endpunkte**

Endpunkte der Studie waren das rezidiv- und progressionsfreie Überlebe der PatientInnen nach der Instillation.

### **2.4. Statistische Analyse**

Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat Test analysiert. Es wurden ferner multivariate Analysen mittels Cox-Regression durchgeführt. Überlebensanalysen erfolgten mittels Kaplan-Meier-Methode. Zudem wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als signifikant gewertet.

Alle Analysen wurden mithilfe des Statistikprogrammes Statistical Package for the Social Sciences durchgeführt (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Deutschland).

### **2.5. Ethikvotum**

Es liegt ein Ethikvotum der Universität zu Lübeck vor (Aktenzeichen 20-408A; siehe Anhang).

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patientenmerkmale

Das mittlere Alter der Patienten in Gruppe 1 (Gemcitabin-Frühinstillation) betrug bei Erstdiagnose 69,8 Jahre (siehe Tabelle 11). Die Patienten waren in 9,09% der Fälle weiblich und in 90,9% der Fälle männlich. Von allen Patienten waren 45,45 % laut Risikostratifizierung des NMIBC der low-risk Gruppe zuzuordnen, 18,18% der intermediate-risk Gruppe und 36,36% der high-risk Gruppe. Der EORTC Rezidiv-Score betrug bei 36,36% der Patienten 0 Punkte, bei 54,54% lag er zwischen 1-4 Punkten und bei 9,09% zwischen 5-9 Punkten. Der EORTC Progressions-Score lag bei 54,54% der Patienten zwischen 0-1 Punkten, bei 27,27% zwischen 3-6 Punkten und bei 18,18% zwischen 7-13 Punkten. Bei 81,81% der Patienten lag der CUETO Rezidiv-Score zwischen 0-4 Punkten, die restlichen 18,18% waren zwischen 5-6 Punkten angesiedelt. Der CUETO Progressions-Score betrug bei 63,63% der Patienten zwischen 0-4 Punkte. Bei 18,18% lag er zwischen 5-6 Punkten, bei 9,09% zwischen 7-9 Punkten und ebenfalls bei 9,09% betrug der Score mehr als 9 Punkte.

In Gruppe 2 (MMC Frühinstillation) lag das mittlere Alter bei der Erstdiagnose bei 68,5 Jahren (siehe Tabelle 11). Die Patienten waren in 20% der Fälle weiblich und in 80% der Fälle männlich. Es waren 40% der Patienten der low-risk Gruppe zuzuordnen, 28% der intermediate-risk Gruppe und 32% der high-risk Gruppe. Der EORTC Rezidiv-Score betrug bei 32% der Patienten 0 Punkte. Bei 36% lag er zwischen 1-4 Punkten und bei 32% zwischen 5-9 Punkten. Der EORTC Progressions-Score lag bei 40% der Patienten zwischen 0-1 Punkten, bei 28% zwischen 2-6 Punkten, bei 24% zwischen 7-13 Punkten und bei 8% zwischen 14-23 Punkten. Der CUETO Rezidiv-Score lag bei 76% der Patienten zwischen 0-4 Punkten, bei 12% zwischen 5-6 Punkten, bei 8% zwischen 7-9 Punkten und bei 4% bei mehr als 9 Punkten. Beim CUETO Progressions-Score lagen 64% der Patienten zwischen 0-4 Punkten, 20% zwischen 5-6 Punkten, 8% zwischen 7-9 Punkten und ebenfalls 8% bei mehr als 9 Punkten.

<b>Variablen</b>	<b>Gruppe 1 N (%)</b>	<b>Gruppe 2 N (%)</b>	<b>Gesamt (1+2) N (%)</b>
<b>Patientenalter</b>			
< 60 Jahre	3 (27,27)	7 (28,00)	10 (27,77)
60 – 70 Jahre	1 (9,09)	5 (20,00)	6 (16,66)
> 70 Jahre	7 (63,63)	13 (52,00)	20 (55,55)
Mittleres Alter	69,8 Jahre	68,5 Jahre	
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	10 (90,9)	20 (80,00)	30 (83,33)
Weiblich	1 (9,09)	5 (20,00)	6 (16,66)
<b>Risikogruppe</b>			
Low-risk	5 (45,45)	10 (40,00)	15 (41,66)
Intermediate-risk	2 (18,18)	7 (28,00)	9 (25,00)
High-risk	4 (36,36)	8 (32,00)	12 (33,33)
<b>EORTC Rezidiv-Score</b>			
0	4 (36,36)	8 (32,00)	12 (33,33)
1 - 4	6 (54,54)	9 (36,00)	15 (41,66)
5 - 9	1 (9,09)	8 (32,00)	9 (25,00)
10 - 17	-	-	-
<b>EORTC Progressions-Score</b>			
0 - 1	6 (54,54)	10 (40,00)	16 (44,44)
2 - 6	3 (27,27)	7 (28,00)	10 (27,77)
7 - 13	2 (18,18)	6 (24,00)	8 (22,22)
14 – 23	-	2 (8,00)	2 (5,55)
<b>CUETO Rezidiv-Score</b>			
0 - 4	9 (81,81)	19 (76,00)	28 (77,77)
5 - 6	2 (18,18)	3 (12,00)	5 (13,88)
7 – 9	-	2 (8,00)	2 (5,55)
10 – 16	-	1 (4,00)	1 (2,77)
<b>CUTEO Progressions-Score</b>			
0 - 4	7 (63,63)	16 (64,00)	23 (63,88)
5 - 6	2 (18,18)	5 (20,00)	7 (19,44)
7 - 9	1 (9,09)	2 (8,00)	3 (8,33)
10 - 14	1 (9,09)	2 (8,00)	3 (8,33)

Tabelle 11: Patientenmerkmale der Patientengruppen 1 und 2

In Gruppe 3 (Epirubicin-Frühinstillation) betrug das mittlere Patientenalter 69,2 Jahre (siehe Tabelle 12). 50% der Patienten waren männlich, 50% der Patienten waren weiblich. 50% der Patienten ließen sich zur low-risk Gruppe nach Risikostratifizierung des NMIBC zuordnen, 25% zur intermediate-risk und 25% zur high-risk Gruppe. Der EORTC Rezidiv-Score lag bei 75% der Patienten zwischen 1-4 und bei 25%

zwischen 5-9 Punkten. Der EORTC Progressions-Score lag bei 75% zwischen 2-6 und bei 25% zwischen 7-13 Punkten. Der CUETO Rezidiv-Score zeigte sich bei 25% der Patienten im Bereich von 0-4 Punkten, bei 50% lag er zwischen 7-9 Punkten und bei 25% im Bereich zwischen 10-16 Punkten. Der CUETO-Progressions-Score lag bei 75% zwischen 0-4 Punkten und bei 25% zwischen 5-6 Punkten.

Das Patientenkollektiv der Gruppe 4 (Epirubicin Induktionstherapie) war zu 57,14% männlich und zu 42,86% weiblich (siehe Tabelle 12). Das mittlere Patientenalter betrug 63 Jahre. 28,57% der Patienten ließen sich der low-risk Gruppe nach Risikostratifizierung des NMIBC zuordnen, 57,14% der intermediate-risk Gruppe und 14,29% der high-risk Gruppe. Der EORTC Rezidiv-Score lag bei 28,57% zwischen 1-4 Punkten. Bei 57,14% lag er zwischen 5-9 Punkten und bei 14,29% zwischen 10-17 Punkten. Der EORTC Progressions-Score lag bei 57,14% zwischen 2-6 Punkten, bei 28,57% zwischen 7-13 Punkten und bei 14,29% zwischen 14 und 23 Punkten. 14,29% der Patienten hatten einen CUETO Rezidiv-Score zwischen 5-6 Punkten. Bei 57,14% lag der Score zwischen 7-9 und bei 28,57% zwischen 10-16 Punkten. Der CUETO Progressions-Score zeigte bei 42,86% einen Wert zwischen 0-4 Punkten, bei 28,57% zwischen 5-6 Punkten und bei 28,57% zwischen 7-9 Punkten.

Das mittlere Patientenalter der Gruppe 5 (Doxorubicin-Induktionstherapie) betrug 64,3 Jahre. Die Gruppe bestand zu 66,66% aus männlichen und zu 33,33% aus weiblichen Patienten. 33,33% der Patienten ließen sich der low-risk Gruppe nach Risikostratifizierung des NMIBC zuordnen und 66,66% der intermediate-risk Gruppe. Bei 33,33% lag der EORTC Rezidiv-Score im Bereich zwischen 1-4 Punkten und bei 66,66% zwischen 5-9 Punkten. Der EORTC Progressions-Score lag bei 66,66% zwischen 2-6 Punkten und bei 33,33% zwischen 7-13 Punkten. Bei 33,33% zeigte sich der CUETO Rezidiv-Score im Bereich zwischen 0-4 Punkten und bei 66,66% zwischen 7-9 Punkten. Der CUETO Progressions-Score lag bei 33,33% zwischen 0-4 Punkten und bei 66,66% zwischen 5-6 Punkten.

In Gruppe 6 (Farmorubicin-Induktionstherapie) betrug das mittlere Patientenalter 57,5 Jahre. Die Gruppe setzte sich zu 100% aus männlichen Patienten zusammen. 50% der Patienten waren der intermediate-risk Gruppe nach Risikostratifizierung des NMIBC zuzuordnen und 50% der high-risk Gruppe. Der EORTC Rezidiv-Score lag

bei 50% zwischen 5-9 Punkten und bei 50% zwischen 10-17 Punkten. Der EORTC Progressions-Score lag bei 25% zwischen 2-6 Punkten und bei 75% zwischen 7-13 Punkten. Der CUETO Rezidiv-Score zeigte bei 50% einen Wert zwischen 0-4 Punkten und bei 50% einen Wert zwischen 5-6 Punkten. Der CUETO Progressions-Score lag bei 100% der Patienten im Bereich zwischen 0-4 Punkten.

<b>Variablen</b>	<b>Gruppe 3 N (%)</b>	<b>Gruppe 4 N (%)</b>	<b>Gruppe 5 N (%)</b>	<b>Gruppe 6 N (%)</b>
<b>Patientenalter</b>				
< 60 Jahre	-	3 (42,86)	1 (33,33)	3 (75,00)
60 – 70 Jahre	2 (50,00)	1 (14,29)	1 (33,33)	1 (25,00)
> 70 Jahre	2 (50,00)	3 (42,86)	1 (33,33)	-
Mittleres Alter	69,2 Jahre	63,0 Jahre	64,3 Jahre	57,5 Jahre
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	2 (50,00)	4 (57,14)	2 (66,66)	4 (100,00)
Weiblich	2 (50,00)	3 (42,86)	1 (33,33)	-
<b>Risikogruppe</b>				
Low-risk	2 (50,00)	2 (28,57)	1 (33,33)	-
Intermediate-risk	1 (25,00)	4 (57,14)	2 (66,66)	2 (50,00)
High-risk	1 (25,00)	1 (14,29)	-	2 (50,00)
<b>EORTC Rezidiv-Score</b>				
0	-	-	-	-
1 - 4	3 (75,00)	2 (28,57)	1 (33,33)	-
5 - 9	1 (25,00)	4 (57,14)	2 (66,66)	2 (50,00)
10 - 17	-	1 (14,29)	-	2 (50,00)
<b>EORTC Progressions-Score</b>				
0 - 1	-	-	-	-
2 - 6	3 (75,00)	4 (57,14)	2 (66,66)	1 (25,00)
7 - 13	1 (25,00)	2 (28,47)	1 (33,33)	3 (75,00)
14 – 23	-	1 (14,29)	-	-
<b>CUETO Rezidiv-Score</b>				
0 - 4	1 (25,00)	-	1 (33,33)	2 (50,00)
5 - 6	-	1 (14,29)	-	2 (50,00)
7 - 9	2 (75,00)	4 (57,14)	2 (66,66)	-
10 – 16	1 (25,00)	2 (28,57)	-	-
<b>CUETO Progressions-Score</b>				
0 - 4	3 (75,00)	3 (42,86)	1 (33,33)	4 (100,00)
5 - 6	1 (25,00)	2 (28,57)	2 (66,66)	-
7 - 9	-	2 (28,57)	-	-
10 - 14	-	-	-	-

Tabelle 12: Patientenmerkmale der Patientengruppen 3-6

## 3.2 Cox Regression

Wir wendeten die Cox-Regression an, um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf das Auftreten eines Ereignisses über die Zeit zu untersuchen. Als Ereignis definiert war das Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Progression der Erkrankung (abhängig vom Grading und Staging bei Erstdiagnose).

Zudem konnten wir durch die Berechnung des Hazard Ratios (HR) einen Schätzer für die Größe des Einflusses dieser Variablen erhalten. Wir nutzten bei jeder Berechnung drei Variablen. Zwei dieser Variablen (Geschlecht und Substanz der Instillation) waren von Anfang an festgelegt und wurden bei jeder Cox-Regression verwendet. Die dritte Variable variierte.

Als Referenzgruppe wurde allzeit die Patientengruppe 2 (MMC-Frühinstillation) genutzt.

Eine der folgenden Variablen wurde als jeweils dritte Variable für die Berechnungen genutzt:

1. Der EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose
2. Der EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose
3. Der CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose
4. Der CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose
5. Die Risikogruppe

### 3.2.1 EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose

Zunächst wurde der Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose auf die Rezidivrate untersucht.

Bei der Untersuchung der Daten der Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) erhöht das weibliche Geschlecht im Vergleich zum männlichen Geschlecht das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden signifikant um den Faktor 8,262 ( $p = 0,045$ ; Tabelle 13). Die Instillationssubstanz und der EORTC Rezidiv-Score haben keinen Einfluss auf die Rezidivrate.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,045	8,262 (1,052 – 64,893)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Gemcitabin [Ref]</i>	0,635	0,742 (0,217 – 2,544)
<i>EORTC Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,760	1,038 (0,817 – 1,320)

*Tabelle 13: Cox-Regression: Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 1 und 2)*

Auch bei den Untersuchungen der Daten von Patientengruppe 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation) zeigt sich eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos beim weiblichen Geschlecht um den Faktor 17,307 ( $p = 0,027$ ; Tabelle 14). Die Instillationssubstanz hat keinen signifikanten Einfluss auf das Rezidivrisiko. Ein höherer EORTC Rezidiv-Score ist nicht signifikant mit einem höheren Rezidiv-Risiko assoziiert.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,027	17,307 (1,375 – 217,847)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,969	0,724 (0,225 – 2,723)
<i>EORTC Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,517	1,090 (0,840 – 1,413)

*Tabelle 14: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 3)*

Bei der Untersuchung der Daten der Patientengruppe 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) zeigen sich keinerlei statistisch signifikante Ergebnisse im Hinblick auf Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score (Tabelle 15).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,383	2,081 (0,402 – 10,783)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,563	1,611 (0,320 – 8,120)
<i>EORTC Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,428	1,087 0,884 – 1,337

*Tabelle 15: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 4)*

In Patientengruppe 2 (MMC) und 5 (Doxorubicin) zeigt sich bei den Berechnungen der Cox Regression eine signifikante Erhöhung der Risikowahrscheinlichkeit eines Rezidivs beim weiblichen Geschlecht ( $p = 0,034$ ; Tabelle 16). Die Instillationssubstanz erweist sich nicht als signifikanter Faktor, ebenso wenig der EORTC Rezidiv-Score.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,034	16,175 (1,241 – 210,747)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Doxorubicin [Ref]</i>	0,589	0,967 (0,381 – 3,625)
<i>EORTC Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,713	1,055 (0,792 – 1,405)

*Tabelle 16: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 5)*

Bei den Untersuchungen der Daten der Patientengruppen 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin) zeigt sich eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos um den Faktor 22,679 durch das weibliche Geschlecht ( $p = 0,016$ ; Tabelle 17). Die weiteren Berechnungen ergeben keine signifikanten Ergebnisse.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,016	22,679 (1,785 – 228,195)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Farmorubicin [Ref]</i>	0,815	0,814 (0,145 – 4,582)
<i>EORTC Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,949	1,008 (0,782 – 1,300)

*Tabelle 17: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 6)*

Zusammenfassend stellt sich folglich nur das weibliche Geschlecht in den Vergleichen als signifikante Variable heraus. Weder die Instillationssubstanz noch der EORTC Rezidiv-Score haben einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate.

### **3.2.2. EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose**

Als nächstes untersuchten wir den gleichzeitigen Einfluss von Geschlecht, Instillationssubstanz und EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose auf das Progressionsrisiko.

In den Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) zeigt sich kein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Progressionsrisiko (Tabelle 18).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,230	5,524 (0,339 – 89,969)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Gemcitabin [Ref]</i>	0,397	2,489 (0,302 – 20,484)
<i>EORTC Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,606	1,037 (0,903 – 1,192)

*Tabelle 18: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 1 und 2)*

Auch in den Berechnungen für die Patientengruppen 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation) sind weder das Geschlecht, die Instillationssubstanz noch der EORTC Progressions-Score ein statistisch signifikanter Einflussfaktor in Hinblick auf der Progressionsrisiko (Tabelle 19).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,251	5,143 (0,313 – 84,402)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,979	0,228 (0,057 – 2,501)
<i>EORTC Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,556	1,045 (0,902 – 1,211)

*Tabelle 19: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 3)*

In den Berechnungen zu Patientengruppen 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) ergibt sich ein Trend zu einem höheren Progressionsrisiko beim weiblichen Patienten ( $p = 0,098$ , Tabelle 20). Die Instillationssubstanz und der EORTC Progressions-Score hingegen haben keinen statistisch signifikanten Einfluss.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,098	7,847 (0,685 – 89,937)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,616	1,905 (0,144 – 26,450)
<i>EORTC Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,159	1,213 (0,927 – 1,585)

*Tabelle 20: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 4)*

Bei den Untersuchungen der Daten von Patientengruppe 2 (MMC) und 5 (Doxorubicin) stellen sich keine signifikanten Ergebnisse dar (Tabelle 21).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,184	7,224 (0,390 – 133,735)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Doxorubicin [Ref]</i>	0,752	0,848 (0,136 – 4,477)
<i>EORTC Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,708	1,063 (0,772 – 1,464)

*Tabelle 21: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 5)*

Auch in den Patientengruppen 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin) haben keine der untersuchten Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Progressionsrisiko (Tabelle 22).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,459	2,343 (0,246 – 22, 362)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Farmorubicin [Ref]</i>	0,111	11,239 (0,572 – 222,981)
<i>EORTC Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,379	1,147 (0,845 – 1,558)

Tabelle 22: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und EORTC Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 6)

Zusammenfassend zeigt sich nur ein Trend in Hinblick auf den Faktor weibliches Geschlecht im Vergleich. Die Instillationssubstanz und der EORTC Progressions-Score nehmen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Progressionsrisiko.

### 3.2.3 CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose

Bei den Berechnungen des gleichzeitigen Einflusses von Geschlecht, Instillationssubstanz und CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose auf das Rezidivrisiko zeigt sich in Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) kein signifikanter Effekt. Dennoch ist als Trend zu erkennen, dass in den beobachteten Daten das weibliche Geschlecht zu einer Erhöhung des Rezidiv-Risikos um den Faktor 6,482 ( $p= 0,099$ ; Tabelle 23) führt.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,099	6,482 (0,702 – 59, 850)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Gemcitabin [Ref]</i>	0,701	0,791 (0,239 – 2,616)
<i>CUETO Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,647	1,069 (0,783 – 1,461)

Tabelle 23: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 1 und 2)

Es ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse in den Berechnungen zu Patientengruppen 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation). Es lässt sich jedoch auch hier beim weiblichen im Vergleich zum männlichen Geschlecht als Trend eine Erhöhung des Rezidivrisikos um den Faktor 9,108 verzeichnen ( $p = 0,099$ ; Tabelle 24).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,099	9,108 (0,660 – 125, 960)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,969	0,816 (0,321 – 3,120)
<i>CUETO Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,311	1,202 (0,842 – 1,715)

Tabelle 24: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 3)

Die Untersuchungen zu Patientengruppen 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) ergeben keine signifikanten Ergebnisse. Ein höherer CUETO Rezidiv-Score geht im Trend mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher ( $p = 0,093$ ; Tabelle 25).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,131	5,628 (0,596 – 53, 108)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,789	0,794 (0,147 – 4,294)
<i>CUETO Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,093	1,437 (0,941 – 2,193)

Tabelle 25: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 4)

Bei den Berechnungen der Patientengruppen 2 (MMC) und 5 (Doxorubicin) zeigt sich kein statistisch signifikanter Einflussfaktor (Tabelle 26).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,154	6,836 (0,458 – 96,316)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Doxorubicin [Ref]</i>	0,563	0,844 (0,126 – 4,859)
<i>CUETO Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,152	1,405 (0,872 – 2,410)

*Tabelle 26: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 5)*

In den Ergebnissen von Patientenkollektiv 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin) zeigt sich eine statistisch signifikante 23-fache Erhöhung des Rezidivrisikos durch das weibliche Geschlecht ( $p = 0,022$ ; Tabelle 27).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,022	23,107 (1,579 – 338,173)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Farmorubicin [Ref]</i>	0,734	0,751 (0,144 – 3,917)
<i>CUETO Rezidiv-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,943	0,986 (0,671 – 1,449)

*Tabelle 27: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Rezidiv-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 6)*

Zusammenfassend ist als Trend zu erkennen, dass in den beobachteten Daten das weibliche Geschlecht sowie ein erhöhter CUETO Rezidiv-Score zu einer Erhöhung des Rezidiv-Risikos führen.

### 3.2.4 CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose

Auch den gemeinsamen Einfluss von CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose, Geschlecht und Instillationssubstanz auf das Auftreten einer Progression untersuchten wir.

Bei Betrachtung der Gruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) (Tabelle 28) sowie 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation) (Tabelle 29) zeigt sich kein Faktor, der einen statisch signifikanten Einfluss auf die Progression hat.

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,301	4,477 (0,261 – 76,802)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Gemcitabin [Ref]</i>	0,293	3,127 (0,373 – 26,217)
<i>CUETO Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,176	1,148 (0,940 – 1,401)

Tabelle 28: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 1 und 2)

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,360	3,796 (0,218 – 65,951)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,976	0,851 (0,162 – 3,645)
<i>CUETO Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,137	1,177 (0,949 – 1,460)

Tabelle 29: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 3)

In den Berechnungen zu Patientengruppe 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) ergaben sich sowohl im Hinblick auf den Faktor Geschlecht als auch den CUETO Progressions-Score signifikante Ergebnisse. Das weibliche Geschlecht erhöht das

Progressionsrisiko signifikant um den Faktor 16,712 ( $p = 0,026$ ; Tabelle 29). Ein steigender CUETO Progressions-Score erhöht das Progressionsrisiko signifikant um den Faktor 1,767 ( $p = 0,013$ ; Tabelle 29).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,026	16,712 (1,406 – 198,580)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,826	1,464 (0,049 – 43,543)
<i>CUETO Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,013	1,767 (1,128 – 2,769)

Tabelle 30: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 4)

Die Betrachtung der Patientenkollektive 2 (MMC) und 5 (Doxorubicin) ergibt keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Tabelle 31).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,678	2,044 (0,070 – 59,410)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Doxorubicin [Ref]</i>	0,344	0,749 (0,148 – 3,826)
<i>CUETO Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,104	1,545 (0,914 – 2,609)

Tabelle 31: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 5)

Es zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse in den Berechnungen zu Patientengruppe 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin). Lediglich ein erhöhter CUETO-Progressionsscore führt im Trend zu einem höheren Progressionsrisiko ( $p = 0,065$ ; Tabelle 32).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,172	4,675 (0,510 – 42,858)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Farmorubicin [Ref]</i>	0,630	2,314 (0,076 – 70,513)
<i>CUETO Progressions-Score Erstdiagnose [kontinuierlich]</i>	0,065	1,601 (0,971 – 2,640)

Tabelle 32: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und CUETO Progressions-Score bei Erstdiagnose (Gruppe 2 und 6)

Zusammenfassend zeigt sich bei der Betrachtung der o.g. Daten eine signifikante Erhöhung des Progressionsrisikos sowohl durch das weibliche Geschlecht als auch in Teilen durch einen erhöhten CUETO Progressions-Score.

### 3.2.5. Risikogruppe

Als letztes untersuchten wir den gemeinsamen Einfluss der Variablen Geschlecht, Instillationssubstanz und Risikogruppe. Wir untersuchten sowohl den Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs, als auch auf das Auftreten einer Progression in zwei unabhängigen Berechnungen.

In unseren Berechnungen der Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) hat die Risikogruppe keinen signifikanten unabhängigen Einfluss auf das Rezidiv- und Progressionsrisiko. Das weibliche Geschlecht stellt sich als Einflussfaktor auf das Rezidivrisiko dar ( $p = 0,060$ ; Tabellen 33 und 34).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,060	7,405 (0,920– 59,588)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Gemcitabin [Ref]</i>	0,723	0,783 (0,202 – 3,028)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,777	0,812 (0,193 – 3,416)

Tabelle 33: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten eines Rezidivs (Gruppe 1 und 2)

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,319	4,403 (0,239– 81,225)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Gemcitabin [Ref]</i>	0,290	3,532 (0,341 – 36,570)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,582	1,901 (0,194 – 18,657)

*Tabelle 34: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten einer Progression (Gruppe 1 und 2)*

Es zeigen sich keine signifikanten Effekte in den Berechnungen zu Patientengruppen 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation). Das weibliche Geschlecht stellt sich als Trend zur Erhöhung des Rezidivrisikos dar ( $p = 0,062$ ; Tabellen 35 und 36).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,062	12,812 (0,876– 187,405)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,966	2,397 (0,248 – 27,430)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,970	0,965 (0,150 – 6,215)

*Tabelle 35: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten eines Rezidivs (Gruppe 2 und 3)*

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,459	2,935 (0,170– 50,647)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,969	2,223 (0,185 – 31,437)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,965	1,052 (0,105 – 10,577)

*Tabelle 36: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten einer Progression (Gruppe 2 und 3)*

Die Analyse der Gruppen 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) ergibt eine statistisch signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos in Abhängigkeit von der Risikogruppe ( $p = 0,031$ ; Tabellen 37 und 38). Auch das Progressionsrisiko zeigt sich in diesem Zusammenhang im Trend erhöht ( $p = 0,079$ ; Tabellen 37 und 38).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,274	3,035 (0,416– 22,138)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,384	1,951 (0,433 – 8,797)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,031	1,401 (0,128 – 15,352)

*Tabelle 37: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten eines Rezidivs (Gruppe 2 und 4)*

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,610	2,210 (0,105– 46,343)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Epirubicin [Ref]</i>	0,107	10,837 (0,597 – 197,907)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,079	2,110 (0,700 – 63,640)

*Tabelle 38: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten einer Progression (Gruppe 2 und 4)*

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den Berechnungen zur Patientengruppen 2 (MMC) und 5 (Doxorubicin) (Tabellen 39 und 40).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,943	3,177 (0,569– 27,144)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Doxorubicin [Ref]</i>	0,673	6,844 (0,577 – 18,421)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,230	1,803 (0,011 – 8,927)

Tabelle 39: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten eines Rezidivs (Gruppe 2 und 5)

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,922	2,893 (0,326– 29,624)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Doxorubicin [Ref]</i>	0,722	4,272 (0,847 – 12,662)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,268	2,813 (0,201 – 6,652)

Tabelle 40: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten einer Progression (Gruppe 2 und 5)

In den Berechnungen zu Patientengruppe 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin) zeigte sich das weibliche Geschlecht als ein Faktor, welcher das Rezidivrisiko signifikant erhöht ( $p = 0,035$ ; Tabellen 41 und 42). In Abhängigkeit der Risikogruppe ergibt sich zudem als Trend eine Erhöhung des Rezidivrisikos ( $p = 0,092$ ; Tabellen 41 und 42).

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,035	31,339 (1,285– 764,051)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Farmorubicin [Ref]</i>	0,433	1,826 (0,405 – 8,223)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,092	8,684 (0,703 – 107,271)

Tabelle 41: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten eines Rezidivs (Gruppe 2 und 6)

	<b>p-Wert</b>	<b>HR (95% CI)</b>
<i>Geschlecht weiblich vs. männlich [Ref]</i>	0,212	8,718 (0,290– 262,038)
<i>Instillationssubstanz MMC vs. Farmorubicin [Ref]</i>	0,391	2,318 (0,340 – 15,806)
<i>Risikogruppe [kontinuierlich]</i>	0,165	7,093 (0,446 – 112,713)

*Tabelle 42: Cox-Regression, Einfluss von Geschlecht, Substanz der Instillation und Risikogruppe auf das Auftreten einer Progression (Gruppe 2 und 6)*

Zusammenfassend ergibt sich sowohl durch das weibliche Geschlecht, als auch durch eine höhere Risikogruppe eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos. Auch das Progressionsrisiko zeigt sich in Zusammenhang mit der Risikogruppe im Trend erhöht.

### **3.3 Überlebenszeitanalysen**

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven und dem Log-Rank-Test wurden die Überlebenszeiten berechnet. Es handelt sich hierbei um die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses, definiert als das Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression der Erkrankung.

#### **3.3.1 Rezidivfreies Überleben**

In Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) lagen Daten von insgesamt 36 Patienten vor. Es wurden 15 Ereignisse verzeichnet. Hiervon ereigneten sich vier Ereignisse in Gruppe 1 und elf Ereignisse in Gruppe 2 (Tabelle 43).

In Patientengruppe 3 (Epirubicin Frühinstillation) wurden im Untersuchungszeitraum keine Rezidive verzeichnet. Ebenso wenig in Patientengruppe 5 (Doxorubicin). In Patientengruppe 4 (Epirubicin Induktion) ereigneten sich sechs und in Patientengruppe 6 (Farmorubicin) vier Rezidive (Tabelle 43).

<b>Instillationssubstanz</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Anzahl der Ereignisse</b>
<i>Gemcitabin</i>	11	4
<i>MMC</i>	25	11
<i>Epirubicin Induktion</i>	7	6
<i>Farmorubicin</i>	4	4

*Tabelle 43: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (Kaplan-Meier-Kurve, rezidivfreies Überleben) für Patientengruppen 1,2,4 und 6*

Die durchschnittliche Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug für Gruppe 1 (Gemcitabin) 46,22 Monate und für Gruppe 2 (MMC) 74,03 Monate. Der Median der Überlebenszeit lag bei 20,33 Monaten für Gruppe 1 und bei 58,66 Monaten für Gruppe 2 (Tabelle 44). Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses war in Gruppe 1 also kürzer als in Gruppe 2.

Die durchschnittliche Überlebenszeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug für Gruppe 4 (Epirubicin Induktion) 61,00 Monate und für Gruppe 6 (Farmorubicin) 58,75 Monate. Der Median der Überlebenszeit lag dementsprechend für Gruppe 4 bei 48,99 Monaten und für Gruppe 6 bei 35,14 Monaten (Tabelle 44).

<b>Instillationssubstanz</b>	<b>Mittelwert ± Std.-Fehler</b>	<b>Median</b>
<i>Gemcitabin</i>	46, 22 ± 17,55	20,33
<i>MMC</i>	74,03 ± 16,28	58,66
<i>Epirubicin Induktion</i>	61,00 ± 13,31	48,99
<i>Farmorubicin</i>	58,75 ± 30,71	35,14

*Tabelle 44: Mittelwert ± Standardabweichung und Median für das rezidivfreie Überleben für die Patientengruppen 1,2,4 und 6*

Abbildungen 2 – 6 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven:

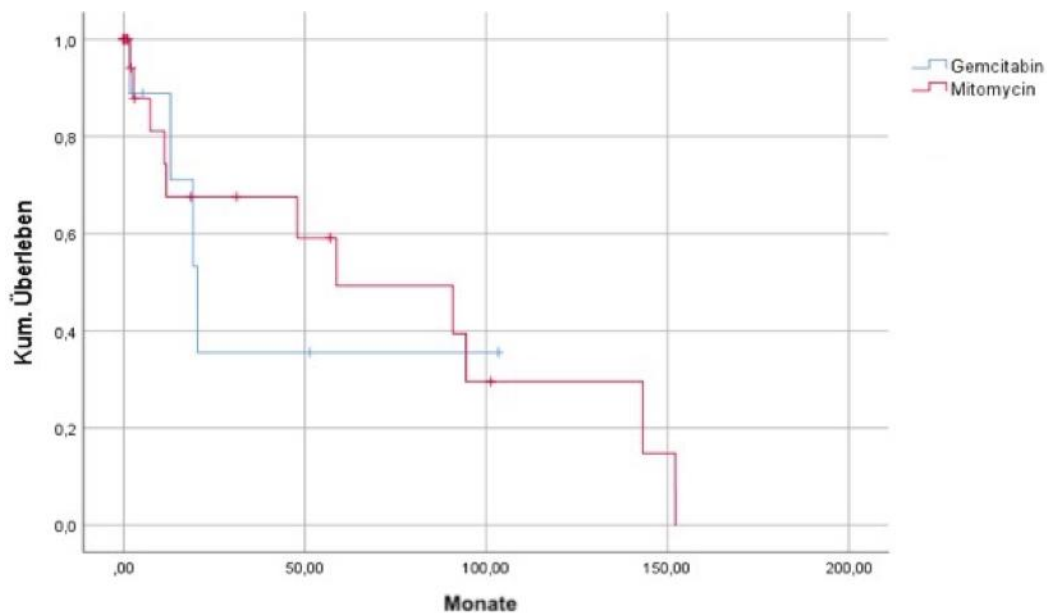


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve (Rezidivfreies Überleben, Patientengruppe 1 und 2, Log-Rank  $p = 0,763$ )

Eine statistisch signifikante Überlegenheit im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben einer Substanz gegenüber der anderen ist bei Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) nicht zu erkennen ( $p$ -Wert = 0,763).

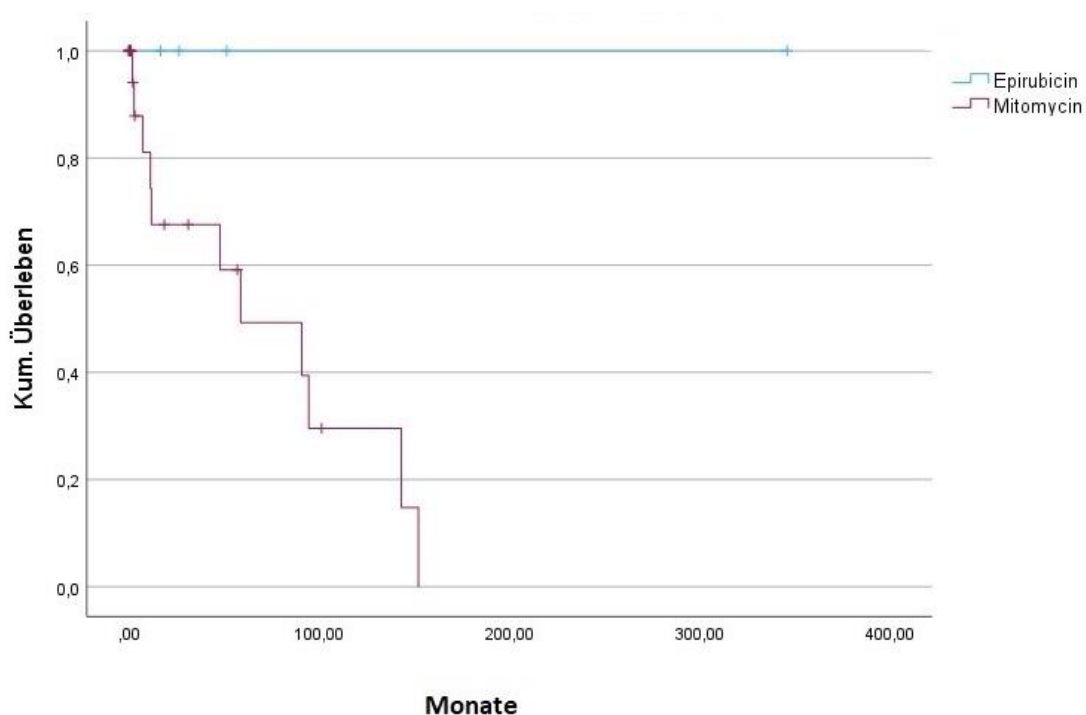


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve (Rezidivfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 3, Log Rank  $p = 0,053$ )

Im Log-Rank-Test ergibt sich für die Berechnungen von Patientengruppe 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation) eine Signifikanz von  $p = 0,053$ . Eine statistisch signifikante Überlegenheit der Epirubicin- gegenüber der MMC-Instillation lässt sich folglich nicht erkennen.

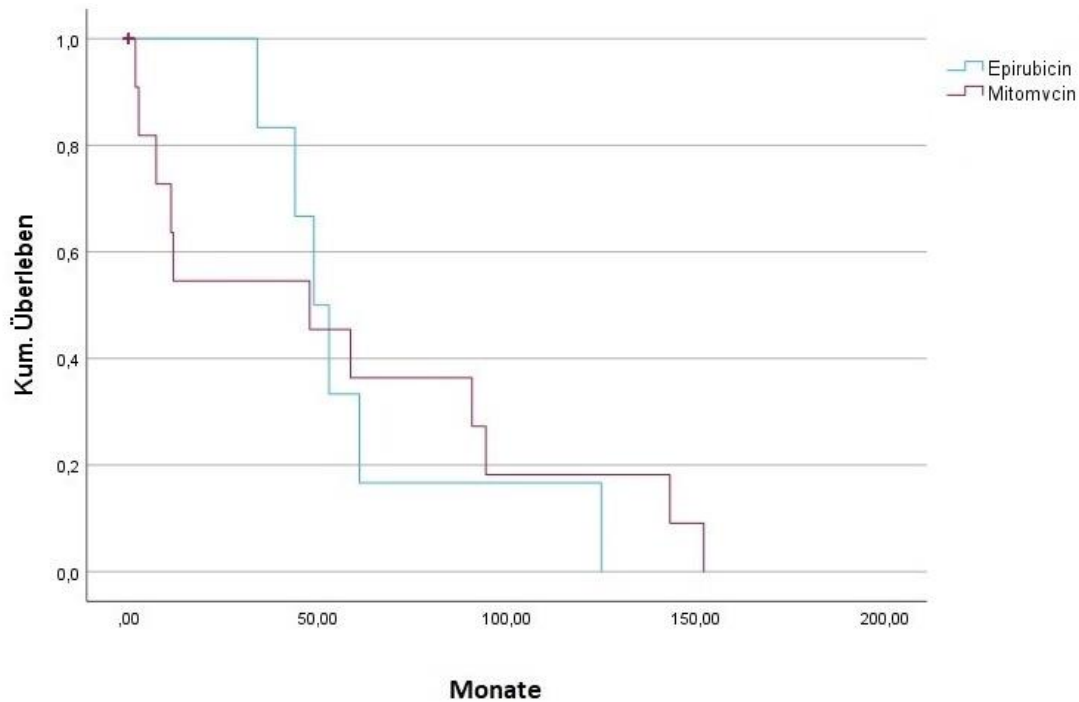


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve (Rezidivfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 4, Log Rank  $p = 0,826$ )

Im Log-Rank-Test ergibt sich bei den Berechnungen von Patientengruppe 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) mit einer Signifikanz von  $p = 0,826$  keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der Substanzen gegenüber der anderen.

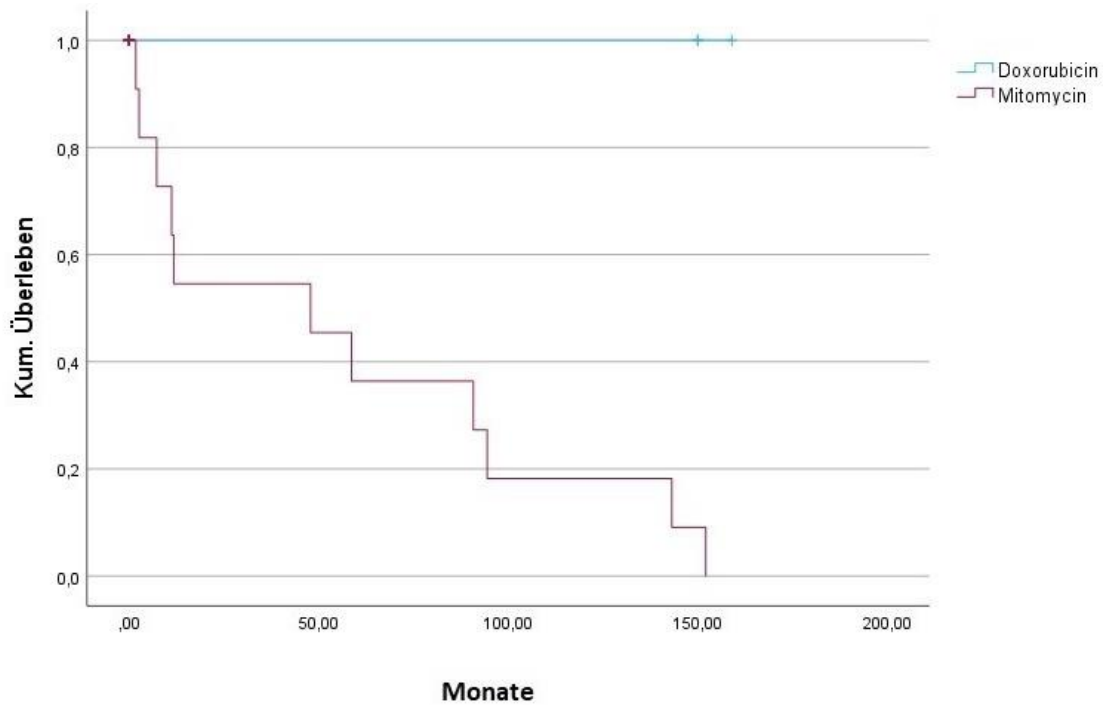


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve (Rezidivfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 5, Log Rank  $p = 0,009$ )

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Doxorubicin-Instillation (Patientengruppe 5) gegenüber der MMC-Instillation (Patientengruppe 2). Im Log-Rank-Test ergibt sich ein p-Wert von 0,009.

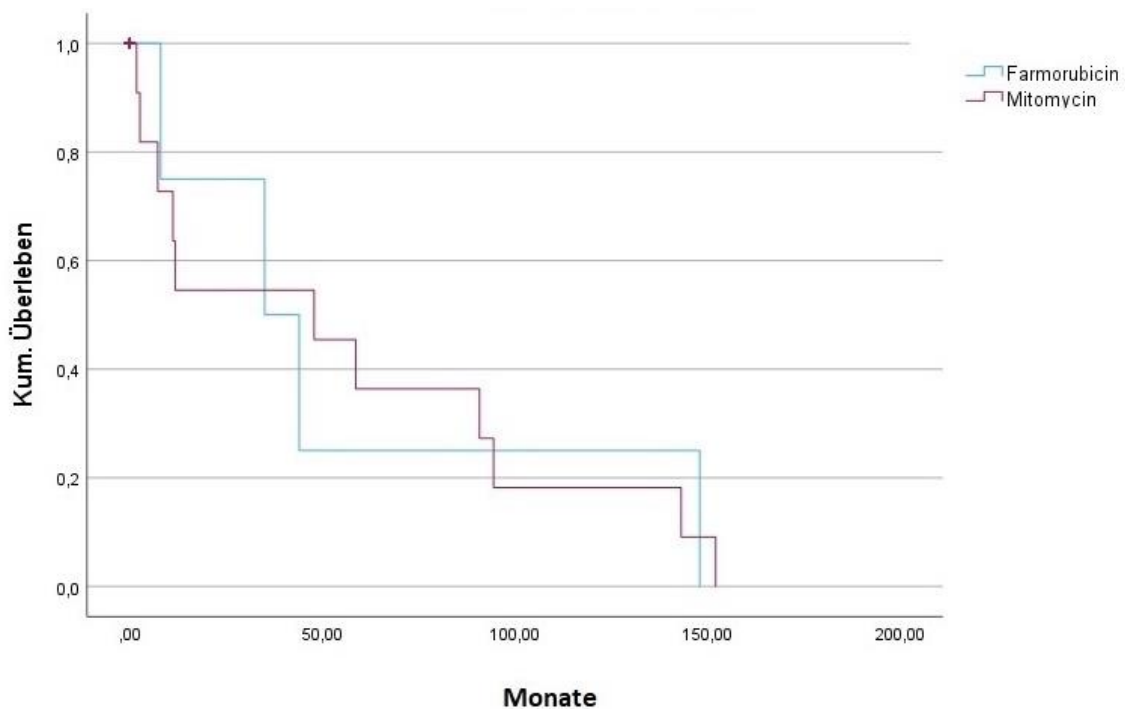


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve (Rezidivfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 6, Log Rank  $p = 0,972$ )

Bezüglich der Überlebenszeitberechnungen von Patientengruppe 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin) ergab sich im Log-Rank-Test keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der Substanzen gegenüber der anderen ( $p = 0,972$ ).

Zusammenfassend zeigt sich in Hinblick auf das rezidivfreie Überleben ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Doxorubicin-Instillation gegenüber der MMC-Instillation.

### 3.3.2 Progressionsfreies Überleben

In Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) lagen die Daten von insgesamt 36 Patienten vor. Es wurden in den beiden Gruppen insgesamt acht Ereignisse verzeichnet. Hiervon ereignete sich ein Ereignis in Gruppe 1 und sieben Ereignisse in Gruppe 2 (Tabelle 45). In Patientengruppen 3 (Epirubicin Frühinstillation) und 5 (Doxorubicin) wurden in unserem Beobachtungszeitraum keine Progressionen verzeichnet. In Patientengruppe 4 (Epirubicin Induktion) wurde eine Progression und in Patientengruppe 6 (Farmorubicin) wurden zwei Progressionen erfasst.

<b>Instillationssubstanz</b>	<b>Gesamtzahl</b>	<b>Anzahl der Ereignisse</b>
<i>Gemcitabin</i>	11	1
<i>MMC</i>	25	7
<i>Epirubicin Induktion</i>	7	7
<i>Farmorubicin</i>	4	2

*Tabelle 45: Zusammenfassung der Fallverarbeitung (Kaplan-Meier-Kurve, progressionsfreies Überleben) für Patientengruppen 1,2,4 und 6*

Die durchschnittliche Überlebenszeit bis zum Auftreten einer Progression betrug 85,20 Monate für Gruppe 1 (Gemcitabin) und 87,24 Monate für Gruppe 2 (MMC). Der Median der Überlebenszeit konnte aufgrund der geringen Ereignisse in Gruppe 1 lediglich für Gruppe 2 berechnet werden und betrug 90,80 Monate (Tabelle 46). Für Patientengruppe 4 (Epirubicin Induktion) errechnete sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 93,00 Monaten bis zum Auftreten einer Progression. Für Patientengruppe 6 (Farmorubicin) betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 110,33 Monate. Der Median der Überlebenszeit konnte aufgrund der geringen Ereignisse in beiden Gruppen nicht berechnet werden (Tabelle 46).

<b>Instillationssubstanz</b>	<b>Mittelwert ± Std.-Fehler</b>	<b>Median</b>
<i>Gemcitabin</i>	85,20 ± 16,18	-
<i>MMC</i>	87,24 ± 17,36	90,80
<i>Epirubicin Induktion</i>	93,00 ± 22,62	-
<i>Farmorubicin</i>	110,33 ± 43,49	-

Tabelle 46: Mittelwert ± Standardabweichung und Median für das progressionsfreie Überleben für die Patientengruppen 1,2,4 und 6

Aus diesen Daten berechneten sich folgende Überlebensfunktionen im Hinblick auf die Progression (s. Abbildung 7 – 11):

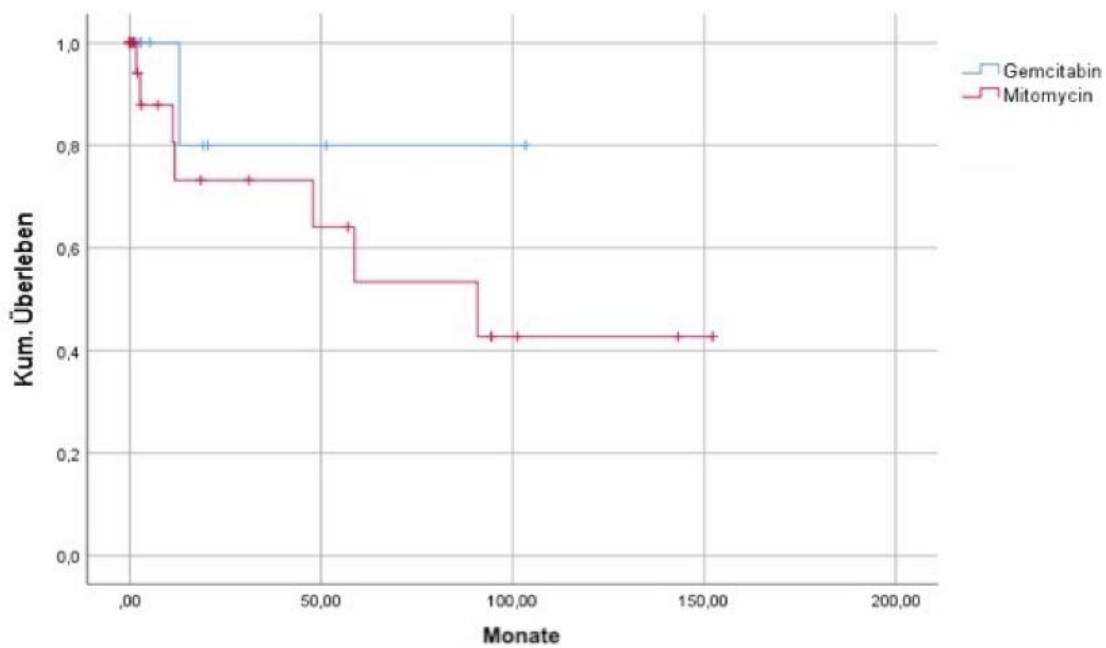


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben, Patientengruppen 1 und 2, Log Rank  $p = 0,354$ )

Eine statistisch signifikante Überlegenheit einer Substanz gegenüber der anderen ist bei Patientengruppen 1 (Gemcitabin) und 2 (MMC) nicht zu erkennen, der Log-Rank-Test ergibt einen p-Wert von 0,354.

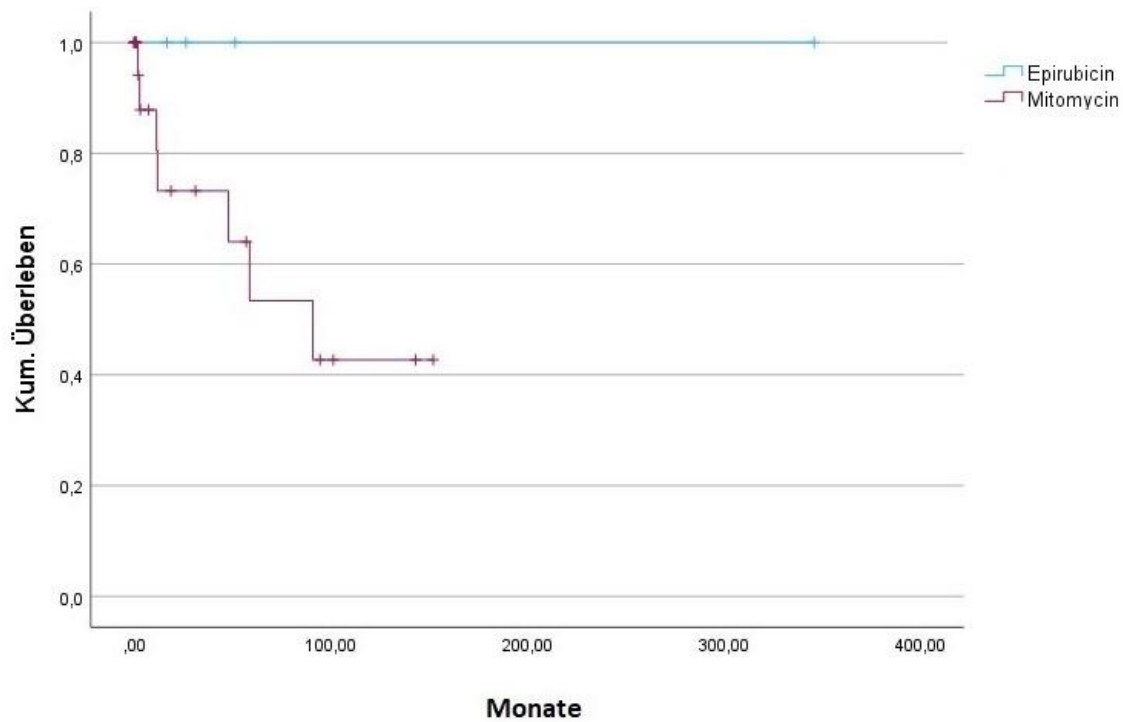


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 3, Log Rank  $p = 0,178$ )

Es ergibt sich im Log-Rank-Test keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der beiden Substanzen in Hinblick auf die Überlebenszeiten der Patientengruppen 2 (MMC) und 3 (Epirubicin Frühinstillation) ( $p = 0,178$ ).

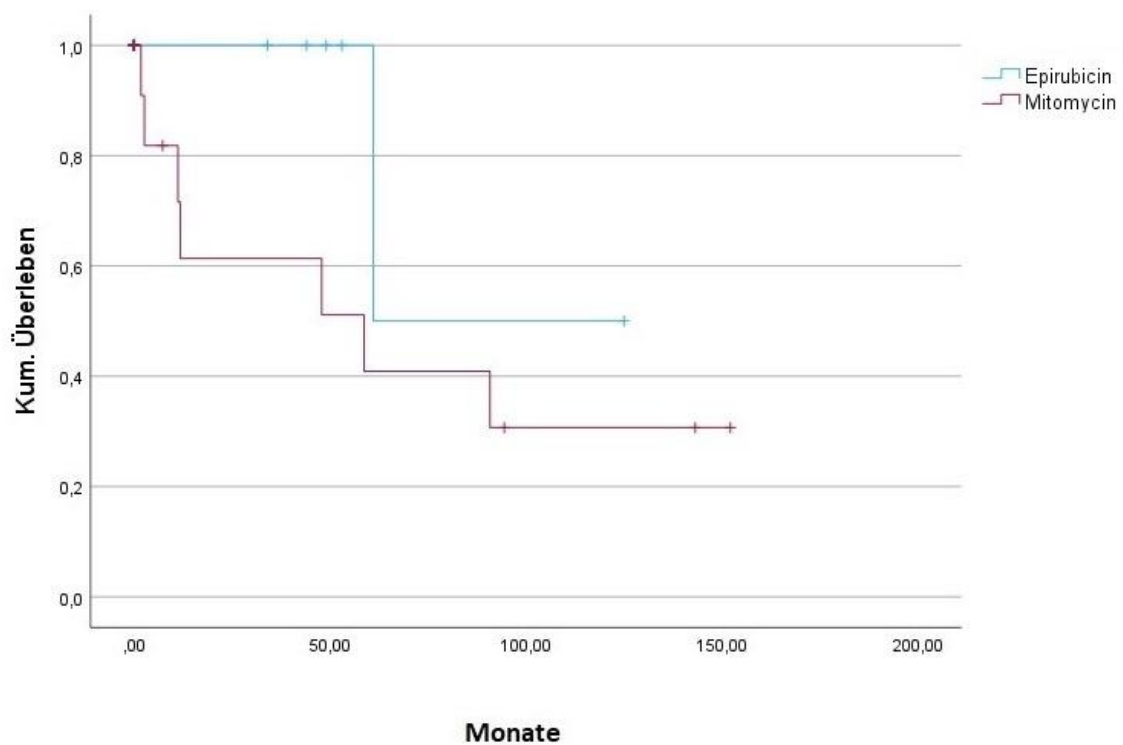


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 4, Log Rank  $p = 0,169$ )

In den Überlebenszeitberechnungen zu Patientengruppen 2 (MMC) und 4 (Epirubicin Induktion) zeigt sich mit einem Wert von  $p = 0,169$  kein statistisch signifikanter Unterschied.

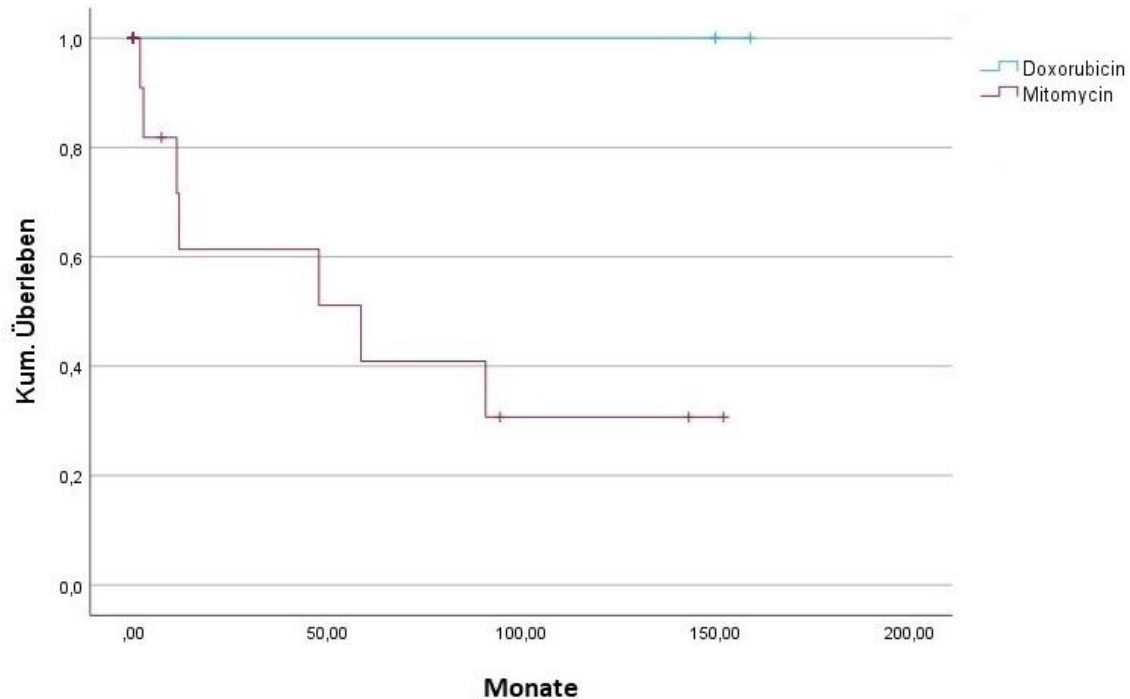


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 5, Log Rank  $p = 0,074$ )

Im Log-Rank-Test ergibt sich bei den Berechnungen von Patientengruppe 2 (MMC) und 5 (Doxorubicin) mit einer Signifikanz von  $p = 0,074$  keine statistisch signifikante Überlegenheit einer der Substanzen gegenüber der anderen.

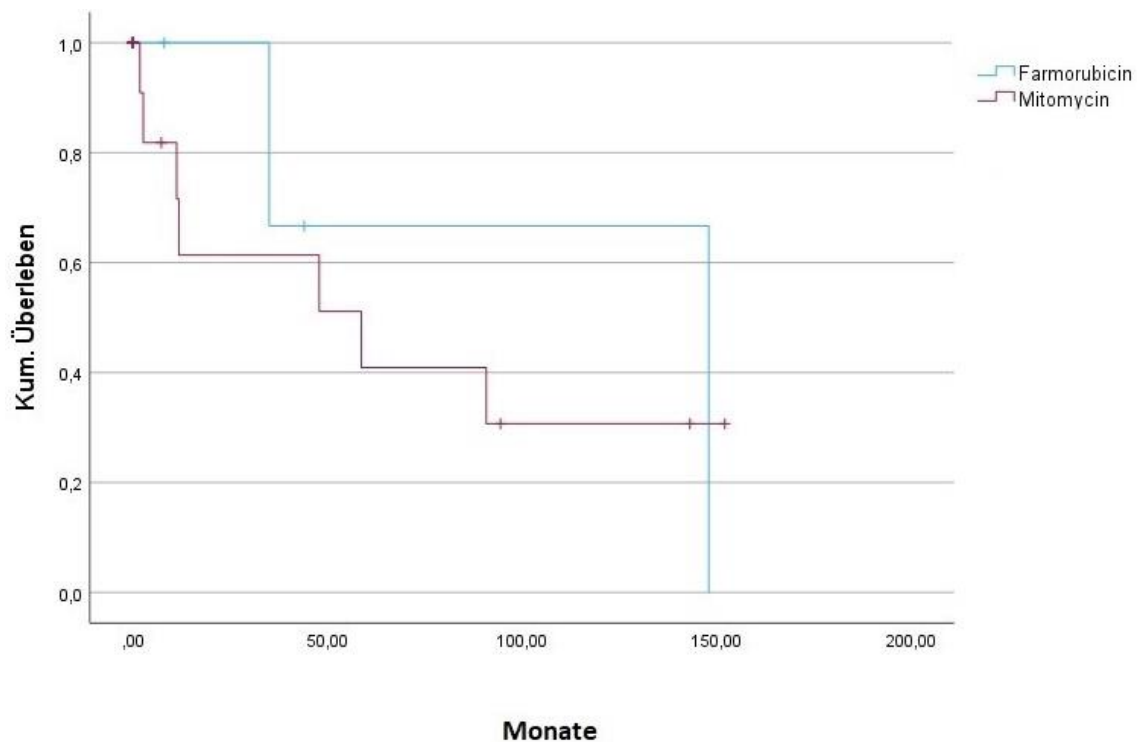


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve (Progressionsfreies Überleben, Patientengruppen 2 und 6, Log Rank  $p = 0,720$ )

Im Log-Rank-Test ergibt sich für die Berechnungen von Patientengruppe 2 (MMC) und 6 (Farmorubicin) eine Signifikanz von  $p = 0,720$ . Eine statistisch signifikante Überlegenheit der Farmorubicin- gegenüber der MMC-Instillation oder anders herum ließ sich folglich nicht erkennen.

Zusammenfassend zeigen sich in den Überlebenszeitanalysen zum progressionsfreien Überleben keinerlei statistisch signifikante Ergebnisse, jedoch zeigt sich mit einem  $p$ -Wert =  $0,074$  ein statistischer Trend zu Gunsten der Doxorubicin-Instillation gegenüber der MMC-Instillation.

## 4. Diskussion

Zusammenfassend zeigte sich in unseren Untersuchungen mehrfach ein statistisch signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts auf das Rezidiv- und Progressionsrisiko. Auch ein erhöhter CUETO-Progressions-Score stellte sich in den Berechnungen der Cox-Regression als statistisch signifikanter Einfluss auf das Progressionsrisiko dar. In Abhängigkeit der Risikogruppe konnten wir eine statistisch signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos beobachten. In den Überlebenszeitanalysen stellte sich Doxorubicin im Vergleich zu MMC als statistisch signifikant überlegene Substanz dar.

Zudem gab es einige statistische Trends, wie eine Erhöhung des Progressionsrisikos mit steigendem CUETO Progressions-Score oder in Zusammenhang mit der entsprechenden Risikogruppe. Ein weiterer Trend zeigte eine Erhöhung des Rezidivrisikos in Abhängigkeit des CUETO Rezidiv-Scores.

Bei der Therapie des NMIBC wird im Anschluss an die transurethrale Resektion des Tumors häufig eine adjuvante Instillationstherapie empfohlen, um ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung zu verhindern. Bevorzugt kommt hierbei, je nach Tumorstadium, eine intravesikale Instillation von BCG oder MMC zur Anwendung [27]. Die adjuvante Instillation von BCG hat sich in vielen Studien als eine sehr effektive intravesikale Therapiemöglichkeit bestätigt, um eine Tumorerkrankung bzw. ein Tumorzidiv zu verhindern [49,55,89]. Eine Auswertung von Daten von 2.820 Patienten im Rahmen einer großen Metaanalyse von Malmström et al. konnte zeigen, dass eine BCG-Erhaltungstherapie das Rezidivrisiko im Vergleich zur Chemotherapieinstillation um 32% senkt [55].

Gleichwohl können unter der BCG-Erhaltungstherapie bei bis zu 43% der Patienten Residualtumore entdeckt werden [90]. Bei 20 bis 40% der Patienten, je nach Nachbeobachtungszeit und initialem Risikoprofil, tritt ein komplettes BCG-Versagen auf [91]. Insbesondere sind die Aussichten bei Progression zu einem MIBC schlecht. Laut einer Studie von Sylvester et al. liegt die krebsspezifische Mortalität 2,5 Jahre nach der Progression eines NMIBC in ein MIBC bei 64% [49].

Auch die Toxizität von BCG, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten stellen bei der Therapie häufig ein Problem dar. Die intravesikale Anwendung von BCG ist im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie mit mehr Nebenwirkungen assoziiert [49]. Laut einer Studie von Brausi et al. führen diese Nebenwirkungen in 7,8% der Fälle zu einem Abbruch der BCG-Therapie [86].

Die Therapie der Wahl bei BCG-Versagen ist die radikale Zystektomie [27]. Für einige Patienten stellt die OP jedoch keine Option dar, da sie entweder körperlich nicht fit genug für die Operation sind oder dieser ablehnend gegenüberstehen. Aus diesem Grund sind die Untersuchung und Abwägung weiterer konservativer Therapieoptionen von großer Bedeutung.

Bisher wird Gemcitabin in den deutschen S3-Leitlinien lediglich als Zweitlinienbehandlung nach stattgehabter MMC- oder BCG-Therapie im Rahmen eines „off-label use“ empfohlen [27]. Es kann jedoch auch als Chemotherapeutikum bei der intravesikalen Frühinstillation zum Einsatz kommen. Weder die deutschen, noch die internationalen Leitlinien legen sich bei ihren Empfehlungen auf ein bestimmtes chemotherapeutisches Medikament fest [4,27]. Dennoch wird in Deutschland häufig MMC bei der Frühinstillation genutzt.

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit wurde primär die Effektivität von MMC- und Gemcitabin-Frühinstillationstherapien beim NMIBC untersucht, da die Studienlage hierzu bisher gering ist. Es existieren Studien, die die Effektivität von Gemcitabin bei Patienten mit rezidivierenden NMIBC oder bei vorherigem Therapieversagen untersuchen [92–94]. Es liegen des weiteren Studien, in denen die Effektivität von Gemcitabin im Vergleich zur Instillation von Placebo-Medikamenten untersucht wird, vor [95–97].

Es gibt allerdings nur wenige Arbeiten, die die Therapieresultate von Gemcitabin als Erstlinientherapie im direkten Vergleich zu alternativen Instillationstherapeutika darstellen [98].

Ein besonderes Augenmerk unserer Arbeit lag auf den Endpunkten Rezidiv und Progression. Das Ziel der Studie war es, die Eignung einer Gemcitabin-

Frühinstillation zu untersuchen, um für Patienten, die aufgrund einer Allergie oder eines Therapieversagens nicht mit den herkömmlichen Instillationstherapeutika (MMC oder BCG) behandelt werden können, eine Alternative zu haben. Es zeigte sich in den beiden Untersuchungsgruppen kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression.

Im Hinblick auf das Auftreten einer Progression zeichnete sich in unseren Berechnungen mittels Cox-Regression ab, dass das Risiko der Patienten unter der MMC-Instillationstherapie im Vergleich zu Gemcitabin dezent erhöht war. Obgleich diese Ergebnisse nicht signifikant waren, spiegelte sich dieses Erkenntnis auch in den Berechnungen zur Überlebenszeit und den Kaplan-Meier-Kurven wieder. Hier zeigte sich ein nicht signifikanter Überlebensvorteil der Gemcitabin-Gruppe. Die Zeit bis zum Auftreten einer Progression war in Gruppe 1 (Gemcitabin) länger als in Gruppe 2 (MMC). Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass aufgrund der geringen Fallzahl in der Untersuchungsgruppe auch nur wenige Ereignisse auftreten konnten.

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich in Bezug auf das Rezidiv-Risiko keine signifikanten Unterschiede. Den Berechnungen mittels Cox-Regression ließ sich eine leichte Tendenz zugunsten der MMC-Instillationstherapie entnehmen. Auch die Überlebenszeitanalysen zeigten in diesem Zusammenhang keine Überlegenheit bei einer der beiden Gruppen.

Eine Instillationstherapie mit Gemcitabin scheint folglich das Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression im Rahmen eines NMIBC nicht zu verringern im Vergleich zu MMC. Unter Vorbehalt zeigten die Ergebnisse unserer retrospektiven Untersuchung auch, dass die Gemcitabin-Instillationstherapie der MMC-Instillationstherapie nicht wesentlich unterlegen war. Für eine valide Aussage ist jedoch eine prospektive Nicht-Unterlegenheitsstudie notwendig.

Der Einfluss einer Gemcitabin-Instillationstherapie auf das Rezidiv-Risiko wurde in mehreren Studien untersucht. In einer randomisierten klinischen Studie von Addeo et al. aus dem Jahr 2010 wurde die Effektivität und Toxizität einer Gemcitabin-Instillationstherapie über 6 Wochen und einer MMC-Instillationstherapie über 4 Wochen bei Patienten mit rezidivierendem NMIBC verglichen. Alle Patienten des

Kollektivs hatten zuvor eine BCG-Instillationstherapie erhalten, welche jedoch nicht den gewünschten Therapieerfolg zeigte. In der Gemcitabin-Gruppe lag das rezidivfreie Überleben nach 36 Monaten bei 72%. In der MMC-Gruppe lag es zum selben Zeitpunkt bei 61% ( $p = 0,021$ ). Zeitgleich zeigten zehn von 55 Patienten der MMC-Gruppe einen Krankheitsprogress, in der Gemcitabin-Gruppe waren es sechs von 54 Patienten ( $p = 0,140$ ). Die Inzidenz einer Zystitis war in der MMC-Gruppe signifikant höher ( $p = 0,012$ ) [93].

Eine Studie von Di Lorenzo et al. untersuchte die Effektivität der intravesikalen Instillation von Gemcitabin im Vergleich zur intravesikalen BCG-Rechallenge über einen Zeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit initialem BCG-Versagen. Die Gemcitabin-Gruppe erhielt in den ersten 6 Wochen zwei Instillationen pro Woche sowie anschließend wöchentliche Instillationen in drei aufeinander folgenden Wochen nach 3, 6 und 12 Monaten. Die BCG-Gruppe erhielt wöchentliche Instillationen in den ersten 6 Wochen sowie in drei aufeinander folgenden Wochen nach 3, 6 und 12 Monaten. In der BCG-Gruppe entwickelten 87,5% der Patienten ein Rezidiv, in der Gemcitabin-Gruppe waren es lediglich 52,5% ( $p = 0,002$ ). Gemcitabin konnte die Rezidiv-Rate effektiver senken als BCG und zeigte zudem einen signifikanten Vorteil im krebsfreien Überleben nach zwei Jahren (19% vs. 3%,  $p < 0,008$ ) [94].

In einer klinischen Studie von Bendary et al. wurden 80 Patienten mit erstdiagnostiziertem NMIBC Ta-T1 ohne begleitendes Carcinoma in situ rekrutiert. Sie erhielten entweder eine BCG- oder eine Gemcitabin-Instillationstherapie über 6 Wochen. Es zeigte sich eine gleichwertige Effektivität beider Therapieoptionen im Hinblick auf das Verhindern eines Tumorzidivs oder einer Progression (Rezidiv: 30 % vs. 25%,  $p = 0,61$ ; Progression: 9,5 % vs. 9,1%,  $p = 1,0$ ). Gemcitabin wurde von den Patienten allerdings besser toleriert und zeigte ein besseres Sicherheitsprofil. So gaben 35% der Patienten der BCG-Gruppe Dysurie als Nebenwirkung an, während es in der Gemcitabin-Gruppe 12,5% waren ( $p < 0,05$ ) [98].

In einer randomisierten prospektiven Studie von Porena et al. aus dem Jahr 2010 wurden Gemcitabin und BCG bei Patienten mit high-risk NMIBC verglichen. Die Patienten erhielten jeweils wöchentliche Instillationen über einen Zeitraum von 6

Wochen postoperativ, sowie eine Erhaltungstherapie mit Instillationen 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monate nach erfolgter TUR-B.

In den Ergebnissen der Studie zeigte sich die Gemcitabin-Instillationstherapie im Hinblick auf das Rezidiv-Risiko unterlegen. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 44 Monaten lag die Rezidivrate bei den Patienten, die mit BCG behandelt wurden bei 28,1%. Im Patientenkollektiv, welches mit Gemcitabin behandelt wurde lag diese bei 53,1% ( $p = 0,037$ ). Dem gegenüber stand eine bessere Verträglichkeit der Gemcitabin-Instillationen. 12,5% der BCG-Gruppe mussten die Therapie aufgrund von starken Nebenwirkungen abbrechen oder über einen längeren Zeitraum hinauszögern, in der Gemcitabin-Gruppe wurden keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen verzeichnet [92].

Eine große Übersichtsarbeit von Lu et al. aus dem Jahr 2020 verglich die Daten von insgesamt 75 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). In dieser Arbeit wurden BCG, MMC, Interferon, Gemcitabin und Thiopeta bezüglich ihrer Effektivität, ein Tumorrezidiv oder eine Tumorprogression beim NMIBC zu verhindern, verglichen. Eingeschlossen wurden die Daten von Patienten mit der Erstdiagnose eines NMIBC (pTa/pT1, ggf. mit pTis). Die Instillationstherapie wurde als Monotherapie appliziert. Basierend auf den Erkenntnissen der inkludierten Studien wird Gemcitabin als wirksamer eingestuft als BCG. Eine im Review enthaltene Fallkontrollstudie ergab, dass Gemcitabin unabhängig von Tumorgrad, Risiko und Anzahl der Tumore mit einer besseren krankheitsfreien Überlebensrate assoziiert war als BCG (85% vs. 64% nach 12 Monaten Beobachtungszeitraum,  $p = 0,04$ ). Obwohl die verfügbaren Studien, die BCG und Gemcitabin vergleichen, begrenzt sind, unterstreicht diese Arbeit die Wirksamkeit von Gemcitabin bei der Verhinderung von Rezidiven bei NMIBC [99,100].

Gemcitabin kann folglich durchaus eine Alternativtherapie für Patienten darstellen, die aufgrund einer Unverträglichkeit oder eines Therapieversagens für eine BCG-Behandlung ungeeignet sind. Bei Patienten mit einem low- oder intermediate-risk Tumor ist das Therapieansprechen besser, als bei Patienten mit einem high-risk Tumor.

Ein Vorteil der Gemcitabin-Therapie im Vergleich zu anderen Instillationstherapien ist die geringere Toxizität und der damit verbundene geringere Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Gemcitabin scheint von Patienten besser toleriert zu werden, als andere Instillationstherapien. In einer Studie von Gontero et al. aus dem Jahr 2013 wurde die Lebensqualität von Patienten untersucht, die entweder Gemcitabin oder BCG in reduzierter Dosis erhielten. Es zeigten sich mehr lokale und systemische Nebenwirkungen in der BCG-Gruppe (56,1% vs. 35,7%,  $p < 0,05$ ) [101]. Hierbei handelte es sich besonders um irritative Miktionsbeschwerden, wie Dysurie oder Hämaturie [94,101]. Laut einer Studie von Brausi et al. führen diese Nebenwirkungen bei der BCG-Instillationstherapie durchschnittlich in ca. 7,8% der Fälle zu einem Abbruch der Therapie [86].

Eine australische Studie von Prasanna et al. untersuchte ebenso die Effektivität und Toxizität der intravesikalen Anwendung von Gemcitabin im Vergleich zu BCG beim NMIBC. Es zeigte sich ein Trend zugunsten des krankheitsfreien Überlebens unter Gemcitabin-Therapie. Nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr lag das krankheitsfreie Überleben bei 85% in der Gemcitabin-Gruppe und bei 64% in der BCG-Gruppe ( $p = 0,04$ ). Zeitgleich zeigten sich bei der Anwendung von Gemcitabin weniger toxische Nebenwirkungen. Es berichteten 7% der Patienten, die eine Gemcitabin-Instillationstherapie erhielten über lokale oder systemische Nebenwirkungen. In der BCG-Gruppe kam es bei 44% der Patienten zu relevanten Nebenwirkungen ( $p < 0,05$ ). Bei acht dieser Patienten kam es in Folge dessen zu einem Therapieabbruch. In der Gemcitabin-Gruppe wurde keine Therapie abgebrochen [100].

Das Hauptaugenmerk unserer Studie lag zwar auf den vergleichenden Untersuchungen von MMC und Gemcitabin. Wir befassten uns jedoch auch mit einigen weiteren selteneren Instillationstherapeutika (Epirubicin, Doxorubicin und Farmorubicin). In unseren Berechnungen mittels Cox-Regression zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse im Hinblick auf das Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko. Einzig in einer Überlebenszeitanalyse konnte sich Doxorubicin als signifikant überlegene Substanz gegenüber der Vergleichsgruppe (MMC) herauskristallisieren.

Es gibt einige Studien, die die Position der o.g. Instillationstherapeutika näher beleuchten. Eine Metaanalyse von Shang et al. aus dem Jahr 2011 vergleicht die Effektivität und Sicherheit von BCG mit Epirubicin in der Anwendung bei NMIBC (Ta/T1). Fünf Studien wurden vergleichend betrachtet. Die Daten der Metaanalyse weisen darauf hin, dass die intravesikale BCG-Behandlung wirksamer ist als Epirubicin bei der Reduzierung von Tumorrezidiven. Im Beobachtungszeitraum entwickelten 35,5% der Patienten in der BCG-Gruppe und 51,4% in der Epirubicin-Gruppe ein Rezidiv ( $p < 0,05$ ). Jedoch zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben zwischen BCG und Epirubicin ( $p = 0,12$ ). Zusätzlich scheint BCG mit einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden zu sein, wie beispielsweise durch das Medikament verursachte Zystitis, Hämaturie oder systemische Toxizität (34,8% vs. 1,3%,  $p < 0,05$ ) [102].

Eine retrospektive Studie von Fukuokaya et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte die postoperative, einmalige intravesikale Instillation von Doxorubicin im Hinblick auf das Rezidivrisiko beim NMIBC. Die Applikation von Doxorubicin, im Vergleich zur alleinigen TUR-B, verlängert signifikant die Zeit bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs (HR = 0,68,  $p = 0,024$ ) [103]. Doxorubicin könnte damit eine Alternative zu anderen evidenzbasierten Chemotherapeutika für die intravesikale Frühinstillation sein. Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass die Kontroll-Gruppe lediglich eine TUR-B ohne weitere postoperative Instillation erhielt.

Ali-el-Dein et al. führten im Jahr 1997 eine randomisierte prospektive Studie durch, um die intravesikale Anwendung von Epirubicin und Doxorubicin beim NMIBC (pTa/pT1) mit einander zu vergleichen. Es zeigte sich eine signifikante Verringerung des Rezidivrisikos in der Epirubicin-Gruppe im Vergleich zur Doxorubicin-Gruppe (17,8% vs. 39,3%,  $p < 0,001$ ).

Chemotherapeutika für die intravesikale Instillation wie Epirubicin, Farmorubicin oder Doxorubicin sind laut aktueller Studienlage der intravesikalen Instillation von BCG unterlegen. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigt sich jedoch wiederholt kein signifikanter Unterschied. Zusätzlich führt die Anwendung von Epirubicin, Farmorubicin oder Doxorubicin zu weniger relevanten Nebenwirkungen und ist folglich besser verträglich.

Ein Vorteil der von uns durchgeführten Studie ist die lange Nachbeobachtung, sodass auch spät aufgetretene Ereignisse noch in den Berechnungen berücksichtigt werden konnten. Bisher beschäftigten sich nur wenige Studien mit der Wirksamkeit von Gemcitabin als Erstlinientherapie beim NMIBC. Die große Patientendatenbank ermöglichte eine intensive Datenerhebung sowie eine große Auswahl an Patienten, die in diese Auswertung eingeschlossen werden konnten.

Limitierend ist die geringe Fallzahl in den Untersuchungsgruppen. Durch die niedrige Fallzahl konnte in den Gruppen auch nur eine geringe Anzahl von Ereignissen verzeichnet werden. Dieses muss bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Aufgrund lückenhafter Dokumentation und des retrospektiven Studiendesigns war es nicht möglich, Daten zur Toxizität zu erheben.

Dennoch kann diese Studie zur Weiterentwicklung des Konzeptes der intravesikalen Instillationstherapie beim NMIBC beitragen. Weitere prospektive Studien, die die Wirksamkeit von Gemcitabin als Erstlinientherapie beim NMIBC beleuchten, könnten Gemcitabin als alternatives intravesikales Therapeutikum etablieren. Als Zweitlinientherapie nach initialem Therapieversagen wurde Gemcitabin bereits weitreichend untersucht.

## 5. Fazit

Das nicht muskelinvasive Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigeren und aggressiveren urologischen Tumorentitäten. Eine effektive, verträgliche und frühzeitige Therapie ist aus diesem Grund besonders essentiell, um ein mögliches Fortschreiten der Erkrankung und letztlich eine radikale Zystektomie, die mit erheblichen Einschränkungen für die Lebensqualität der Patienten einhergeht, zu vermeiden.

Die Instillationstherapie im Anschluss an die transurethrale Entfernung des Primärtumors soll das rezidivfreie und progressionsfreie Überleben der Patienten verbessern. Hierfür hat sich die intravesikale Anwendung von BCG in vielen klinischen Studien bewährt. Gerade bei high-risk Tumoren mit einem hohen Rezidiv- und Progressionsrisiko profitieren die Patienten von der intravesikalen BCG-Instillationstherapie.

Bei low- und intermediate-risk Tumoren kommt häufig auch die Chemoinstillation zum Einsatz. Dies kann je nach Tumorentität entweder als Frühinstillation im direkten Anschluss an die TUR-B oder als adjuvante Therapie über einige Monate erfolgen. Prinzipiell eignen sich hierfür eine Reihe verschiedener Chemotherapeutika.

Unsere Studie untersuchte die Effektivität der intravesikalen Frühinstillation bzw. Induktionsinstillationen von Gemcitabin, Epirubicin, Doxorubicin und Farmorubicin im Vergleich zu MMC beim NMIBC. Bei der Untersuchung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression der Erkrankung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden. Lediglich in Hinblick auf das Progressions-Risiko zeigte sich ein statistischer Trend zugunsten der Gemcitabin-Therapie im Vergleich zur MMC-Therapie.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacille Calmette-Guérin
CI	Confidence Intervall / Konfidenzintervall
CIS	Carcinoma in situ
CUTEO	Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico
DNA	Deoxyribonucleic Acid / Desoxyribunukleinsäure
EAU	European Association for Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HNPCC	Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer / Hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
HR	Hazard Ratio
IBM	International Business Machines Corporation
MCNA	Mycobacterium Phlei Cell Wall-Nucleic Acid Complex / Mycobakterium-Phlei-Zellwand-Nucleinsäure-Komplex
MIBC	Muscle-invasive Bladder Cancer / muskelinvasives Harnblasenkarzinom
MMC	Mitomycin C
NAT	N-Acetyltransferase
NBI	Narrow Band Imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMIBC	Non-muscle-invasive Bladder Cancer / nicht muskelinvasives Harnblasenkarzinom
PDD	Photodynamische Diagnostik
PUNLMP	papillary urothelial neoplasm of low malignant potential / papilläre urotheliale Neoplasie von niedrigem malignem Potential
RCT	Randomized Controlled Trial/ Randomisierte Kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch Institut
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNM	Tumor Node Metastasis
TUR-B	Transurethrale Resektion der Blase
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* 2017; 71: 96–108. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.010
- [2] kid\_2021\_c67\_harnblase.pdf.
- [3] Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Bray - 2018 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. . Im Internet: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>; Stand: 11.03.2021
- [4] Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol* 2019; 76: 639–657. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.016
- [5] Koch-Institut R, e.V G der epidemiologischen K in D. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019; doi:10.25646/5977
- [6] Liedberg F, Hagberg O, Holmäng S, et al. Local recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer in Sweden: a population-based follow-up study. *Scand J Urol* 2015; 49: 290–295. doi:10.3109/21681805.2014.1000963
- [7] Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB. Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Onkol* 2018; 24: 6–13. doi:10.1007/s00761-017-0325-4
- [8] Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234–241. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033
- [9] Jiang X, Yuan J-M, Skipper PL, et al. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res* 2007; 67: 7540–7545. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0048
- [10] Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA J Am Med Assoc* 2011; 306: 737–745. doi:10.1001/jama.2011.1142
- [11] Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med* 2014; 71: 667–674. doi:10.1136/oemed-2013-102056
- [12] Pesch B, Taeger D, Johnen G, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 715–724. doi:10.1007/s00420-013-0916-3
- [13] Aben KKH, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98: 274–278. doi:10.1002/ijc.10191
- [14] Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, et al. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer* 2015; 136: 1117–1124. doi:10.1002/ijc.29062
- [15] Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 1203–1214. doi:10.1093/hmg/ddv492
- [16] Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and Genetic Risk of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract. *Urol Oncol* 2008; 26: 451–464. doi:10.1016/j.urolonc.2008.02.016
- [17] Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial

cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 379–385.

doi:10.1016/j.eururo.2012.07.047

[18] van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJL, et al. Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet* 2010; 47: 464–470. doi:10.1136/jmg.2010.076992

[19] Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, et al. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. *J Urol* 1979; 122: 163–164. doi:10.1016/s0022-5347(17)56306-5

[20] Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study | *The BMJ*. . Im Internet: <https://www.bmj.com/content/352/bmj.i1541>; Stand: 22.03.2021

[21] Lemy A, Wissing KM, Rorive S, et al. Late onset of bladder urothelial carcinoma after kidney transplantation for end-stage aristolochic acid nephropathy: a case series with 15-year follow-up. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2008; 51: 471–477. doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.015

[22] Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 524–530. doi:10.1093/jnci/87.7.524

[23] TNM Classification of Malignant Tumours - Google Books. . Im Internet: [https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=72sC1Zk6OgQC&oi=fnd&pg=PT1&ots=1WR\\_Y0odcZ&sig=zwg3DK2cxzzdeTZ9Q0HuCVs0Eil&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=72sC1Zk6OgQC&oi=fnd&pg=PT1&ots=1WR_Y0odcZ&sig=zwg3DK2cxzzdeTZ9Q0HuCVs0Eil&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false); Stand: 06.04.2021

[24] Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435–1448. doi:10.1097/00000478-199812000-00001

[25] MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007; 51: 889–897; discussion 897-898. doi:10.1016/j.eururo.2006.10.037

[26] Harnleiter, Harnröhre, Harnblase – Das Urogenitalsystem. Lect Mag 2015; Im Internet: <https://www.lecturio.de/magazin/ableitende-harnorgane/>; Stand: 06.04.2021

[27] S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom. 2020; 400

[28] Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology* 2005; 66: 90–107. doi:10.1016/j.urology.2005.06.135

[29] Wallace DMA. Symptomatology. In: Zingg EJ, Wallace DMA, Hrsg. *Bladder Cancer*. London: Springer; 1985: 77–85

[30] Ramirez D, Gupta A, Canter D, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* 2016; 117: 783–786. doi:10.1111/bju.13345

[31] Shephard EA, Stapley S, Neal RD, et al. Clinical features of bladder cancer in primary care. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 2012; 62: e598-604. doi:10.3399/bjgp12X654560

[32] 07-Muscle-Invasive-BC\_LR.pdf.

[33] Mariappan P, Finney SM, Head E, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 2012; 109: 1666–1673. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x

- [34] Langbein S, Badawi K, Haecker A, et al. Persistence, recurrence, and progression rates of superficial bladder tumours after resection using the differentiated technique. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent* 2006; 15: 215–218. doi:10.1159/000092184
- [35] Richterstetter M, Wullich B, Amann K, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int* 2012; 110: E76-79. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10904.x
- [36] Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol* 2010; 57: 843–849. doi:10.1016/j.eururo.2009.05.047
- [37] Zheng C, Lv Y, Zhong Q, et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012; 110: E680-687. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11500.x
- [38] Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015; 33: 66.e25-31. doi:10.1016/j.urolonc.2014.06.008
- [39] Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002; 41: 284–289. doi:10.1016/s0302-2838(02)00006-4
- [40] Karakiewicz PI, Benayoun S, Zippe C, et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006; 97: 997–1001. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06036.x
- [41] Soria F, Droller MJ, Lotan Y, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018; 36: 1981–1995. doi:10.1007/s00345-018-2380-x
- [42] Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466–465; discussion 475-477. doi:10.1016/j.eururo.2005.12.031
- [43] Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009; 182: 2195–2203. doi:10.1016/j.juro.2009.07.016
- [44]. Im Internet: <https://www.aeu.es/CUETO.html>; Stand: 08.12.2021
- [45] Sivalingam S, Probert JL, Schwaibold H. The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer. *BJU Int* 2005; 96: 759–762. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05710.x
- [46] Vianello A, Costantini E, Del Zingaro M, et al. Repeated white light transurethral resection of the bladder in nonmuscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2011; 25: 1703–1712. doi:10.1089/end.2011.0081
- [47] Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88: 209–216. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x
- [48] Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67: 1216–1223. doi:10.1016/j.urology.2005.12.014

- [49] Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168: 1964–1970. doi:10.1097/01.ju.0000034450.80198.1c
- [50] Medac\_BCG.pdf.
- [51] medac\_MMC.pdf.
- [52] Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009; 125: 1747–1754. doi:10.1002/ijc.24439
- [53] Kapoor A. Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs* 2008; 68 Suppl 1: 11–19. doi:10.2165/00003495-200868001-00003
- [54] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2007; 370: 59–67. doi:10.1016/S0140-6736(07)61050-2
- [55] Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56: 247–256. doi:10.1016/j.eururo.2009.04.038
- [56] Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93: 485–490. doi:10.1111/j.1464-410x.2003.04655.x
- [57] Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004; 63: 682–686; discussion 686-687. doi:10.1016/j.urology.2003.11.049
- [58] 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; 63: 462–472. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.039
- [59] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319: 1880–1888. doi:10.1001/jama.2018.4657
- [60] Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. Randomized study of single early instillation of (2"R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 2363–2368. doi:10.1002/cncr.10496
- [61] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol* 2016; 69: 231–244. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.050
- [62] Serretta V, Morgia G, Altieri V, et al. A 1-year maintenance after early adjuvant intravesical chemotherapy has a limited efficacy in preventing recurrence of intermediate risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2010; 106: 212–217. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09153.x
- [63] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a

- systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008; 53: 709–719. doi:10.1016/j.eururo.2008.01.015
- [64] Huang P, Chubb S, Hertel LW, et al. Action of 2',2'-difluorodeoxycytidine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6110–6117
- [65] Tomasz M. Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective). *Chem Biol* 1995; 2: 575–579. doi:10.1016/1074-5521(95)90120-5
- [66] Onrust SV, Wiseman LR, Goa KL. Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer. *Drugs Aging* 1999; 15: 307–333. doi:10.2165/00002512-199915040-00006
- [67] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21: 765–769
- [68] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186–2190, quiz 2435. doi:10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2
- [69] Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol* 2005; 174: 1115–1118. doi:10.1097/01.ju.0000168657.51551.49
- [70] Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980; 46: 1158–1163. doi:10.1002/1097-0142(19800901)46:5<1158::aid-cnrc2820460514>3.0.co;2-e
- [71] Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol* 1989; 142: 1589–1593. doi:10.1016/s0022-5347(17)39174-7
- [72] Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749–752. doi:10.1016/s0022-5347(17)36198-0
- [73] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001; 19: 666–675. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.666
- [74] Stein JP, Skinner DG. Radical Cystectomy. *BJU Int* 2004; 94: 197–221. doi:https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2004.04981.x
- [75] Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007; 177: 1283–1286; discussion 1286. doi:10.1016/j.juro.2006.11.090
- [76] Huguet J, Crego M, Sabaté S, et al. Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol* 2005; 48: 53–59; discussion 59. doi:10.1016/j.eururo.2005.03.021
- [77] Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, et al. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2009; 27: 155–159. doi:10.1016/j.urolonc.2007.11.033
- [78] Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 164: 685–689. doi:10.1097/00005392-200009010-00016

- [79] Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, et al. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2016; 117: 456–462. doi:10.1111/bju.13088
- [80] Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2009; 182: 1313–1317. doi:10.1016/j.juro.2009.06.017
- [81] Tan WS, Panchal A, Buckley L, et al. Radiofrequency-induced Thermo-chemotherapy Effect Versus a Second Course of Bacillus Calmette-Guérin or Institutional Standard in Patients with Recurrence of Non-muscle-invasive Bladder Cancer Following Induction or Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Therapy (HYMN): A Phase III, Open-label, Randomised Controlled Trial. *Eur Urol* 2019; 75: 63–71. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.005
- [82] Morales A, Herr H, Steinberg G, et al. Efficacy and safety of MCNA in patients with nonmuscle invasive bladder cancer at high risk for recurrence and progression after failed treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2015; 193: 1135–1143. doi:10.1016/j.juro.2014.09.109
- [83] Wright KM. FDA Approves Pembrolizumab for BCG-Unresponsive NMIBC. *Oncol Williston Park N* 2020; 34: 44
- [84] Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, et al. Intravesical rAd-IFN $\alpha$ /Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017; 35: 3410–3416. doi:10.1200/JCO.2017.72.3064
- [85] Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Interim results. *Urol Oncol* 2018; 36: 440–447. doi:10.1016/j.urolonc.2017.07.005
- [86] Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol* 2014; 65: 69–76. doi:10.1016/j.eururo.2013.07.021
- [87] van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol* 2003; 44: 429–434. doi:10.1016/s0302-2838(03)00357-9
- [88] Matzen M, Offermann A, Tharun L, et al. [Intravesical Gemcitabine instillations following BCG failure and allergy to Mitomycin: A unique case of a patient with an inverted papilloma of the bladder]. *Aktuelle Urol* 2021; 52: 43–46. doi:10.1055/a-1312-9032
- [89] Solsona E, Madero R, Chantada V, et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guérin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2015; 67: 508–516. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.026
- [90] Herr HW, Dalbagni G. Defining Bacillus Calmette-Guerin Refractory Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 2003; 169: 1706–1708. doi:10.1097/01.ju.0000062605.92268.c6
- [91] Witjes JA. Management of BCG failures in superficial bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006; 49: 790–797. doi:10.1016/j.eururo.2006.01.017

- [92] Porena M, Del Zingaro M, Lazzeri M, et al. Bacillus Calmette-Guérin versus gemcitabine for intravesical therapy in high-risk superficial bladder cancer: a randomised prospective study. *Urol Int* 2010; 84: 23–27. doi:10.1159/000273461
- [93] Addeo R, Caraglia M, Bellini S, et al. Randomized Phase III Trial on Gemcitabine Versus Mytomicin in Recurrent Superficial Bladder Cancer: Evaluation of Efficacy and Tolerance. *J Clin Oncol* 2010; 28: 543–548. doi:10.1200/JCO.2008.20.8199
- [94] 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. *Cancer* 2010; 116: 1893–1900. doi:10.1002/cncr.24914
- [95] Serretta V, Galuffo A, Pavone C, et al. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I-II study on marker lesions. *Urology* 2005; 65: 65–69. doi:10.1016/j.urology.2004.08.027
- [96] Bartoletti R, Cai T, Gacci M, et al. Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma: results of a Phase II prospective multicenter study. *Urology* 2005; 66: 726–731. doi:10.1016/j.urology.2005.04.062
- [97] Gontero P, Casetta G, Maso G, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004; 46: 339–343. doi:10.1016/j.eururo.2004.05.001
- [98] Bendary L, Khalil S, Shahin A, et al. 1655 intravesical gemcitabine versus bacillus calmette-guerin ( bcg) in treatment of non-muscle invasive bladder cancer: short term comparative study. *J Urol* 2011; 185: e664–e665. doi:10.1016/j.juro.2011.02.1765
- [99] Lu J, Xia Q, Lu Y, et al. Efficacy of intravesical therapies on the prevention of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Med* 2020; 9: 7800–7809. doi:10.1002/cam4.3513
- [100] Prasanna T, Craft P, Balasingam G, et al. Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette–Guérin for the Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: An Evaluation of Efficacy and Toxicity. *Front Oncol* 2017; 7: 260. doi:10.3389/fonc.2017.00260
- [101] Gontero P, Oderda M, Mehnert A, et al. 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. *J Urol* 2013; 190: 857–862. doi:10.1016/j.juro.2013.03.097
- [102] Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006885. doi:10.1002/14651858.CD006885.pub2
- [103] Fukuokaya W, Kimura T, Miki J, et al. Effectiveness of Intravesical Doxorubicin Immediately Following Resection of Primary Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18: e55–e61. doi:10.1016/j.clgc.2019.09.005

## 8. Anhang



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
PD Dr. med. Kramer  
Klinik für Urologie

im Hause

mario.kramer@uksh.de

nachrichtlich:

Frau Merle Matzen, merle.matzen12495@gmail.com

### Ethik-Kommission

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 3101 1008  
Fax: +49 451 3101 1024  
ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 20-408A**

Datum: 20. Oktober 2020

### **Vergleich historischer vs. aktueller intravesikaler Instillationstherapien beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom - eine retrospektive Analyse mit Fokus auf Rezidivereignisse**

**E-Mail von Frau Merle Matzen vom 16. Oktober 2020**

Sehr geehrter Herr Dr. Kramer,

mit Ihrem o.g. Schreiben informiert Frau Matzen uns über o.g. Doktorarbeit.

Folgende Unterlagen lagen vor:

- E-Mail vom 16. Oktober 2020
- Studienprotokoll in der Version 1.0 vom 16. Oktober 2020.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. Katalinic', written over a horizontal line.

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Mario Kramer für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Ich danke zudem meiner Kobetreuerin PD Dr. med. Marie Christine Roesch für ihre enorme Unterstützung und ihre geduldigen Korrekturen dieser Dissertation.

Außerdem möchte ich mich beim Direktor der Klinik für Urologie am UKSH Lübeck Professor Dr. Axel Stuart Merseburger bedanken, der mich in meinem wissenschaftlichen und beruflichen Werdegang allzeit unterstützt.

Meinen Eltern und meinem Ehemann danke ich für ihre Geduld und stetigen Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.