

AUS DER FAKULTÄT
FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. HANS-MARTIN FRITSCHKE
UROLOGIE

PHOTODYNAMISCH-ASSISTIERTER TURB MIT EINMALIGER INTRAVESIKALER
MITOMYCIN-INSTILLATION VS. WEIßLICHT-TURB MIT FORTGESETZTER MITO-
MYCIN-INSTILLATIONSTHERAPIE BEI EORTC-SCORE INTERMEDIÄREM
NICHT-MUSKELINVASIVEM HARNBLASENKARZINOM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Thomas Zierer

2020

AUS DER FAKULTÄT
FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. HANS-MARTIN FRITSCHKE
UROLOGIE

PHOTODYNAMISCH-ASSISTIERTER TURB MIT EINMALIGER INTRAVESIKALER
MITOMYCIN-INSTILLATION VS. WEIßLICHT-TURB MIT FORTGESETZTER MITO-
MYCIN-INSTILLATIONSTHERAPIE BEI EORTC-SCORE INTERMEDIÄREM
NICHT-MUSKELINVASIVEM HARNBLASENKARZINOM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Thomas Zierer

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans-Martin Fritsche
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Mark Berneburg
Tag der mündlichen Prüfung:	13.07.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Anatomie der Harnblase bzw. Innenstruktur und Wandaufbau	7
1.2 Harnblasenkarzinom	7
1.2.1 Epidemiologie.....	7
1.2.2 Risikofaktoren.....	8
1.2.2.1 Genetische Prädisposition.....	8
1.2.2.2 Rauchen.....	8
1.2.2.3 Berufliches Risiko.....	8
1.2.2.4 Weitere Risikofaktoren.....	8
1.2.3 Klassifikation.....	9
1.2.3.1 Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom und TNM-Klassifikation.....	9
1.2.3.2 Grading.....	11
1.2.4 Diagnostik.....	11
1.2.4.1 Symptome.....	11
1.2.4.2 Bildgebung.....	11
1.2.4.3 Urinzytologie.....	11
1.2.4.4 Zystoskopie.....	12
1.2.4.5 Transurethrale Resektion der Harnblase (TURB).....	12
1.2.5 Prognose.....	13
1.2.5.1 Risikostratifizierung.....	13
1.2.5.2 EORTC-Risikotabellen.....	13
1.2.6 Therapie.....	14
1.2.6.1 Tabakabstinenz.....	14
1.2.6.2 Zweitresektion.....	14
1.2.6.3 Adjuvante Therapie.....	14
1.2.6.4 Rezidiv und Versagen nach Bacillus Calmette-Guérin-Therapie.....	15
1.2.7 Nachsorge.....	17
2 Zielsetzung und Fragestellung	18
2.1 Überblick	18
2.2 Entstehung von Rezidiven	18
2.3 Photodynamisch-assistierte TURB vs. Weißlicht-TURB	19
2.4 Fragestellung	19
2.5 Zielsetzung	19
3 Material und Methoden	21
3.1 Studiendesign	21
3.2 Patientenrekrutierung	21
3.3 Patientenselektion	21
3.3.1 Einschlusskriterien.....	21
3.3.2 Ausschlusskriterien.....	22
3.3.3 Studienabbruchkriterien.....	22

3.4 Vorgehensweise/Durchführung	23
3.4.1 Screening und Patienteneinschluss	23
3.4.2 Randomisierung	23
3.5 Behandlung der Patienten	24
3.5.1. Anwendung der Studienmedikamente	24
3.5.1.1 Hexaminolävulinat	24
3.5.1.2 Mitomycin	24
3.5.1.3 Begleitmedikation	24
3.5.2 Studienarm: Photodynamisch-assistierte TURB.....	25
3.5.3 Studienarm: Weißlicht-assistierte TURB	25
3.6 Follow-up	25
3.6.1 Nachsorge laut initialem Studienprotokoll	25
3.6.2 Nachsorge nach Änderung des Studienprotokolls	26
3.7 Statistik	27
3.7.1 Software	27
3.7.2 Populationsanalyse.....	27
3.7.3 Schwerwiegende Abweichung vom Studienprotokoll.....	28
3.7.4 Kaplan-Meier-Kurve und Cox proportional Hazards Modell.....	28
3.8 Primärer Endpunkt	29
3.8.1 Definition	29
3.8.2 Erfassung des rezidivfreien Überlebens.....	29
3.8.3 Stichprobenumfang und Definition der Nicht-Unterlegenheit	29
3.8.4 Hypothesen	30
3.9 Sekundäre Endpunkte	31
3.9.1 Gesamtüberleben.....	31
3.9.2 Lebensqualität	31
3.10 Sicherheitsanalyse	31
4 Ergebnisse	33
4.1 Studienpopulation	33
4.1.1 Studiendauer	33
4.1.2 Screening und Patienteneinschluss	33
4.1.3 Ausschluss und Studienabbruch	33
4.1.3.1 Aufgetretene schwerwiegende Abweichungen vom Studienprotokoll	33
4.1.3.2 Ausgeschlossene Patienten.....	34
4.1.3.3 Rezidiv oder Tod	34
4.1.4 CONSORT-Flussdiagramm	35
4.2 Primärer Endpunkt	36
4.2.1 Ergebnisse der Per-Protocol-Population	36
4.2.1.1 Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio.....	36
4.2.1.2 Cox proportional Hazards Modell.....	37
4.2.1.3 Kaplan-Meier-Schätzer und medianes rezidivfreies Überleben.....	37
4.2.2 Ergebnisse der Intention-to-treat-Population	43
4.2.2.1 Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio	43

4.2.2.2 Cox proportional Hazards Modell.....	44
4.2.2.3 Kaplan-Meier-Schätzer und medianes rezidivfreies Überleben.....	44
4.2.3 Vergleich Per-Protocol- und Intention-to-treat-Analyse	50
4.3 Sekundäre Endpunkte.....	51
4.3.1 Gesamtüberleben.....	51
4.3.1.1 Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio	51
4.3.1.2 Cox proportional Hazards Modell.....	52
4.3.2 Lebensqualität	52
4.3.2.1 EORTC QLQ-C30.....	52
4.3.2.2 EORTC QLQ-NMIBC24	69
4.4 Sicherheit der Behandlung	80
5 Diskussion	82
5.1 Wirksamkeit des Behandlungsschemas.....	82
5.2 Gesamtüberleben.....	84
5.3 Lebensqualität.....	84
5.4 Sicherheit der Behandlung	85
5.5 Stärken und Schwächen der Studie	85
5.6 Ausblick	86
6 Zusammenfassung.....	87
7 Literaturverzeichnis.....	89
8 Anhang	97
8.1 Liste der Studienzentren	97
8.2 Formblatt zur Erfassung des rezidivfreien Überlebens.....	99
8.3 Fragebögen.....	100
8.3.1 EORTC-Fragebogen QLQ-C30	100
8.3.2 EORTC-Fragebogen QLQ-NMIBC24.....	102
9 Eidesstattliche Erklärung	104
10 Lebenslauf.....	105
11 Danksagung.....	107

Abkürzungsverzeichnis

BCG:	Bacillus Calmette-Guérin
CIS:	Carcinoma in situ
EAU:	European Association of Urology
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HG:	High-grade
HR:	Hazard Ratio
ICH:	International Conference of Harmonisation
ITT:	Intention-to-treat
NMIBC:	Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom
PDD:	Photodynamische Diagnostik
PP:	Per-Protocol
TURB:	Transurethrale Resektion der Blase
UBC:	Urothelial bladder cancer
WHO:	World Health Organization
WL:	Weißlicht

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Harnblase bzw. Innenstruktur und Wandaufbau

Die Harnblase (Vesica urinaria) ist ein muskuläres Hohlorgan, das den aus beiden Harnleitern (Ureteres) einfließenden Urin sammelt und dessen Ausscheidung portioniert. Anatomisch wird die Harnblase in den von Peritoneum überzogenen Körper (Corpus vesicae), der kranial in den Scheitel (Apex vesicae) übergeht, und den Blasengrund (Fundus vesicae) gegliedert. Am Fundus befinden sich die Einmündungen der Ureteren (Ostia ureterum). Diese bilden zusammen mit dem Abgang der Harnröhre (Ostium urethrae internum) das Blasendreieck (Trigonum vesicae) [1,2].

Die Wand der Harnblase besteht innen aus Schleimhaut (Tunica mucosa), welche von Übergangsepithel (Urothel) bedeckt ist. Die angrenzende kräftige Muskelschicht (Tunica muscularis) ist dreilagig und bildet den M. detrusor vesicae. Lediglich am Trigonum vesicae ist die Muskelschicht zweilagig. Die äußere Schicht (Tunica adventitia, bzw. kranial die Tunica serosa des Peritoneums) grenzt die Harnblase zum umliegenden Gewebe ab [1,2].

1.2 Harnblasenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Harnblasenkarzinom ist weltweit die am siebthäufigsten diagnostizierte Krebserkrankung der männlichen Bevölkerung. Bei Berücksichtigung beider Geschlechter steht es weltweit auf Platz elf, in Deutschland hingegen auf Platz fünf der häufigsten Krebserkrankungen [3].

Gemäß GLOBOCAN betrug die geschätzte altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100.000 Personenjahre weltweit 3,2 für Männer und 0,9 für Frauen im Jahr 2012 [3]. In Deutschland lag diese bei 3,1 für Männer und 1,2 für Frauen [4].

Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2014 22430 Männer und 7100 Frauen an einem Harnblasenkarzinom. Histologisch lag in etwa 94% der Fälle ein Urothelkarzinom vor, andere Formen (z.B. Plattenepithel- oder Adenokarzinom) sind selten. Das Erkrankungsrisiko für invasive und nichtinvasive Formen war mit dem Alter linear ansteigend. Bei Patienten unter 45 Jahren lag deutlich häufiger ein nicht-muskelinvasives Stadium als ein invasives Stadium vor. Der Trend der letzten Jahre zeigt einen Rückgang von Inzidenz und Mortalität, bezogen auf die EU gehört Deutschland zu den Ländern mit der niedrigsten Blasenkrebssterblichkeit [5].

1.2.2 Risikofaktoren

Bei den Risikofaktoren des urothelialen Blasenkarzinoms (UBC) unterscheidet man zum einen hereditäre genetische Prädispositionen und zum anderen eine externe Exposition gegenüber Karzinogenen.

1.2.2.1 Genetische Prädisposition

Das Risiko für ein urotheliales Blasenkarzinom ist für erstgradige Verwandte von Patienten mit UBC etwa zweifach höher. Vererbte genetische Faktoren, wie z.B. Langsam-Acetylierer N-Acetyltransferase (NAT2) Varianten oder Glutathion-S-Transferase mu1 (GSTM1)-null Genotypen wurden als Risikofaktoren für UBC herausgearbeitet. Dabei liegt ihre Bedeutung vor allem in der Verstärkung des Risikos bei gleichzeitiger Exposition gegenüber Karzinogenen, indem sie z.B. an der Metabolisierung von Tabakrauch beteiligt sind [6].

1.2.2.2 Rauchen

Das Rauchen wird für ca. 50% der Blasenkarzinome verantwortlich gemacht und ist somit der bedeutendste Risikofaktor. Die im Tabakrauch enthaltenen aromatischen Amine werden renal ausgeschieden und stellen Karzinogene für den gesamten Harntrakt dar [6].

1.2.2.3 Berufliches Risiko

Als zweitgrößter Risikofaktor wird die berufliche Exposition mit Karzinogenen wie aromatischer Amine, polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe und chlorierter Kohlenwasserstoffe genannt. Diese werden vor allem in der industriellen Herstellung und Verarbeitung von Farbe, Farbstoffen, Metall und Erdölprodukten eingesetzt. Etwa 20% der Blasenkarzinome werden mit dieser beruflichen Exposition in Verbindung gebracht. Nach Bekanntwerden dieser Zusammenhänge wurden Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt, um die Exposition mit diesen Karzinogenen so gering wie möglich zu halten [6].

1.2.2.4 Weitere Risikofaktoren

Weiterhin werden Ernährung und Trinkverhalten mit der potentiellen Zufuhr von Karzinogenen als Risikofaktoren diskutiert. Ein eindeutiger Zusammenhang mit der Häufigkeit von Blasenkarzinomen konnte in Studien bisher jedoch nicht gezeigt werden.

In Bangladesch und Chile konnte dagegen eine Verschmutzung des Trinkwassers mit Arsen als Ursache von Blasenkarzinomen gefunden werden [6].

Bezüglich des Geschlechts zeigen sich bei Frauen eine niedrigere Inzidenz und eine höhere Mortalität. Ersteres wird auf die frühere niedrigere Prävalenz von Tabakkonsum durch Frauen im Vergleich zu Männern zurückgeführt. Die Gründe für die höhere Mortalität sind unklar und möglicherweise multifaktoriell.

Zudem können Krankheiten das Risiko für die Entwicklung von UBC erhöhen. Dies kann durch direkte Einwirkung in Form von chronischer Harnstauung oder chronischen Infektionen sowie Bilharziose erfolgen. Auch Nebenwirkungen einer Behandlung, z.B. bei Strahlentherapie oder den Medikamenten Cyclophosphamid und Pioglitazon, zeigten einen ursächlichen Zusammenhang [6].

1.2.3 Klassifikation

1.2.3.1 Nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom und TNM-Klassifikation

Papilläre Tumore, die auf die Mucosa begrenzt sind oder die Lamina propria infiltrieren, werden gemäß der TNM-Klassifikation als Stadium Ta oder T1 definiert. Flache, high-grade Tumore werden als CIS deklariert. Diese Tumore gehören zur Gruppe der nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinome (NMIBC) [7]. Die vollständige TNM-Klassifikation kann Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: 2009 TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase (in Anlehnung an [7])

T: Primärtumor	
TX	Keine Aussage über den Primärtumor möglich
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
Ta	Nichtinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskelschicht
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskelschicht (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefere Muskelschicht (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Bindegewebe
T2a	mikroskopisch
T3a	makroskopisch (extravesikale Raumforderung)
T4	Tumor infiltriert mind. eines der folgenden Gewebe: Prostata, Uterus, Vagina, Beckenwand, oder Bauchwand
T4a	Tumor infiltriert Prostata, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor infiltriert Becken- oder Bauchwand
N: Lymphknoten	
NX	Keine Aussage über Lymphknotenbeteiligung möglich
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastase(n) der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M: Fernmetastasen	
MX	Keine Aussage über Fernmetastasierung möglich
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

1.2.3.2 Grading

Papilläre Blasenkarzinome werden gemäß des Grading-Systems der WHO von 1973 nach ihrer histologischen Differenzierung eingeteilt. Unterschieden werden:

- Urotheliales Papillom
- G1: gut differenziert
- G2: mäßig differenziert
- G3: schlecht differenziert

Die neuere histologische Einteilung von 2004 unterscheidet Urotheliales Papillom (vollständig benigne Läsion), Papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig-malignem Potential (PUNLMP), low-grade papilläres urotheliales Karzinom und high-grade papilläres urotheliales Karzinom. Für Carcinoma in situ existiert eine eigene Einteilung, die hier nicht weiter ausgeführt wird [7].

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Symptome

Das wichtigste Symptom von UBC ist die meist schmerzlose Makrohämaturie. Weitere Begleitsymptome können Dysurie oder Pollakisurie sein [8,9].

Zur Diagnosefindung empfiehlt die European Association of Urology (EAU) folgende Untersuchungen:

1.2.4.2 Bildgebung

Die transabdominelle Sonographie wird vor allem zur Erkennung von Raumforderungen der Nieren, Harnstauung oder intraluminalen Tumoren der Blase eingesetzt.

Als weiterführende Untersuchungen können die i.v.-Urographie, CT-Urographie oder MR-Urographie eingesetzt werden.

1.2.4.3 Urinzytologie

Die Urinzytologie zeigt eine hohe Sensitivität bei der Detektion von high-grade Tumoren, bei low-grade Tumoren ist die Sensitivität jedoch vergleichsweise niedrig, sodass eine negative Zytologie nicht zum Ausschluss eines Tumors führt. Diese Untersuchung wird vor allem als Ergänzung zur Zystoskopie gesehen.

1.2.4.4 Zystoskopie

Die Zystoskopie ist das wichtigste diagnostische Verfahren und sollte bei allen Verdachtsdiagnosen auf UBC durchgeführt werden. Die Diagnose eines papillären Blasenkarzinoms kann durch zystoskopische Darstellung sowie histologische Aufarbeitung des resezierten Gewebes gestellt werden. Im Falle von CIS wird die Kombination von Zystoskopie, Urinzytologie und Histologie von mehreren Blasenbiopsien notwendig. Der Untersucher sollte den Tumor makroskopisch anhand von Größe, Lokalisation, Aussehen und Anzahl sowie Schleimhautveränderungen genau beschreiben [7].

1.2.4.5 Transurethrale Resektion der Harnblase (TURB)

Bei Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom wird die transurethrale Resektion der Harnblase (TURB) mit histopathologischer Aufarbeitung der resezierten Gewebeproben empfohlen. Dabei soll die TURB systematisch in aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt werden. Zuerst soll eine bimanuelle Palpation unter Anästhesie erfolgen, das Resektoskop wird unter Einsicht eingebracht und die Urethra vollständig inspiziert. Falls indiziert, sollten Biopsien der prostatistischen Urethra und cold-cup-Biopsien der Blase entnommen werden. Der sichtbare Tumor sollte vollständig reseziert und ein Operationsbericht verfasst werden. Des Weiteren sollte eine genaue Beschriftung der Gewebeproben zur histopathologischen Aufarbeitung vorgenommen werden [7].

Standardmäßig wird bei der Zystoskopie und TURB Weißlicht eingesetzt (WL-TURB). Mit dieser Methode können jedoch Anteile des Tumors übersehen werden [10].

Zur besseren Detektion von Tumoranteilen wurde die Photodynamisch-assistierte TURB (PDD-TURB) entwickelt. Dabei wird zuerst die Substanz 5-Aminolävulinsäure oder gleichwertig Hexaminolävulinsäure [11] in die Blase instilliert. 5-Aminolävulinsäure induziert die endogene Bildung des fluoreszierenden Protoporphyrin IX. Hierbei wird ausgenutzt, dass sich Protoporphyrin IX bevorzugt in Tumorgewebe anreichert [12,13].

Unter Verwendung von blauem Licht (Wellenlänge 380-480 nm) können so Tumoranteile für das bloße Auge besser sichtbar gemacht werden [7,10,14].

1.2.5 Prognose

1.2.5.1 Risikostratifizierung

Die EAU empfiehlt in ihrer Leitlinie von 2016 für NMIBC die Einteilung in drei Risikogruppen nach unten stehenden Charakteristika. Diese Einteilung berücksichtigt die von Sylvester et al. erarbeiteten EORTC Risikotabellen [15].

Low-risk: Primärtumor, solitär, Ta, low-grade/G1, Größe <3cm, kein CIS

Intermediate-risk: Weder low-risk noch high-risk

High-risk: eines oder mehrere der folgenden Kriterien sind erfüllt:

- T1
- high-grade/G3
- CIS
- multiple und rezidivierende und große (>3cm) Ta G1G2 Tumore (in diesem Punkt müssen alle Kriterien erfüllt sein) [7]

1.2.5.2 EORTC-Risikotabellen

Zur individuellen Risikoberechnung für ein Rezidiv des Tumors oder die Progression zu einem muskelinvasiven Karzinom können für NMIBC die o.g. EORTC-Risikotabellen verwendet werden. Diese wurden anhand von 2596 Patienten mit TaT1-Tumoren entwickelt. Anhand vorangehender Rezidivrate, Anzahl der Tumore, Größe, T-Stadium, WHO-Grad und Vorhandensein von CIS geben sie Wahrscheinlichkeiten für Rezidiv und Progression an [15].

Benutzt man den EORTC-Risikokalkulator (verfügbar unter <http://www.eortc.be/tools/bladder-calculator/>), so erhält man für einen low-risk Tumor eine Wahrscheinlichkeit von 15% für ein Rezidiv nach einem Jahr und 31% nach 5 Jahren [16]. Die Wahrscheinlichkeit für eine Progression liegt bei 0.2% nach einem Jahr und bei 0.8% nach 5 Jahren.

Für einen high-risk Tumor, der alle o.g. Kriterien erfüllt und somit den schlechtesten Prognosescore aufweist, wird eine Rezidivrate von 61% nach einem Jahr und 78% nach 5 Jahren berechnet. Die Progressionsrate wird nach einem Jahr mit 17% und nach 5 Jahren mit 45% angegeben.

1.2.6 Therapie

1.2.6.1 Tabakabstinenz

Für Raucher wird eine strikte Tabakabstinenz empfohlen, da der fortgesetzte Tabakkonsum auch einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Rezidivs darstellt [17,18].

1.2.6.2 Zweitresektion

Die diagnostische und therapeutische Basis der Therapie von NMIBC ist die TURB. Dabei ist das Ziel die vollständige makroskopische und mikroskopische Entfernung des Tumors [19].

In bestimmten Fällen, v.a. bei high-grade Tumoren, kann außerdem eine Re-TURB notwendig werden, da in der ersten Resektion das Tumorstadium nicht selten zu niedrig bewertet wird [19,20].

Die EAU empfiehlt eine Re-TURB innerhalb von 2-6 Wochen in folgenden Situationen:

- nach inkompletter initialer Resektion
- bei Fehlen von Muskelgewebe in der Biopsie mit der Ausnahme von TaG1 Tumoren und primären CIS
- bei allen T1 Tumoren
- bei allen high-grade/G3 Tumoren außer primären CIS [7]

1.2.6.3 Adjuvante Therapie

Aufgrund der relativ hohen Rate an Rezidiven und je nach Risikoprofil des Tumors auch an Progressionen wird eine adjuvante Therapie nötig. Diese richtet sich nach dem individuellen Risikoprofil [19].

1.2.6.3.1 Intravesikale Chemotherapie

1.2.6.3.1.1 Einmalige Instillationschemotherapie

Eine unmittelbar an die TURB anschließende intravesikale Instillationschemotherapie senkt die Rate an Rezidiven bei TaT1 Tumoren. Dies ist die Therapie der Wahl bei low-risk Tumoren und intermediate-risk Tumoren mit niedriger vorangehender Rezidivrate (nicht mehr als ein Rezidiv pro Jahr) und EORTC-Rezidiv-Score <5. Patienten mit diesen Tumoren profitierten von der einmaligen Instillationschemotherapie [21–23]. Mitomycin, Epirubicin und Pirarubicin zeigten hierbei einen prognoseverbessernden Effekt [23].

1.2.6.3.1.2 *Zusätzliche Chemotherapie-Instillationen*

Während bei low-risk Tumoren und den oben genannten intermediate-risk Tumoren TURB und Einmal-Chemotherapie ausreichen, werden bei allen übrigen intermediate-risk Tumoren zusätzliche intravesikale Chemotherapie-Instillationen notwendig [24]. Der positive Effekt einer fortgeführten Mitomycin-Therapie auf das rezidivfreie Überleben von Patienten mit intermediate-risk Tumoren konnte in einer Studie gezeigt werden [25]. Für die Anzahl und Dauer der Chemotherapie-Instillationen gibt es keine klare Empfehlung, die aktuelle Studienlage unterstützt allerdings nicht die Fortführung der Behandlung über mehr als ein Jahr [7,24].

1.2.6.3.2 *Bacillus Calmette-Guérin*

Alternativ wird bei Patienten mit intermediate-risk Tumoren die intravesikale Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) empfohlen, bestehend aus Induktions- und Erhaltungstherapie [19]. Im Vergleich zur alleinigen TURB reduziert eine adjuvante Therapie mit BCG die Rezidivrate [26]. Bezüglich der Rezidivrate zeigte sich BCG auch im Vergleich zu Mitomycin effektiver, wies aber eine höhere Toxizität auf [27].

Da die Therapie mit BCG im Vergleich zur intravesikalen Chemotherapie auch das Progressionsrisiko von high-risk Tumoren reduziert, ist BCG Mittel der Wahl zur intravesikalen Therapie bei high-risk Tumoren, insbesondere bei CIS [19,28].

1.2.6.3.3 *Versagen der intravesikalen Therapie*

Patienten, die nach der Durchführung einer intravesikalen Chemotherapie ein Rezidiv entwickeln, können von BCG-Instillationen profitieren [29].

1.2.6.4 Rezidiv und Versagen nach Bacillus Calmette-Guérin-Therapie

Im Falle eines Rezidivs nach BCG-Therapie oder eines BCG-refraktären Tumors wird in erster Linie die radikale Zystektomie empfohlen. In ausgewählten Fällen können auch blasenerhaltende Verfahren durchgeführt werden [7].

1.2.6.4.1 *Radikale Zystektomie*

Die radikale Zystektomie stellt die Therapie erster Wahl bei high-grade Tumoren mit hoher Progressionswahrscheinlichkeit zu einem muskelinvasiven Karzinom dar, in diesem Fall spricht man von einer sofortigen radikalen Zystektomie. Solche Tumore werden auch als highest-risk Tumore bezeichnet und umfassen mindestens eines der folgenden Kriterien:

- T1G3/HG (high-grade) in Verbindung mit CIS
- multiple und/oder große T1G3/HG und/oder rezidivierende T1G3/HG
- T1G3/HG mit CIS in der prostatistischen Urethra
- ungewöhnliche Histologie eines Urothelkarzinoms
- lymphovaskuläre Infiltration

Für high-risk-Tumore, die diese Kriterien nicht erfüllen, ist aktuell die intravesikale Therapie mit BCG indiziert.

Eine sog. frühe Zystektomie wird nach o.g. fehlgeschlagenem Therapieversuch durch BCG empfohlen [7,19].

Abbildung 1 zeigt einen der Übersichtlichkeit halber vereinfachten Therapialgorithmus zur Behandlung von NMIBC in Abhängigkeit des Risikoprofils.

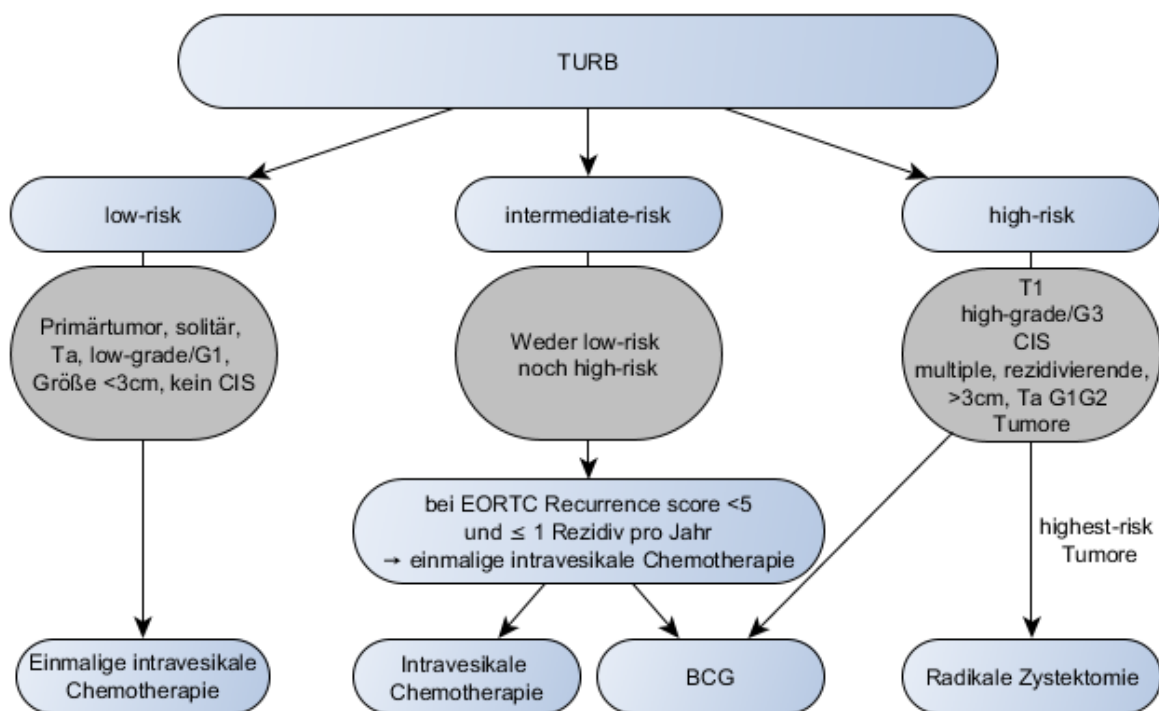


Abbildung 1: Algorithmus zur Behandlung von nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen in Abhängigkeit des Risikoprofils, vereinfachte Darstellung nach [7]

Abkürzungen: BCG: Bacillus Calmette-Guérin; CIS: Carcinoma in situ; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; TURB: Transurethrale Resektion der Harnblase

1.2.7 Nachsorge

Die Nachsorgebehandlung besteht in der regelmäßigen Durchführung von Zystoskopie und Urinzytologie [7,30]. Als prognostisch wichtig hat sich v.a. die erste Kontrollzystoskopie nach 3 Monaten erwiesen [31,32]. Ähnlich wie bei der Therapie richten sich die Nachsorgeempfehlungen an das Risikoprofil des Tumors.

Bei Patienten mit low-risk Tumoren sollte nach drei Monaten, zwölf Monaten und ab dann einmal jährlich bis insgesamt fünf Jahre nach Diagnosestellung eine Zystoskopie durchgeführt werden.

Für high-risk Tumore wird nach drei Monaten eine Zystoskopie und Urinzytologie empfohlen. Im Falle eines unauffälligen Ergebnisses sollten diese beiden Untersuchungen alle drei Monate wiederholt werden. Nach zwei Jahren werden die Intervalle ausgedehnt auf alle sechs Monate und nach fünf Jahren schließlich auf ein Jahr [7]. Da auch späte Rezidive (nach über zehn Jahren) nicht ungewöhnlich sind, wird aktuell eine lebenslange Nachsorge inklusive einmal jährlicher Bildgebung des oberen Harntrakts empfohlen [32,33].

Bei intermediate-risk Tumoren empfiehlt die EAU ein Nachsorgeschema, das zwischen beiden o.g. Prozedere liegen soll und nach persönlichen oder subjektiven Präferenzen angepasst werden kann [7].

2 Zielsetzung und Fragestellung

2.1 Überblick

Wie zuvor beschrieben ist das Blasenkarzinom eine der häufigsten Krebserkrankungen [3]. Bei Diagnosestellung liegt in etwa 25% der Fälle ein muskelinvasives Stadium vor, das bereits eine schlechte Prognose aufweist. Demgegenüber präsentiert sich die Erkrankung in 75% der Fälle als nicht-muskelinvasives Karzinom [6,34]. Die Prognose von NMIBC ist grundsätzlich gut, jedoch liegen die Rezidivrate bei 30-80% und die Progressionsrate bei 1-45% nach fünf Jahren. Somit bedeuten NMIBC eine chronische Erkrankung mit einem hohen Behandlungsaufwand und häufigen Nachsorgebehandlungen. Bezogen auf den Kostenaufwand pro einzelnen Patienten gilt das Blasenkarzinom als die teuerste Krebserkrankung und ist dadurch auch eine große ökonomische Herausforderung [19,35].

Die Basis zur Diagnostik und Therapie aller NMIBC ist die TURB mit histologischer Aufarbeitung der Biopsien [36].

Zur Optimierung der Behandlung erfolgt eine Einteilung in low-risk, intermediate-risk und high-risk Tumore (nach EAU-Kriterien). Während low-risk Tumore meist ausreichend durch TURB und unmittelbar anschließende einmalige Instillationschemotherapie behandelt werden, wird für high-risk Tumore ein aggressiveres Vorgehen notwendig. Für diese Gruppe wird eine BCG-Therapie über mindestens ein Jahr empfohlen. Bei sehr hohem Progressionsrisiko und/oder Therapieversagen ist die radikale Zystektomie indiziert [7,37].

Intermediate-risk Tumore sind eine heterogene Gruppe, die weder den high-risk, noch den low-risk Tumoren zugeordnet werden können [38]. Für alle intermediate-risk Tumore wird eine adjuvante Therapie entweder in Form einer intravesikalen Chemotherapie oder einer BCG-Therapie empfohlen. Patienten mit niedriger vorangehender Rezidivrate (nicht mehr als ein Rezidiv pro Jahr) und EORTC-Rezidiv-Score <5 erhalten lediglich eine unmittelbar postoperative Einmal-Instillationschemotherapie [7].

2.2 Entstehung von Rezidiven

Die angesprochene hohe Rezidivrate ist eine charakteristische Eigenschaft von NMIBC. Als Ursachen für ein Tumorrezidiv werden verschiedene Mechanismen genannt. Einerseits vermutet man „echte Rezidive“ durch verschiedene molekulargenetische Veränderungen und ein insgesamt instabiles Urothel, die einen neuen Tumor entstehen lassen [39,40].

Andererseits kann ein Rezidiv auch durch Persistenz oder Wachstum eines Residualtumors nach TURB bedingt sein [39]. Vor allem nach WL-TURB können Tumoranteile, insbesondere flache Läsionen oder CIS, übersehen werden und zu einer unzureichenden Resektion führen [10,39,41]. Weiterhin kann eine Implantation von zirkulierenden Tumorzellen während der TURB stattfinden [39,42].

2.3 Photodynamisch-assistierte TURB vs. Weißlicht-TURB

Um solche Läsionen besser zu detektieren und somit auch einen Teil der Rezidive verhindern zu können, wurde die PDD-TURB entwickelt

Im Vergleich zur WL-TURB zeigte die PDD-TURB bezüglich der Detektionsrate von malignen Tumoren eine höhere Sensitivität [41]. Eine Metaanalyse bestätigte daneben außerdem eine niedrigere Rezidivrate zugunsten der PDD-TURB gegenüber WL für NMIBC. Zwölf Monate nach TURB ergaben sich signifikant weniger Rezidive, unabhängig vom Risiko des Tumors, jedoch am deutlichsten bei Vorliegen eines CIS [43]. Außerdem verbesserte die PDD-TURB das rezidivfreie Langzeitüberleben in einer prospektiven randomisierten Studie [44].

Durch die verbesserte Detektionsrate bei PDD-TURB konnten Kamat et al. außerdem einen Trend zu einer niedrigeren Progressionsrate erkennen. Für diese Datenanalyse wurde die neuere Definition für Progression der International Bladder Cancer Group verwendet [45].

2.4 Fragestellung

Patienten mit NMIBC mit intermediärem Risiko erhalten für gewöhnlich TURB und mehrfache adjuvante Chemotherapie-Instillationen. Wegen der verbesserten Resektion durch die PDD-TURB und dadurch niedrigeren Rezidivrate kann die Notwendigkeit dieser mehrfach applizierten Chemotherapie in Frage gestellt werden.

2.5 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll das rezidivfreie Überleben von Patienten mit EORTC-Score intermediate-risk NMIBC verglichen werden. Die erste Gruppe erhält eine PDD-TURB und unmittelbar anschließende Einmal-Instillationschemotherapie mit Mitomycin, die zweite eine WL-TURB mit gleicher Einmal-Instillationschemotherapie und zusätzlicher mehrfacher Chemotherapieinstillationen mit Mitomycin. Im Falle einer Nichtunterlegenheit des PDD-Behandlungsschemas könnte so das Chemotherapieregime abgeschwächt werden.

Zusätzlich wird mithilfe von Fragebögen ein Vergleich der Lebensqualität beider Gruppen erfolgen. Dabei soll erörtert werden, ob durch den Verzicht auf die zusätzlichen Chemotherapie-Instillationen in der PDD-Gruppe ein Benefit bezüglich der Lebensqualität resultiert. Darüber hinaus soll durch Erfassung unerwünschter Ereignisse die Sicherheit der Behandlungsmethode überwacht werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung ist eine randomisierte, prospektive, kontrollierte, offene, multi-zentrische, Phase-III Nichtunterlegenheitsstudie mit parallelen Gruppen. Diese soll die Wirksamkeit und Sicherheit der PDD-assistierten TURB mit einmaliger, unmittelbar anschließender Chemotherapie-Instillation mit der Standard Weißlicht-assistierten TURB mit unmittelbar anschließender und zusätzlicher fortgeführter Chemotherapie-Instillation vergleichen.

3.2 Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte vom 01.11.2010 bis zum 31.12.2016 an zehn Studienzentren in Deutschland und einem Studienzentrum in Österreich (siehe Liste der Studienzentren im Anhang unter 8.1).

3.3 Patientenselektion

Zur Studienpopulation wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 18 Jahre alt waren. Die Diagnose wurde mittels TURB gesichert und es bestand die Indikation für eine adjuvante intravesikale Chemotherapie. Nach Unterzeichnen der schriftlichen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung.

3.3.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zur Studienteilnahme gemäß Studienprotokoll sind im Folgenden dargestellt:

- Männer und Frauen
- Mindestalter: 18 Jahre
- WHO Grad 0-2
- Dokumentierter Normalbefund des oberen Urogenitaltrakts im Ultraschall oder Uro-CT-Scan
- Patient fähig, das Behandlungsschema zu verstehen und zu befolgen
- Einverständnis zur adäquaten Kontrazeption (Pearl-Index <1) während der Studiedauer
- Schriftlich unterzeichnete Einverständniserklärung

- Zystoskopischer Befund mit Verdacht auf ein nicht-muskelinvasives urotheliales Blasenkarzinom und bestehender Indikation für eine TURB
- Recurrence score ≥ 1 gemäß der EORTC Risiko-Tabellen für Ta/T1-Blasenkarzinome basierend auf der Zystoskopie
- Progression score ≤ 13 gemäß der EORTC Risiko-Tabellen für Ta/T1-Blasenkarzinome basierend auf der Zystoskopie

3.3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden vor der Randomisierung angewendet:

- Vorliegen einer anderen aktiven malignen Erkrankung in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme des adäquat behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut und des Prostatakarzinoms
- Andere schwere Vorerkrankungen (einhergehend mit z.B. relevanter kardialer oder pulmonaler Funktionsstörung)
- Patienten mit Kontraindikation für eine adjuvante Chemotherapie
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen der Studienmedikamente
- Schwangere oder stillende Frauen
- Unbehandelte bakterielle Zystitis
- Laufende Teilnahme an weiteren klinischen Studien

3.3.3 Studienabbruchkriterien

Jeder Patient wurde über sein Recht informiert, die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können. Dem Untersucher war es vorbehalten, im Falle einer Gesundheitsgefährdung durch die weitere Studienteilnahme oder mangelnder Kooperation des Patienten, diesen aus der Studie zu entziehen.

Gründe für einen frühen Studienabbruch beinhalten unter anderem:

- Perforation der Blasenwand während der TURB und dadurch Verhinderung der unmittelbar anschließenden Instillation von Mitomycin
- Zurückziehen der Einverständniserklärung durch den Patienten
- Unerwünschte Ereignisse, die dem Patienten unzumutbar sind oder nach Ansicht des Untersuchers die Gesundheit des Patienten gefährden
- Schwangerschaft

- Verweigerung von Behandlungsmaßnahmen oder Nachsorgeuntersuchungen durch den Patienten
- „Lost to follow-up“: Benachrichtigung des Patienten via Einschreiben nach dreimalig erfolglosem telefonischen Kontaktversuch. Bleibt das Einschreiben unbeantwortet, so ist der Status des Patienten „Lost to follow-up“.

3.4 Vorgehensweise/Durchführung

3.4.1 Screening und Patienteneinschluss

Zum Screening der Patienten und zur Diagnosefindung wurde folgende Diagnostik herangezogen: Der Zystoskopiebefund, die Patientenakte bezüglich der Krankheitsvorgeschichte und die klinische Untersuchung des Abdomens. Als Bildgebung war entweder die intravenöse Urographie, oder eine sonographische oder computertomographische Darstellung des oberen Urogenitaltrakts notwendig. Zum Screening gehörten weiterhin Laborchemie, inklusive Blutbild sowie Urinstatus und Urinkultur bei V.a. eine Harnwegsinfektion, für Frauen im gebärfähigem Alter außerdem ein Schwangerschaftstest. Die schriftliche Einverständniserklärung war obligat, zudem beantworteten die Patienten die Fragebögen zur Lebensqualität „EORTC QLQ-C30“ und „QLQ-NMIBC24“ (siehe Anhang 8.3).

3.4.2 Randomisierung

Es erfolgte die Randomisierung zu den beiden Gruppen PDD-TURB bzw. WL-TURB. Dafür wurde eine pro Zentrum stratifizierte Blockrandomisierung gewählt. Die Patienten wurden registriert und jedem einzelnen eine feste Identifikationsnummer beginnend mit 001 zugeteilt. Das Zentrum für Klinische Studien Regensburg erstellte die Randomisierungslisten mithilfe der Software PASS 2008 (NCSS). Diese wurden in ein Online-Randomisierungs-Tool der Firma multi-service-monitoring, Regensburg implementiert, sodass ein Zugriff über ein elektronisches Gerät mit einem modernen Webbrowser an jedem Ort und jederzeit gewährleistet war.

Die Zuweisung der jeweiligen Behandlung wurde in verschlossenen Umschlägen hinterlegt und nummeriert, beginnend bei 1. Diese Umschläge wurden durch den klinischen Monitor dem entsprechenden Studienzentrum übergeben und dort nur dem Studienarzt zugänglich aufbewahrt. Der Umschlag mit der jeweils niedrigsten Nummer wurde durch den Studienarzt geöffnet und dem Patienten zugeteilt, ohne dass Nummern übersprungen oder vertauscht werden durften. Eine einmal dem Patienten zugewiesene Nummer durfte nicht für einen neuen Patienten verwendet werden.

3.5 Behandlung der Patienten

3.5.1. Anwendung der Studienmedikamente

3.5.1.1 Hexaminolävulinat

Anwendung von Hexaminolävulinat in Form von Hexvix® gemäß Studienprotokoll:

Hexvix® besteht aus 85 mg Hexaminolävulinat in Pulverform und 50 ml Lösungsmittel. Diese beiden separaten Komponenten benötigen keine spezifischen Lagerungsbedingungen. Die gesamte Menge von 85 mg Hexaminolävulinat wurde im Lösungsmittel aufgelöst und unmittelbar anschließend über einen transurethralen Katheter in die Blase instilliert. Die Lösung blieb für 45 bis 60 Minuten in der Harnblase und wurde dann zu Beginn der nachfolgenden Operation abgelassen.

3.5.1.2 Mitomycin

Mitomycin C besteht aus 20 bzw. 40 mg Mitomycin und 200 bzw. 400 mg D-Mannitol in Pulverform. Neben dem Schutz vor Licht und Feuchtigkeit werden keine spezifischen Lagerungsbedingungen angegeben.

In beiden Studienarmen wurden 40 mg Mitomycin (entsprechend 440 mg Mitomycin C) gelöst in 40 ml Wasser innerhalb von sechs Stunden nach TURB über einen transurethralen Harnblasenkatheter appliziert, der Katheter wurde sofort nach der Instillation abgeklemmt. Diese Lösung verblieb für 45 – 60 min innerhalb der Blase und wurde dann in den Urinbeutel abgelassen.

Im Weißlicht-Arm wurden außerdem 20 mg Mitomycin (entsprechend 220 mg Mitomycin C) wöchentlich über sechs Wochen appliziert, beginnend drei bis sechs Wochen nach TURB. Zur Erhaltungsinstillation wurden zusätzlich 20 mg monatlich über sechs Monate appliziert, beginnend vier bis sechs Wochen nach der letzten wöchentlichen Instillation. Dabei erfolgte die Instillation über einen transurethralen Katheter, der unmittelbar zuvor angelegt und unmittelbar nach der Applikation entfernt wurde. Die Instillationslösung wurde aus der Blase im Rahmen der folgenden Spontanmiktion ausgeschieden, d.h. in der Regel innerhalb von zwei bis vier Stunden.

3.5.1.3 Begleitmedikation

Keine andere Substanz zur adjuvanten Therapie außer Mitomycin war während der Studiedauer erlaubt, wie z.B. Doxorubicin, Epirubicin oder BCG.

3.5.2 Studienarm: Photodynamisch-assistierte TURB

Der komplette sichtbare Tumor wurde mittels PDD-assistierter TURB abgetragen und alle Proben histopathologisch aufgearbeitet. Innerhalb von sechs Stunden nach TURB wurden 40 mg Mitomycin instilliert. Ein vollständiger Operationsbericht wurde erstellt, welcher die komplette Resektion, Lokalisation und Größe des Tumors bzw. der Tumore beschrieb. Zudem ein histopathologischer Befund, dieser zeigte einen Ta-T1, G1-3, uni- oder multifokalen Tumor ohne gleichzeitiges Vorliegen eines CIS. Alle im Zusammenhang mit der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden dokumentiert und bewertet.

3.5.3 Studienarm: Weißlicht-assistierte TURB

Der komplette sichtbare Tumor wurde mittels Weißlicht-assistierter TURB abgetragen und alle Proben histopathologisch aufgearbeitet. Innerhalb von sechs Stunden nach TURB wurden 40 mg Mitomycin instilliert. Ein vollständiger Operationsbericht wurde erstellt, welcher die komplette Resektion, Lokalisation und Größe des Tumors bzw. der Tumore beschrieb. Zudem ein histopathologischer Befund, dieser zeigte einen Ta-T1, G1-3, uni- oder multifokalen Tumor ohne gleichzeitiges Vorliegen eines CIS. Drei bis sechs Wochen nach der TURB erfolgte die wöchentliche Instillation von je 20 mg Mitomycin über insgesamt sechs Wochen. Drei bis sechs Wochen nach der letzten wöchentlichen Instillation wurden monatlich 20 mg Mitomycin über sechs Monate zur Erhaltungsdosis instilliert. Alle im Zusammenhang mit der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden dokumentiert und bewertet.

3.6 Follow-up

3.6.1 Nachsorge laut initialem Studienprotokoll

Das Follow-up war mit Nachuntersuchungen nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten postop, sowie ab dann jährlich, für beide Studienarme identisch.

Drei Monate nach Operation:

- Klinische Untersuchung des Abdomens
- Ultraschall des oberen Urogenitaltrakts
- Urinzytologie
- WL- und anschließend PDD-assistierte Zystoskopie mit starrem Zystoskop bei Frauen und flexiblem Zystoskop bei Männern mit genauer Videodokumentation nach festgelegtem Schema

- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-NMIBC24

Sechs und neun Monate nach Operation:

- Klinische Untersuchung des Abdomens
- Ultraschall des oberen Urogenitaltrakts
- Urinzytologie
- Weißlicht-assistierte Zystoskopie mit starrem Zystoskop bei Frauen und flexiblem Zystoskop bei Männern mit genauer Videodokumentation nach festgelegtem Schema
- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-NMIBC24

Zwölf Monate nach Operation:

- Klinische Untersuchung des Abdomens
- Ultraschall des oberen Urogenitaltrakts
- Urinzytologie
- WL- und anschließend PDD-assistierte Zystoskopie mit starrem Zystoskop bei Frauen und flexiblem Zystoskop bei Männern mit genauer Videodokumentation nach festgelegtem Schema
- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-NMIBC24

Bei positiver Urinzytologie und/oder Zystoskopie erfolgte eine PDD-assistierte TURB und Bildgebung des oberen Urogenitaltrakts innerhalb eines Monats. Alle Gewebeproben wurden histopathologisch untersucht. Im Falle des histopathologischen Nachweises eines Tumorzidivs war der primäre Studienendpunkt erreicht. Bei fehlendem Nachweis wurde das Follow-up fortgesetzt. Alle initialen Tumore oder Rezidivtumore wurden der molekularpathologischen Klonalitätsanalyse unterzogen.

3.6.2 Nachsorge nach Änderung des Studienprotokolls

Aufgrund der nicht mehr gegebenen Verfügbarkeit der flexiblen PDD-assistierten Zystoskopie an allen Zentren wurde das Follow-up Schema in einer Änderung zum Studienprotokoll vom 24.02.2016 vereinfacht. An den Nachsorgeterminen nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten

sollte nun lediglich die Weißlicht-assistierte Zystoskopie durchgeführt werden, sodass sich folgendes, für beide Studienarme identisches Nachsorgeschema ergab.

Drei, sechs, neun und zwölf Monate nach Operation:

- Klinische Untersuchung des Abdomens
- Ultraschall des oberen Urogenitaltrakts
- Urinzytologie
- Weißlicht-assistierte Zystoskopie
- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-NMIBC24

24, 36, 48, 60, 72 und 84 Monate nach Operation:

- Klinische Untersuchung des Abdomens
- Ultraschall des oberen Urogenitaltrakts
- Urinzytologie
- Weißlicht-assistierte Zystoskopie

Bei positiver Urinzytologie und/ oder Zystoskopie erfolgte eine PDD-assistierte TURB und Bildgebung des oberen Urogenitaltrakts innerhalb eines Monats. Alle Gewebeproben wurden histopathologisch untersucht. Im Falle des histopathologischen Nachweises eines Tumorrezidivs war der primäre Studienendpunkt erreicht. Bei fehlendem Nachweis wurde das Follow-up fortgesetzt. Alle initialen Tumore oder Rezidivtumore wurden der molekularpathologischen Klonalitätsanalyse unterzogen.

3.7 Statistik

3.7.1 Software

Das Datenmanagement erfolgte mit der Software eClinical, Version 5.0 von Omnicom.

Die statistische Analyse wurde mithilfe der Software SAS, Version 9.4 von SAS Institute Inc., Cary, NC, USA durchgeführt.

3.7.2 Populationsanalyse

Intention-to-treat (ITT)-Population: Zu dieser Gruppe gehören alle Patienten, die der Studie beigetreten sind (d.h. sie haben eine Patientenidentifikationsnummer erhalten und ihre Einverständniserklärung abgegeben) und mit einer Therapie begonnen haben.

Per-Protocol (PP)-Population: Diese besteht aus allen Patienten der ITT-Population, die gemäß Studienprotokoll zumindest eine Komponente aus dem Therapieschema erhalten haben (d.h. zytoreduktive Operation oder mindestens eine Gabe eines Studienmedikaments) und keine schwerwiegenden Abweichungen vom Studienprotokoll aufwiesen.

3.7.3 Schwerwiegende Abweichung vom Studienprotokoll

Folgende Abweichungen vom Protokoll wurden als schwerwiegend gewertet (major protocol deviations):

- Patient erhielt keine Mitomycin-Instillation trotz Randomisierung zur WL-Gruppe
- Randomisiert zur PDD-Gruppe, aber behandelt mit WL-TURB
- Randomisiert zur WL-Gruppe, aber behandelt mit PDD-TURB
- Inkomplette TURB
- Behandlung mit BCG anstelle von Mitomycin
- Verletzung von Ein- oder Ausschlusskriterien

Es erfolgten statistische Auswertungen nach ITT und PP. Patienten mit schwerwiegender Abweichung vom Protokoll gehören zur ITT-Population aber nicht zur PP-Population.

3.7.4 Kaplan-Meier-Kurve und Cox proportional Hazards Modell

Das rezidivfreie Überleben (siehe 3.8.1) wurde für beide Behandlungsgruppen graphisch vergleichend in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei wurde auf der x-Achse die Zeit in Jahren nach Randomisierung eingetragen und auf der y-Achse die mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens berechnete Wahrscheinlichkeit rezidivfreien Überlebens [46].

Das Ereignisrisiko (Hazard) wurde über die Cox-Regression berechnet und als Hazard Ratio vergleichend für beide Gruppen angegeben. Das Hazard Ratio (HR) ist der Quotient der Hazards der beiden Gruppen und somit ein Maß für das Ereignisrisiko der ersten Gruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe [47,48].

$$HR = \text{Hazard}_1 / \text{Hazard}_2$$

Aufgrund des Studiendesigns als Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde das Hazard Ratio mit einem einseitigen 95%-Konfidenzintervall angegeben [49].

3.8 Primärer Endpunkt

3.8.1 Definition

Der primäre Endpunkt der Studie wurde festgelegt als das rezidivfreie Überleben der Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom intermediären Risikos, die eines der beiden beschriebenen Therapieschemata erhielten.

Ein Rezidiv ist definiert als ein in der Nachsorge entdecktes Urothelkarzinom, welches mittels TURB reseziert und histopathologisch bestätigt wurde.

Das rezidivfreie Überleben stellt das Zeitintervall zwischen dem Tag der Randomisierung und entweder dem Auftreten eines Rezidivs oder dem Tod des Patienten oder dem letzten bekannten Zeitpunkt dar, an dem der Patient am Leben und ohne Vorliegen eines Rezidivs war.

3.8.2 Erfassung des rezidivfreien Überlebens

Zur Erfassung des rezidivfreien Überlebens der Patienten wurde ein Formblatt ausgefüllt (siehe Anhang 8.2). Als Informationsquelle wurde die Patientenakte herangezogen. Sofern die Nachsorge bei einem niedergelassenen Urologen erfolgte, wurde dort die Auskunft eingeholt. War hierbei noch keine ausreichend aktuelle Information verfügbar, so wurden der Patient oder dessen Angehörige telefonisch befragt. Falls der Patient verstorben war, so wurde entschieden, ob der Tod tumorbezogen war oder nicht. Bei unklaren Fällen konnte „unknown“ angekreuzt werden.

3.8.3 Stichprobenumfang und Definition der Nicht-Unterlegenheit

Zur Ermittlung des Stichprobenumfangs wurde der primäre Endpunkt verwendet. Basierend auf den Ergebnissen von Sylvester et al., wurde mit einer 1-Jahres-Rezidivrate von etwa 30% bzw. einer 1-Jahres-Rate rezidivfreien Überlebens von ca. 70% kalkuliert, geltend für Patienten mit intermediate-risk Tumoren, die die Standardbehandlung in Form von mehrfachen Chemotherapie-Instillationen erhielten und das Risikoprofil mit den hier gegenwärtigen Einschlusskriterien vereinbar war [21].

Gemäß den Ergebnissen von Danilchenko et al. wurde für unbehandelte Patienten mit oben entsprechendem Risikoprofil eine geschätzte 1-Jahres-Rezidiv-Rate von 60% bzw. eine 1-Jahres-Rate rezidivfreien Überlebens von 70% angenommen [50].

Der Grenzwert für Nicht-Unterlegenheit wurde berechnet, indem der beobachtete Benefit der Standardbehandlung im Vergleich zur Placebobehandlung halbiert wurde. Dies entspricht einer

Zunahme von 15% bei der 1-Jahres-Überlebensrate bzw. einer Abnahme von 15% der Rezidivfreien-Überlebensrate. Deshalb wird das PDD-Behandlungsregime als nicht-unterlegen gewertet, so lange die 1-Jahres-Rezidivrate nicht höher ist als 45% bzw. die 1-Jahres-Rate rezidivfreien Überlebens nicht niedriger ist als 55%. Dies entspricht einem Hazard Ratio (HR) von 1.676.

Dieser Grenzwert wurde durch das Klinische Studienkomitee festgelegt. Eine Nicht-Unterlegenheitsstudie benötigt eine Gesamtzahl an 93 Ereignissen und 113 Patienten pro Gruppe, um die Nullhypothese ($HR \geq 1.676$) auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0.05 mit 80% Power ablehnen zu können. Mit einer lost-to-follow-up-Rate von max. 10% werden 250 Patienten (125 pro Gruppe) benötigt. Die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde mithilfe der Software „nQuery Advisor Version 7.0“ durchgeführt.

3.8.4 Hypothesen

In dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie können die Hypothesen des primären Endpunktes folgendermaßen formuliert werden:

- $H_0: HR_{RFS} (PDD \text{ vs } WL) \geq 1.676$
- $H_1: HR_{RFS} (PDD \text{ vs } WL) < 1.676$

$HR_{RFS} (PDD \text{ vs } WL)$ ist dabei definiert als das Hazard Ratio bezüglich des rezidivfreien Überlebens von Patienten der PDD-Gruppe im Vergleich zur Weißlicht-Kontrollgruppe. Ein $HR > 1$ entspricht einem geringeren rezidivfreien Überleben der Patienten, die nach dem PDD-Schema behandelt wurden.

Der Grenzwert für Nicht-Unterlegenheit beinhaltet folgendes:

- Das PDD-Behandlungsregime wird im Vergleich zu WL als nicht-unterlegen gewertet bei einem wahren $HR < 1.676$.
- Dies kann gezeigt werden bei einem oberen Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls < 1.676
- In diesem Fall wäre die Wahrscheinlichkeit, dass das wahre $HR \geq 1.676$ ist, kleiner als 5% (p-Wert 0.05).

Die Nullhypothese H_0 spricht somit für eine Unterlegenheit des PDD-Therapieregimes im Vergleich zum WL-Therapieregime. Die Alternativhypothese H_1 spricht hingegen für eine Nicht-Unterlegenheit.

Die Untersuchung des primären Endpunkts basiert auf der PP-Analyse (in Einklang mit der E9-Leitlinie für klinische Studien der International Conference on Harmonisation (ICH), vgl. [49]). Um das Ergebnis zusätzlich zu bekräftigen wurde außerdem die ITT-Analyse durchgeführt.

3.9 Sekundäre Endpunkte

3.9.1 Gesamtüberleben

Als sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben beider Gruppen verglichen.

Da die Untersuchung der sekundären Endpunkte nicht zur Prüfung der Nicht-Unterlegenheit durchgeführt wurde, sondern deskriptiv ist, wurde hier die ITT-Analyse verwendet. Diese stellt den konservativen Ansatz dar und kann in vielen Fällen den in der Praxis tatsächlich beobachteten Effekt besser widerspiegeln [49].

3.9.2 Lebensqualität

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war der Vergleich der Lebensqualität der beiden Gruppen. Hierfür füllten die Patienten jeweils zur Screeninguntersuchung sowie beim Follow-up nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten zwei verschiedene standardisierte Fragebögen aus. Der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde zum Vergleich der Lebensqualität von Krebspatienten allgemein entwickelt [51]. Der Phase III-Fragebogen EORTC QLQ-NMIBC24 ist spezifisch für Patienten mit nicht-muskelinvasivem Harnblasenkarzinom [52]. Die beiden Fragebögen können im Anhang unter 8.3 eingesehen werden (erhältlich unter <https://qol.eortc.org/questionnaires/>) [53].

Die Fragebögen wurden anhand des von der EORTC zur Verfügung gestellten Handbuchs ausgewertet [54].

Alle Ergebnisse der EORTC QLQ-Fragebögen sind als geschätzte Mittelwerte mit korrespondierenden 95%-Konfidenzintervallen dargestellt. Die geschätzten Mittelwerte wurden durch ein lineares gemischtes Modell berechnet, welches die Mittelwerte nach Maximum-Likelihood-Methode schätzt, um fehlende Werte zu berücksichtigen [55,56].

3.10 Sicherheitsanalyse

Ab dem Zeitpunkt des Unterzeichnens der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung im Rahmen der Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse aufgezeichnet und bis zur zufriedenstellenden Beendigung oder Stabilisierung der Symptomatik beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb eines Werktags in einem eigenen

Formular an den Prüfarzt gemeldet. Die Bewertung der Ereignisse erfolgte anhand der Definitionen der ICH E 2 A-Leitlinie [57]. Ferner wurde entschieden, ob das Ereignis behandlungsbedingt auftrat (durch TURB, Zystoskopie oder Anwendung der Studienmedikamente).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

4.1.1 Studiendauer

Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte am 18.11.2010 und der Ausschluss des letzten Patienten am 24.10.2017. Die minimale Nachbeobachtungsphase (sofern kein Ereignis aufgetreten war) betrug zwölf Monate.

4.1.2 Screening und Patienteneinschluss

Insgesamt wurden n=247 Patienten eingeschlossen und randomisiert. 129 von 247 Patienten erfüllten die Post-Randomisierungs-Einschlusskriterien und blieben in der Studie. Die Patientenzahlen der einzelnen Studienzentren sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Patientenzahlen pro Studienzentrum

Zentrumsnummer	Zentrum	Anzahl der randomisierten Patienten	Anzahl der Patienten mit Erfüllung der Einschlusskriterien nach Randomisierung
1	Regensburg	160	86
2	Lübeck	2	0
3	München	8	3
4	Traunstein	3	1
5	Tübingen	2	1
6	Westerstede	27	10
7	Linz	45	28
	Gesamt	247	129

4.1.3 Ausschluss und Studienabbruch

4.1.3.1 Aufgetretene schwerwiegende Abweichungen vom Studienprotokoll

N=16 Patienten wiesen eine schwerwiegende Abweichung vom Studienprotokoll auf, davon hatten neun Patienten trotz Randomisierung in die WL-Gruppe keine Mitomycin-Instillation erhalten. Bei einem Patienten gelang in der TURB keine vollständige Resektion. Ein Patient erhielt statt Mitomycin eine Instillationstherapie mit BCG. Ein weiterer Patient erhielt sowohl Mitomycin als auch BCG. Zwei Patienten der WL-Gruppe wurden mit PDD-TURB behandelt. Bei weiteren zwei Patienten waren die Einschlusskriterien nicht eingehalten.

4.1.3.2 Ausgeschlossene Patienten

N=41 Patienten haben die Studie nicht abgeschlossen und wurden ausgeschlossen. Dabei hatten 23 Patienten den Status „Lost to follow-up“. Bei drei Patienten lagen Abweichungen vom Studienprotokoll vor. Sieben Patienten hatten die Einverständniserklärung zurückgezogen. Bei zwei Patienten waren unerwünschte Ereignisse (ohne Bezug zur Behandlung) aufgetreten. Bei zwei Patienten waren Ein- oder Ausschlusskriterien nicht korrekt. Drei Patienten schieden aufgrund von anderen Gründen aus.

4.1.3.3 Rezidiv oder Tod

Innerhalb der ersten 12 Monate erlitten n=17 Patienten ein Rezidiv und n=1 Patient verstarb, allerdings nicht tumorbedingt.

4.1.4 CONSORT-Flussdiagramm

Abbildung 2 zeigt den Patientenfluss in einem CONSORT-Flussdiagramm.

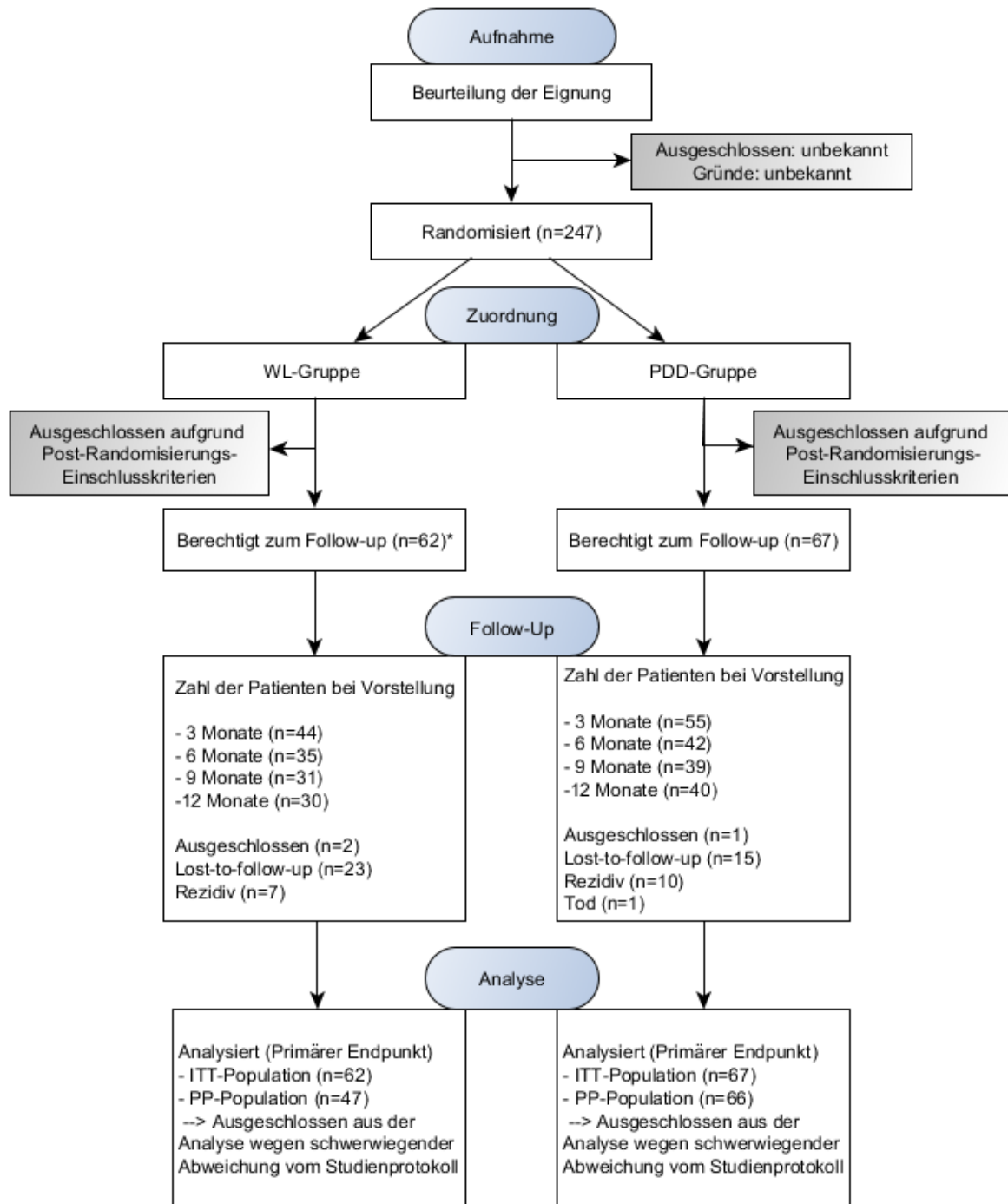


Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm

*Ein Patient wurde zur WL-Gruppe randomisiert, aber mit PDD-Therapieschema behandelt.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; PP: Per Protocol

4.2 Primärer Endpunkt

4.2.1 Ergebnisse der Per-Protocol-Population

4.2.1.1 Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio

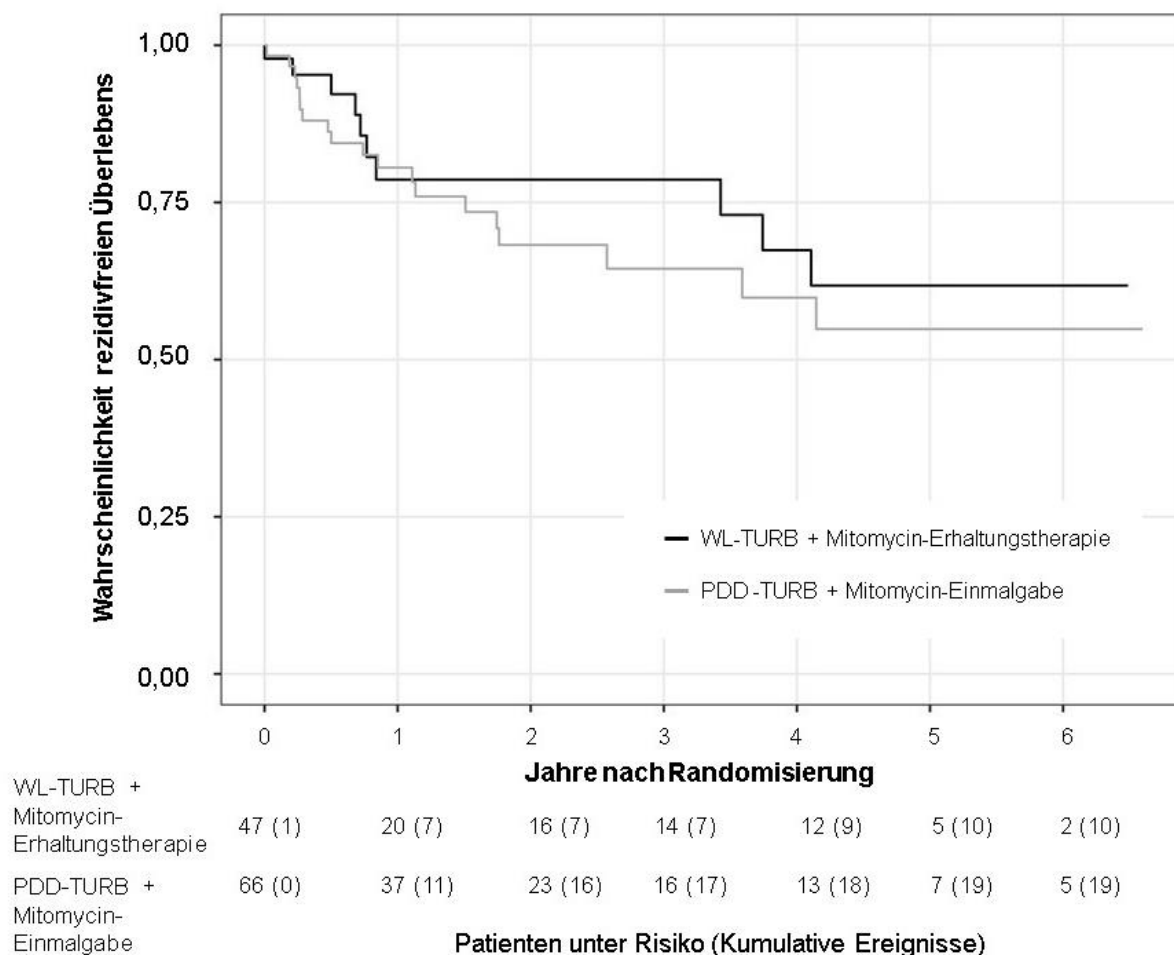


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der PP-Analyse

Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der PP-Analyse, in Tabelle 3 sind die Gesamtzahlen der zensierten und unzensierten Werte der PP-Analyse dargestellt.

Tabelle 3: Gesamtzahl der zensierten und unzensierten Werte der PP-Analyse

Gruppe	Gesamt	Ereignisse	Zensiert	Zensiert in %
WL-Gruppe	47	10	37	78.72
PDD-Gruppe	66	19	47	71.21
Gesamt	113	29	84	74.34

4.2.1.2 Cox proportional Hazards Modell

Tabelle 4: Cox proportional Hazards Modell der PP-Analyse

Studienarm	Hazard Ratio [einseitiges 95%-Konfidenzintervall]	Nicht-Unterlegenheits- Grenzwert	p-Wert
WL	Referenz		
PDD	1.285];2.450]	1.676	0.249

Gemäß der Definition des Nicht-Unterlegenheitsgrenzwerts im Studienprotokoll wird das PDD-Therapieregime als nicht-unterlegen gewertet, wenn der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls kleiner ist als 1.676.

Tabelle 4 zeigt das Cox proportional Hazards Modell der PP-Analyse.

Mit einem oberen Grenzwert von 2.450 muss die Alternativhypothese H_1 abgelehnt und die Nullhypothese H_0 angenommen werden ($p=0.249$). Somit konnte eine Nicht-Unterlegenheit des PDD-Therapieregimes im Vergleich zum WL-Therapieregime nicht bestätigt werden. In der PDD-Gruppe traten mehr Ereignisse (Rezidiv oder Tod) auf als in der WL-Gruppe ($HR=1.285$).

4.2.1.3 Kaplan-Meier-Schätzer und medianes rezidivfreies Überleben

4.2.1.3.1 PDD-Gruppe

Eine Auflistung der Kaplan-Meier-Schätzer der PDD-Gruppe zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Kaplan-Meier-Schätzer der PDD-Gruppe der PP-Analyse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.00000		1.0000	0	0	0	66
0.00000	*	.	.	.	0	65
0.00000	*	.	.	.	0	64
0.00000	*	.	.	.	0	63
0.00274	*	.	.	.	0	62
0.00548	*	.	.	.	0	61
0.01096	*	.	.	.	0	60
0.01644		0.9833	0.0167	0.0165	1	59
0.01644	*	.	.	.	1	58
0.18630		0.9664	0.0336	0.0234	2	57

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.22740		0.9494	0.0506	0.0285	3	56
0.24384		0.9325	0.0675	0.0326	4	55
0.26027	*	.	.	.	4	54
0.26301		0.9152	0.0848	0.0363	5	53
0.26575		0.8979	0.1021	0.0395	6	52
0.27123	*	.	.	.	6	51
0.28493		0.8803	0.1197	0.0425	7	50
0.34521	*	.	.	.	7	49
0.47671		0.8624	0.1376	0.0452	8	48
0.50137		0.8444	0.1556	0.0477	9	47
0.55068	*	.	.	.	9	46
0.57260	*	.	.	.	9	45
0.73973		0.8256	0.1744	0.0502	10	44
0.74521	*	.	.	.	10	43
0.83836	*	.	.	.	10	42
0.84932	*	.	.	.	10	41
0.85205		0.8055	0.1945	0.0529	11	40
0.95616	*	.	.	.	11	39
0.98082	*	.	.	.	11	38
0.99452	*	.	.	.	11	37
1.07671	*	.	.	.	11	36
1.09315	*	.	.	.	11	35
1.10959		0.7825	0.2175	0.0562	12	34
1.13425		0.7595	0.2405	0.0590	13	33
1.18904	*	.	.	.	13	32
1.23836	*	.	.	.	13	31
1.50959		0.7350	0.2650	0.0620	14	30
1.55342	*	.	.	.	14	29

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
1.74247	*	.	.	.	14	28
1.74521		0.7087	0.2913	0.0651	15	27
1.76164		0.6825	0.3175	0.0678	16	26
1.76712	*	.	.	.	16	25
1.78904	*	.	.	.	16	24
1.80548	*	.	.	.	16	23
2.10685	*	.	.	.	16	22
2.26301	*	.	.	.	16	21
2.42740	*	.	.	.	16	20
2.46301	*	.	.	.	16	19
2.50959	*	.	.	.	16	18
2.57260		0.6446	0.3554	0.0739	17	17
2.76164	*	.	.	.	17	16
3.09589	*	.	.	.	17	15
3.39726	*	.	.	.	17	14
3.58904		0.5985	0.4015	0.0817	18	13
4.06575	*	.	.	.	18	12
4.14521		0.5486	0.4514	0.0888	19	11
4.45753	*	.	.	.	19	10
4.53425	*	.	.	.	19	9
4.70959	*	.	.	.	19	8
4.92877	*	.	.	.	19	7
5.37808	*	.	.	.	19	6
5.84384	*	.	.	.	19	5
6.09041	*	.	.	.	19	4
6.13699	*	.	.	.	19	3
6.36986	*	.	.	.	19	2

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
6.58630	*	.	.	.	19	1
6.59726	*	0.5486	0.4514	.	19	0

Abkürzungen: RFS: Recurrence free survival

* zensierte Werte

Das mediane rezidivfreie Überleben konnte nicht berechnet werden, da am Ende des Follow-ups bei mehr als 50% der Patienten kein Ereignis aufgetreten war.

4.2.1.3.2 Weißlicht-Gruppe

Tabelle 6 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzer der WL-Gruppe.

Tabelle 6: Kaplan-Meier-Schätzer der WL-Gruppe der PP-Analyse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.00000		1.0000	0	0	0	47
0.00000		0.9787	0.0213	0.0210	1	46
0.00000	*	.	.	.	1	45
0.00000	*	.	.	.	1	44
0.00274	*	.	.	.	1	43
0.00274	*	.	.	.	1	42
0.00274	*	.	.	.	1	41
0.00274	*	.	.	.	1	40
0.00274	*	.	.	.	1	39
0.00822	*	.	.	.	1	38
0.21096		0.9530	0.0470	0.0326	2	37
0.24384	*	.	.	.	2	36
0.26301	*	.	.	.	2	35
0.27123	*	.	.	.	2	34
0.27671	*	.	.	.	2	33

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.31781	*	.	.	.	2	32
0.32329	*	.	.	.	2	31
0.50137		0.9222	0.0778	0.0437	3	30
0.50411	*	.	.	.	3	29
0.52329	*	.	.	.	3	28
0.68219		0.8893	0.1107	0.0531	4	27
0.72055		0.8564	0.1436	0.0605	5	26
0.75890	*	.	.	.	5	25
0.76712		0.8221	0.1779	0.0671	6	24
0.79178	*	.	.	.	6	23
0.83836		0.7864	0.2136	0.0731	7	22
0.94247	*	.	.	.	7	21
0.98356	*	.	.	.	7	20
1.04384	*	.	.	.	7	19
1.16164	*	.	.	.	7	18
1.27397	*	.	.	.	7	17
1.90137	*	.	.	.	7	16
2.41370	*	.	.	.	7	15
2.59178	*	.	.	.	7	14
3.42740		0.7302	0.2698	0.0868	8	13
3.74247		0.6740	0.3260	0.0966	9	12
4.10685		0.6179	0.3821	0.1036	10	11
4.29589	*	.	.	.	10	10
4.33973	*	.	.	.	10	9
4.34795	*	.	.	.	10	8
4.83836	*	.	.	.	10	7
4.84110	*	.	.	.	10	6
4.93151	*	.	.	.	10	5

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
5.80822	*	.	.	.	10	4
5.81644	*	.	.	.	10	3
5.99452	*	.	.	.	10	2
6.14795	*	.	.	.	10	1
6.48767	*	0.6179	0.3821	.	10	0

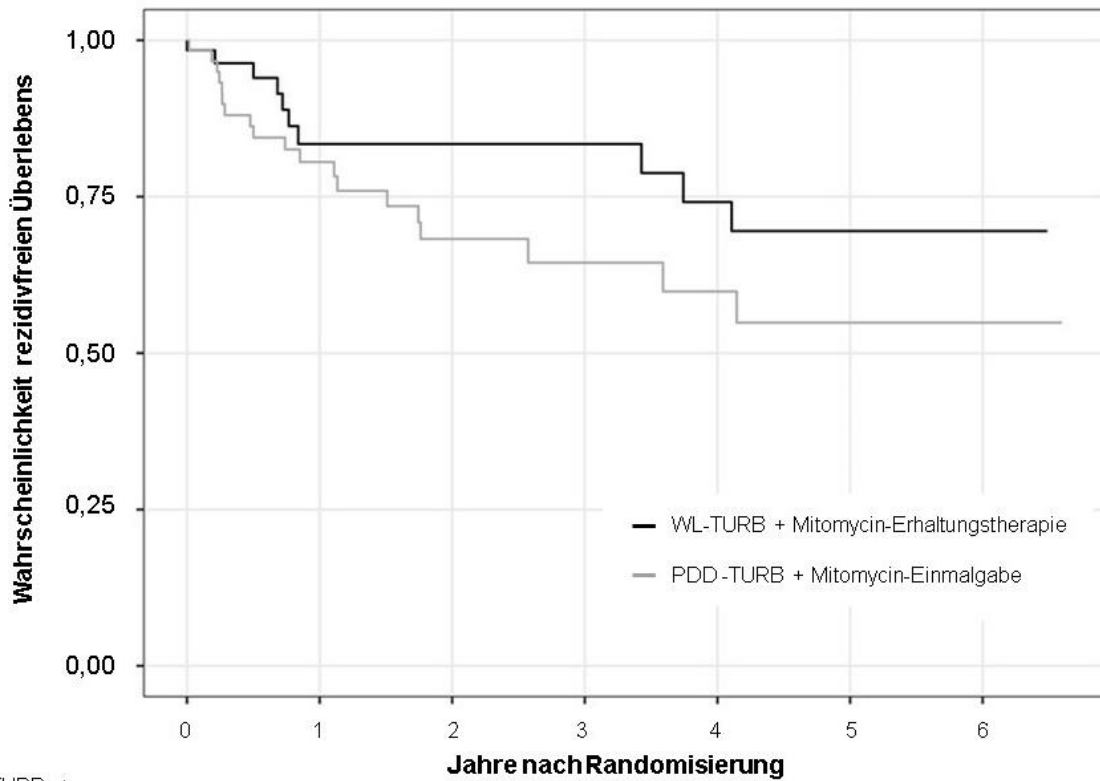
Abkürzungen: RFS: Recurrence free survival

* zensierte Werte

Das mediane rezidivfreie Überleben konnte nicht berechnet werden, da am Ende des Follow-ups bei mehr als 50% der Patienten kein Ereignis aufgetreten war.

4.2.2 Ergebnisse der Intention-to-treat-Population

4.2.2.1 Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio



	0	1	2	3	4	5	6
WL-TURB + Mitomycin-Erhaltungstherapie	62 (1)	27 (7)	20 (7)	18 (7)	16 (9)	7 (10)	4 (10)
PDD-TURB + Mitomycin-Einmalgabe	67 (0)	37 (11)	23 (16)	16 (17)	13 (18)	7 (19)	5 (19)

Patienten unter Risiko (Kumulative Ereignisse)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Analyse

Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Analyse, in Tabelle 7 sind die Gesamtzahlen der zensierten und unzensierten Werte der ITT-Analyse dargestellt.

Tabelle 7: Gesamtzahl der zensierten und unzensierten Werte der ITT-Analyse

Gruppe	Gesamt	Ereignis	Zensiert	Zensiert in %
WL-Gruppe	62	10	52	83.87
PDD-Gruppe	67	19	48	71.64
Gesamt	129	29	100	77.52

4.2.2.2 Cox proportional Hazards Modell

Tabelle 8: Cox proportional Hazards Modell der ITT-Analyse

Studienarm	Hazard Ratio [einseitiges 95%-Konfidenzintervall]	Nicht-Unterlegenheits- Grenzwert	p-Wert
WL	Referenz		
PDD	1.665]3,18]	1.676	0.493

Gemäß der Definition des Nicht-Unterlegenheitsgrenzwerts im Studienprotokoll wird das PDD-Therapieregime als nicht-unterlegen gewertet, wenn der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls kleiner ist als 1.676.

Tabelle 8 zeigt das Cox proportional Hazards Modell der ITT-Analyse.

Mit einem oberen Grenzwert von 3.175 muss die Alternativhypothese H_1 abgelehnt und die Nullhypothese H_0 angenommen werden ($p=0.493$). Somit konnte eine Nicht-Unterlegenheit des PDD-Therapieregimes im Vergleich zum WL-Therapieregime nicht bestätigt werden. In der PDD-Gruppe traten mehr Ereignisse (Rezidiv oder Tod) auf als in der WL-Gruppe ($HR=1.665$).

4.2.2.3 Kaplan-Meier-Schätzer und medianes rezidivfreies Überleben

4.2.2.3.1 PDD-Gruppe

Eine Auflistung der Kaplan-Meier-Schätzer der PDD-Gruppe zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Kaplan-Meier-Schätzer der PDD-Gruppe der ITT-Analyse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Anzahl Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.00000		1.0000	0	0	0	67
0.00000	*	.	.	.	0	66
0.00000	*	.	.	.	0	65
0.00000	*	.	.	.	0	64
0.00274	*	.	.	.	0	63
0.00274	*	.	.	.	0	62
0.00548	*	.	.	.	0	61
0.01096	*	.	.	.	0	60
0.01644		0.9833	0.0167	0.0165	1	59

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Anzahl Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.01644	*	.	.	.	1	58
0.18630		0.9664	0.0336	0.0234	2	57
0.22740		0.9494	0.0506	0.0285	3	56
0.24384		0.9325	0.0675	0.0326	4	55
0.26027	*	.	.	.	4	54
0.26301		0.9152	0.0848	0.0363	5	53
0.26575		0.8979	0.1021	0.0395	6	52
0.27123	*	.	.	.	6	51
0.28493		0.8803	0.1197	0.0425	7	50
0.34521	*	.	.	.	7	49
0.47671		0.8624	0.1376	0.0452	8	48
0.50137		0.8444	0.1556	0.0477	9	47
0.55068	*	.	.	.	9	46
0.57260	*	.	.	.	9	45
0.73973		0.8256	0.1744	0.0502	10	44
0.74521	*	.	.	.	10	43
0.83836	*	.	.	.	10	42
0.84932	*	.	.	.	10	41
0.85205		0.8055	0.1945	0.0529	11	40
0.95616	*	.	.	.	11	39
0.98082	*	.	.	.	11	38
0.99452	*	.	.	.	11	37
1.07671	*	.	.	.	11	36
1.09315	*	.	.	.	11	35
1.10959		0.7825	0.2175	0.0562	12	34
1.13425		0.7595	0.2405	0.0590	13	33
1.18904	*	.	.	.	13	32
1.23836	*	.	.	.	13	31

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Anzahl Ereignisse	Patienten unter Risiko
1.50959		0.7350	0.2650	0.0620	14	30
1.55342	*	.	.	.	14	29
1.74247	*	.	.	.	14	28
1.74521		0.7087	0.2913	0.0651	15	27
1.76164		0.6825	0.3175	0.0678	16	26
1.76712	*	.	.	.	16	25
1.78904	*	.	.	.	16	24
1.80548	*	.	.	.	16	23
2.10685	*	.	.	.	16	22
2.26301	*	.	.	.	16	21
2.42740	*	.	.	.	16	20
2.46301	*	.	.	.	16	19
2.50959	*	.	.	.	16	18
2.57260		0.6446	0.3554	0.0739	17	17
2.76164	*	.	.	.	17	16
3.09589	*	.	.	.	17	15
3.39726	*	.	.	.	17	14
3.58904		0.5985	0.4015	0.0817	18	13
4.06575	*	.	.	.	18	12
4.14521		0.5486	0.4514	0.0888	19	11
4.45753	*	.	.	.	19	10
4.53425	*	.	.	.	19	9
4.70959	*	.	.	.	19	8
4.92877	*	.	.	.	19	7
5.37808	*	.	.	.	19	6
5.84384	*	.	.	.	19	5
6.09041	*	.	.	.	19	4
6.13699	*	.	.	.	19	3

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Anzahl Ereignisse	Patienten unter Risiko
6.36986	*	.	.	.	19	2
6.58630	*	.	.	.	19	1
6.59726	*	0.5486	0.4514	.	19	0

Abkürzungen: RFS: Recurrence free survival

* zensierte Werte

Das mediane rezidivfreie Überleben konnte nicht berechnet werden, da am Ende des Follow-ups bei mehr als 50% der Patienten kein Ereignis aufgetreten war.

4.2.2.3.2 Weißlicht-Gruppe

Eine Auflistung der Kaplan-Meier-Schätzer der WL-Gruppe zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Kaplan-Meier-Schätzer der WL-Gruppe der ITT-Analyse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.00000		1.0000	0	0	0	62
0.00000		0.9839	0.0161	0.0160	1	61
0.00000	*	.	.	.	1	60
0.00000	*	.	.	.	1	59
0.00000	*	.	.	.	1	58
0.00274	*	.	.	.	1	57
0.00274	*	.	.	.	1	56
0.00274	*	.	.	.	1	55
0.00274	*	.	.	.	1	54
0.00274	*	.	.	.	1	53
0.00274	*	.	.	.	1	52
0.00274	*	.	.	.	1	51
0.00822	*	.	.	.	1	50
0.00822	*	.	.	.	1	49

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
0.03836	*	.	.	.	1	48
0.21096		0.9634	0.0366	0.0256	2	47
0.24384	*	.	.	.	2	46
0.26301	*	.	.	.	2	45
0.27123	*	.	.	.	2	44
0.27671	*	.	.	.	2	43
0.31781	*	.	.	.	2	42
0.32329	*	.	.	.	2	41
0.50137		0.9399	0.0601	0.0341	3	40
0.50411	*	.	.	.	3	39
0.52329	*	.	.	.	3	38
0.63562	*	.	.	.	3	37
0.68219		0.9145	0.0855	0.0416	4	36
0.72055		0.8891	0.1109	0.0476	5	35
0.75890	*	.	.	.	5	34
0.76712		0.8629	0.1371	0.0529	6	33
0.78904	*	.	.	.	6	32
0.79178	*	.	.	.	6	31
0.80548	*	.	.	.	6	30
0.83836		0.8342	0.1658	0.0584	7	29
0.94247	*	.	.	.	7	28
0.98356	*	.	.	.	7	27
1.01096	*	.	.	.	7	26
1.04384	*	.	.	.	7	25
1.05753	*	.	.	.	7	24
1.16164	*	.	.	.	7	23
1.27397	*	.	.	.	7	22
1.32329	*	.	.	.	7	21

4 Ergebnisse

Kaplan-Meier-Schätzer						
Zeit in Jahren		RFS	Rezidiv oder Tod	RFS Standardfehler	Ereignisse	Patienten unter Risiko
1.90137	*	.	.	.	7	20
2.41370	*	.	.	.	7	19
2.59178	*	.	.	.	7	18
3.42740		0.7878	0.2122	0.0712	8	17
3.74247		0.7415	0.2585	0.0807	9	16
4.10685		0.6951	0.3049	0.0880	10	15
4.29589	*	.	.	.	10	14
4.33973	*	.	.	.	10	13
4.34795	*	.	.	.	10	12
4.73151	*	.	.	.	10	11
4.81644	*	.	.	.	10	10
4.83836	*	.	.	.	10	9
4.84110	*	.	.	.	10	8
4.93151	*	.	.	.	10	7
5.80822	*	.	.	.	10	6
5.81644	*	.	.	.	10	5
5.99452	*	.	.	.	10	4
6.14795	*	.	.	.	10	3
6.19178	*	.	.	.	10	2
6.43836	*	.	.	.	10	1
6.48767	*	0.6951	0.3049	.	10	0

Abkürzungen: RFS: Recurrence free survival

* zensierte Werte

Das mediane rezidivfreie Überleben konnte nicht berechnet werden, da am Ende des Follow-ups bei mehr als 50% der Patienten kein Ereignis aufgetreten war.

4.2.3 Vergleich Per-Protocol- und Intention-to-treat-Analyse

Es zeigte sich kein Unterschied in der statistischen Signifikanz bezüglich des primären Endpunkts zwischen der PP- und der ITT-Population. Das berechnete HR ist in der PP-Analyse tendenziell niedriger als in der ITT-Analyse (1.285 vs. 1.665). Bei Prüfung der Nicht-Unterlegenheit ist die PP-Analyse ausschlaggebend, die ITT-Analyse wurde zur Bekräftigung der Ergebnisse durchgeführt. In beiden Analysen konnte somit eine Nicht-Unterlegenheit nicht bestätigt werden.

4.3 Sekundäre Endpunkte

4.3.1 Gesamtüberleben

4.3.1.1 Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio

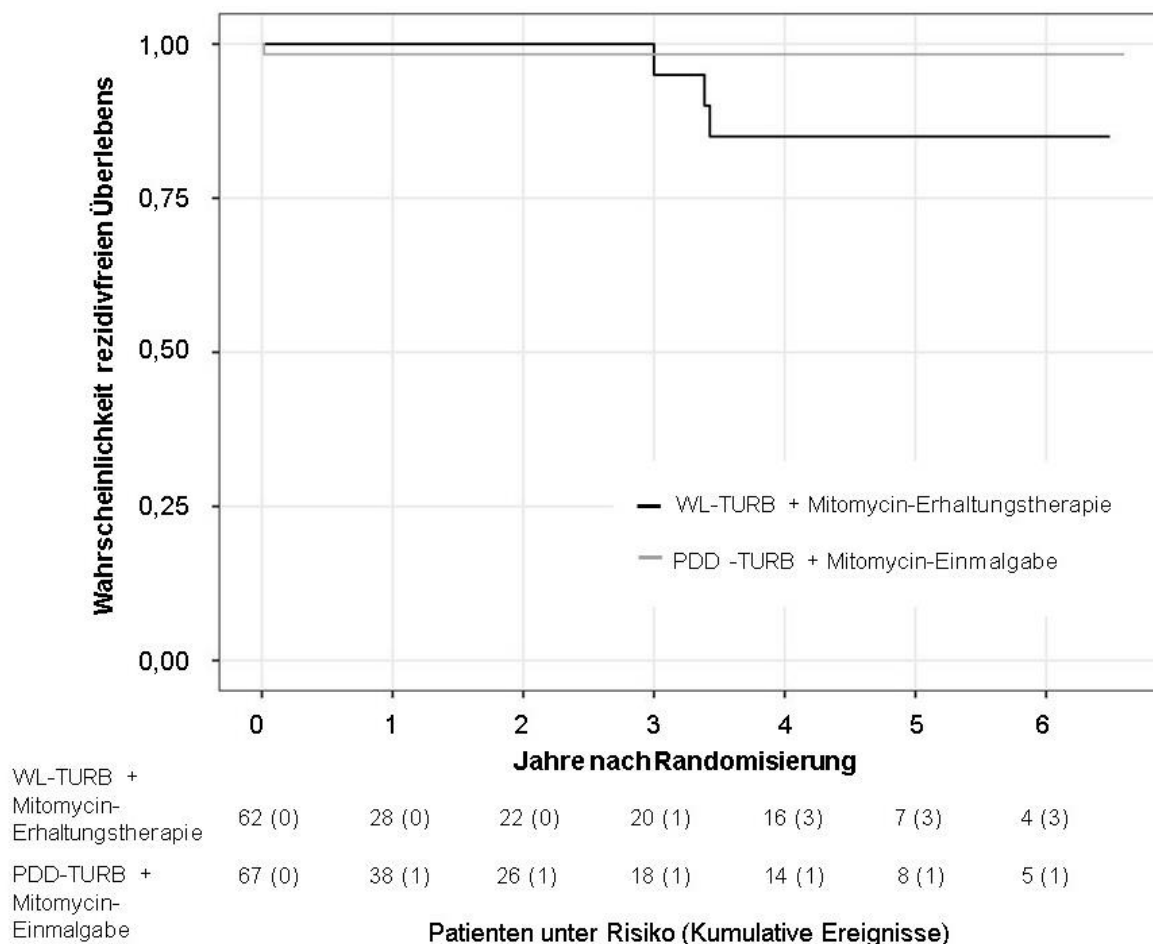


Abbildung 5: Gesamtüberleben

Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens, Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die zensierten und unzensierten Werte. Insgesamt ereigneten sich hier nur drei Ereignisse in der WL- und ein Ereignis in der PDD-Gruppe.

Tabelle 11: Gesamtzahl der zensierten und unzensierten Werte bezüglich Gesamtüberleben

Gruppe	Gesamt	Ereignisse	Zensiert	Zensiert in %
WL-Gruppe	62	3	59	95.16
PDD-Gruppe	67	1	66	98.51
Gesamt	129	4	125	96.90

Der Vergleich des Gesamtüberlebens beider Gruppen ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0.355$; siehe Tabelle 12).

4.3.1.2 Cox proportional Hazards Modell

Tabelle 12: Cox proportional Hazards Modell bezüglich Gesamtüberleben

Behandlungsregime	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
WL	Referenz		
PDD	0.343	0.036 – 3.311	0.355

4.3.2 Lebensqualität

4.3.2.1 EORTC QLQ-C30

Insgesamt füllten $n=116$ Patienten den Fragebogen EORTC QLQ-C30 bei mindestens einem Vorstellungstermin (Screening, Follow-up nach 3, 6, 9 und 12 Monaten) aus.

4.3.2.1.1 Funktionelle Subskalen

Alle funktionellen Subskalen haben einen Punktwertbereich von 0 (sehr schlechte Funktion) bis 100 (sehr gute Funktion). Die geschätzten Mittelwerte für die Kategorien Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion sind in den Tabellen 13-22 vergleichend zwischen PDD- und WL-Gruppe und aufgelistet nach Vorstellungstermin dargestellt. Insgesamt ist bei den funktionellen Subskalen keine eindeutige Überlegenheit eines der beiden Therapieregimes erkennbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der PDD-Behandlung ergab sich lediglich bei der Vorstellung nach zwölf Monaten für die Kategorien Rollenfunktion und Soziale Funktion, sowie nach neun Monaten für die Physische Funktion. Ein eindeutiger Trend besteht allerdings nicht.

Tabelle 13: EORTC QLQ-C30, Physische Funktion: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	83.86 (78.52, 89.19)
WL	80.25 (74.88, 85.62)
Vorstellungstermin	
Screening	84.76 (80.71, 88.81)
Follow-up 3 Monate	81.25 (76.94, 85.57)
Follow-up 6 Monate	83.84 (79.24, 88.44)
Follow-up 9 Monate	80.47 (75.79, 85.16)
Follow-up 12 Monate	79.94 (75.26, 84.62)

Tabelle 14: EORTC QLQ-C30, Physische Funktion: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	84.50 (78.74, 90.26)	0.52 (-7.57, 8.61)	0.899
	WL	85.02 (79.33, 90.71)		
Follow-up 3 Monate	PDD	84.34 (78.28, 90.40)	-6.17 (-14.80, 2.45)	0.160
	WL	78.17 (72.03, 84.31)		
Follow-up 6 Monate	PDD	81.92 (75.49, 88.35)	3.84 (-5.37, 13.04)	0.412
	WL	85.76 (79.18, 92.34)		
Follow-up 9 Monate	PDD	85.65 (79.17, 92.14)	-10.35 (-19.71, -0.99)	0.030
	WL	75.30 (68.55, 82.05)		
Follow-up 12 Monate	PDD	82.88 (76.34, 89.41)	-5.87 (-15.24, 3.49)	0.218
	WL	77.00 (70.30, 83.71)		

Tabelle 15: EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	83.14 (76.42, 89.86)
WL	75.55 (68.73, 82.37)
Vorstellungstermin	
Screening	82.92 (77.41, 88.43)
Follow-up 3 Monate	80.83 (74.75, 86.90)
Follow-up 6 Monate	77.97 (71.20, 84.73)
Follow-up 9 Monate	79.17 (72.23, 86.11)
Follow-up 12 Monate	75.84 (68.94, 82.74)

Tabelle 16: EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	81.62 (73.72, 89.53)	2.59 (-8.43, 13.62)	0.643
	WL	84.22 (76.53, 91.90)		
Follow-up 3 Monate	PDD	85.40 (76.91, 93.89)	-9.15 (-21.30, 3.00)	0.139
	WL	76.25 (67.56, 84.95)		
Follow-up 6 Monate	PDD	83.00 (73.66, 92.33)	-10.06 (-23.59, 3.47)	0.144
	WL	72.94 (63.14, 82.73)		
Follow-up 9 Monate	PDD	82.41 (72.85, 91.97)	-6.47 (-20.36, 7.41)	0.359
	WL	75.93 (65.86, 86.01)		
Follow-up 12 Monate	PDD	83.27 (73.71, 92.83)	-14.86 (-28.66, -1.07)	0.035
	WL	68.40 (58.45, 78.35)		

Tabelle 17: EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	75.43 (69.61, 81.26)
WL	72.73 (66.82, 78.64)
Vorstellungstermin	
Screening	74.68 (70.06, 79.29)
Follow-up 3 Monate	73.34 (68.32, 78.36)
Follow-up 6 Monate	73.46 (68.04, 78.89)
Follow-up 9 Monate	73.38 (67.84, 78.92)
Follow-up 12 Monate	75.55 (69.94, 81.15)

Tabelle 18: EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	74.80 (68.21, 81.39)	-0.25 (-9.48, 8.99)	0.958
	WL	74.55 (68.08, 81.02)		
Follow-up 3 Monate	PDD	74.34 (67.28, 81.39)	-1.99 (-12.04, 8.06)	0.697
	WL	72.34 (65.19, 79.50)		
Follow-up 6 Monate	PDD	73.56 (66.05, 81.06)	-0.19 (-11.03, 10.66)	0.973
	WL	73.37 (65.54, 81.20)		
Follow-up 9 Monate	PDD	75.75 (68.09, 83.41)	-4.75 (-15.83, 6.33)	0.399
	WL	71.00 (63.00, 79.00)		
Follow-up 12 Monate	PDD	78.73 (70.99, 86.47)	-6.36 (-17.57, 4.85)	0.264
	WL	72.37 (64.26, 80.48)		

Tabelle 19: EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktion: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	83.38 (77.93, 88.83)
WL	80.53 (75.00, 86.05)
Vorstellungstermin	
Screening	84.32 (80.08, 88.55)
Follow-up 3 Monate	80.55 (75.98, 85.11)
Follow-up 6 Monate	83.60 (78.69, 88.51)
Follow-up 9 Monate	81.32 (76.29, 86.34)
Follow-up 12 Monate	79.98 (74.93, 85.04)

Tabelle 20: EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktion: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	84.81 (78.78, 90.83)	-0.98 (-9.46, 7.50)	0.820
	WL	83.83 (77.86, 89.79)		
Follow-up 3 Monate	PDD	82.15 (75.76, 88.54)	-3.20 (-12.34, 5.93)	0.490
	WL	78.94 (72.42, 85.47)		
Follow-up 6 Monate	PDD	84.95 (78.14, 91.75)	-2.68 (-12.50, 7.14)	0.591
	WL	82.26 (75.18, 89.34)		
Follow-up 9 Monate	PDD	83.48 (76.49, 90.47)	-4.33 (-14.38, 5.72)	0.396
	WL	79.15 (71.93, 86.37)		
Follow-up 12 Monate	PDD	81.51 (74.52, 88.50)	-3.05 (-13.17, 7.06)	0.552
	WL	78.46 (71.15, 85.77)		

Tabelle 21: EORTC QLQ-C30, Soziale Funktion: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	87.34 (82.32, 92.36)
WL	82.99 (77.87, 88.12)
Vorstellungstermin	
Screening	87.09 (82.86, 91.32)
Follow-up 3 Monate	87.27 (82.56, 91.97)
Follow-up 6 Monate	85.53 (80.34, 90.72)
Follow-up 9 Monate	84.74 (79.33, 90.14)
Follow-up 12 Monate	81.21 (75.81, 86.62)

Tabelle 22: EORTC QLQ-C30, Soziale Funktion: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	85.87 (79.80, 91.94)	2.44 (-6.02, 10.91)	0.570
	WL	88.31 (82.42, 94.21)		
Follow-up 3 Monate	PDD	89.98 (83.39, 96.57)	-5.42 (-14.83, 3.99)	0.258
	WL	84.56 (77.84, 91.27)		
Follow-up 6 Monate	PDD	84.58 (77.43, 91.73)	1.89 (-8.50, 12.27)	0.721
	WL	86.47 (78.94, 94.00)		
Follow-up 9 Monate	PDD	87.60 (80.18, 95.02)	-5.73 (-16.54, 5.08)	0.297
	WL	81.87 (74.01, 89.73)		
Follow-up 12 Monate	PDD	88.67 (81.24, 96.09)	-14.90 (-25.72, -4.09)	0.007
	WL	73.76 (65.90, 81.63)		

4.3.2.1.2 Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität

Der Punktwertbereich des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität reicht von 0 (sehr schlechter globaler Gesundheitsstatus/sehr schlechte Lebensqualität) bis 100 (sehr guter globaler Gesundheitszustand/sehr gute Lebensqualität). Zwischen beiden Gruppen ergab sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied, siehe Tabelle 23 und 24.

Tabelle 23: EORTC QLQ-C30, Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	69.06 (63.86, 74.27)
WL	66.07 (60.84, 71.30)
Vorstellungstermin	
Screening	67.10 (62.92, 71.29)
Follow-up 3 Monate	69.71 (65.16, 74.25)
Follow-up 6 Monate	65.00 (60.03, 69.97)
Follow-up 9 Monate	70.29 (65.20, 75.38)
Follow-up 12 Monate	65.74 (60.62, 70.86)

Tabelle 24: EORTC QLQ-C30, Globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	66.66 (60.62, 72.69)	0.90 (-7.47, 9.26)	0.833
	WL	67.55 (61.76, 73.35)		
Follow-up 3 Monate	PDD	72.09 (65.70, 78.49)	-4.77 (-13.86, 4.33)	0.303
	WL	67.32 (60.86, 73.79)		
Follow-up 6 Monate	PDD	65.79 (58.87, 72.71)	-1.58 (-11.51, 8.36)	0.755
	WL	64.21 (57.08, 71.34)		
Follow-up 9 Monate	PDD	73.67 (66.67, 80.67)	-6.76 (-16.95, 3.42)	0.192
	WL	66.91 (59.51, 74.30)		
Follow-up 12 Monate	PDD	67.12 (60.04, 74.19)	-2.76 (-13.00, 7.49)	0.596
	WL	64.36 (56.96, 71.77)		

4.3.2.1.3 Symptomsubskalen

Der Punktwertbereich der Symptomsubskalen reicht von 0 (asymptomatisch bzw. gut) bis 100 (ausgeprägte Symptomatik bzw. schlecht). Die entsprechende Darstellung erfolgt in den Tabellen 25-42. Auch hier ist keine eindeutige Überlegenheit eines der beiden Therapieregime zu erkennen. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden lediglich bei der Kategorie Fatigue nach neun Monaten zugunsten der PDD-Behandlung, sowie nach zwölf Monaten bei der Kategorie Dyspnoe. Bei der Kategorie Obstipation war der Unterschied nach drei, neun und zwölf Monaten ebenfalls signifikant, d.h. geringere obstipative Beschwerden in der PDD-Gruppe. Ähnlich verhält es sich bei der Kategorie Finanzielle Probleme nach neun und zwölf Monaten. Hier ist allerdings der Zusammenhang zur Behandlung fraglich, da diese keine direkte finanzielle Belastung für den Patienten darstellt.

Tabelle 25: EORTC QLQ-C30, Fatigue: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	23.41 (17.04, 29.77)
WL	29.66 (23.24, 36.07)
Vorstellungstermin	
Screening	23.63 (18.66, 28.59)
Follow-up 3 Monate	23.13 (17.75, 28.51)
Follow-up 6 Monate	27.71 (21.87, 33.55)
Follow-up 9 Monate	28.17 (22.18, 34.17)
Follow-up 12 Monate	30.02 (24.06, 35.98)

Tabelle 26: EORTC QLQ-C30, Fatigue: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	23.62 (16.54, 30.70)	0.02 (-9.91, 9.96)	0.996
	WL	23.64 (16.67, 30.61)		
Follow-up 3 Monate	PDD	21.62 (14.07, 29.16)	3.02 (-7.74, 13.79)	0.580
	WL	24.64 (16.96, 32.32)		
Follow-up 6 Monate	PDD	25.54 (17.40, 33.68)	4.34 (-7.34, 16.02)	0.465
	WL	29.88 (21.50, 38.25)		
Follow-up 9 Monate	PDD	21.25 (12.95, 29.55)	13.84 (1.85, 25.82)	0.024
	WL	35.09 (26.44, 43.74)		
Follow-up 12 Monate	PDD	25.01 (16.71, 33.31)	10.03 (-1.90, 21.96)	0.099
	WL	35.03 (26.47, 43.60)		

Tabelle 27: EORTC QLQ-C30, Übelkeit/Erbrechen: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	2.10 (0.26, 3.94)
WL	3.54 (1.67, 5.42)
Vorstellungstermin	
Screening	1.94 (0.16, 3.73)
Follow-up 3 Monate	2.49 (0.46, 4.52)
Follow-up 6 Monate	3.63 (1.28, 5.98)
Follow-up 9 Monate	2.15 (-0.30, 4.61)
Follow-up 12 Monate	3.89 (1.48, 6.30)

Tabelle 28: EORTC QLQ-C30, Übelkeit/Erbrechen: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	1.80 (-0.76, 4.36)	0.28 (-3.30, 3.85)	0.879
	WL	2.08 (-0.41, 4.58)		
Follow-up 3 Monate	PDD	1.92 (-0.90, 4.74)	1.14 (-2.92, 5.20)	0.581
	WL	3.06 (0.14, 5.98)		
Follow-up 6 Monate	PDD	2.89 (-0.37, 6.16)	1.47 (-3.23, 6.17)	0.538
	WL	4.36 (0.99, 7.74)		
Follow-up 9 Monate	PDD	0.84 (-2.53, 4.22)	2.62 (-2.29, 7.53)	0.294
	WL	3.46 (-0.10, 7.03)		
Follow-up 12 Monate	PDD	3.02 (-0.30, 6.34)	1.73 (-3.09, 6.55)	0.481
	WL	4.75 (1.26, 8.25)		

Tabelle 29: EORTC QLQ-C30, Schmerzen: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	12.45 (6.82, 18.08)
WL	16.98 (11.28, 22.69)
Vorstellungstermin	
Screening	19.42 (14.79, 24.05)
Follow-up 3 Monate	16.50 (11.38, 21.61)
Follow-up 6 Monate	13.88 (8.25, 19.51)
Follow-up 9 Monate	10.73 (4.93, 16.54)
Follow-up 12 Monate	13.06 (7.25, 18.87)

Tabelle 30: EORTC QLQ-C30, Schmerzen: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	17.21 (10.59, 23.83)	4.42 (-4.84, 13.68)	0.348
	WL	21.63 (15.15, 28.10)		
Follow-up 3 Monate	PDD	18.09 (10.94, 25.23)	-3.18 (-13.41, 7.05)	0.541
	WL	14.91 (7.59, 22.23)		
Follow-up 6 Monate	PDD	10.40 (2.62, 18.17)	6.97 (-4.29, 18.24)	0.224
	WL	17.37 (9.21, 25.52)		
Follow-up 9 Monate	PDD	7.44 (-0.61, 15.49)	6.59 (-5.02, 18.20)	0.265
	WL	14.03 (5.66, 22.39)		
Follow-up 12 Monate	PDD	9.14 (1.09, 17.19)	7.84 (-3.78, 19.47)	0.185
	WL	16.98 (8.61, 25.36)		

Tabelle 31: EORTC QLQ-C30, Dyspnoe: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	18.82 (12.00, 25.65)
WL	22.76 (15.93, 29.58)
Vorstellungstermin	
Screening	16.98 (11.45, 22.51)
Follow-up 3 Monate	19.89 (13.73, 26.06)
Follow-up 6 Monate	22.67 (15.86, 29.48)
Follow-up 9 Monate	20.17 (13.13, 27.20)
Follow-up 12 Monate	24.24 (17.30, 31.18)

Tabelle 32: EORTC QLQ-C30, Dyspnoe: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	15.66 (7.71, 23.60)	2.65 (-8.40, 13.70)	0.637
	WL	18.30 (10.63, 25.98)		
Follow-up 3 Monate	PDD	18.57 (9.98, 27.16)	2.65 (-9.67, 14.98)	0.672
	WL	21.22 (12.39, 30.06)		
Follow-up 6 Monate	PDD	25.87 (16.41, 35.33)	-6.40 (-20.01, 7.21)	0.355
	WL	19.47 (9.69, 29.26)		
Follow-up 9 Monate	PDD	17.26 (7.56, 26.96)	5.82 (-8.25, 19.89)	0.416
	WL	23.07 (12.88, 33.27)		
Follow-up 12 Monate	PDD	16.77 (7.07, 26.47)	14.94 (1.06, 28.81)	0.035
	WL	31.71 (21.78, 41.63)		

Tabelle 33: EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	21.97 (14.38, 29.56)
WL	27.27 (19.57, 34.98)
Vorstellungstermin	
Screening	21.49 (15.48, 27.51)
Follow-up 3 Monate	27.99 (21.42, 34.55)
Follow-up 6 Monate	23.73 (16.59, 30.86)
Follow-up 9 Monate	20.16 (12.83, 27.50)
Follow-up 12 Monate	29.74 (22.40, 37.08)

Tabelle 34: EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	19.10 (10.52, 27.68)	4.79 (-7.23, 16.82)	0.433
	WL	23.89 (15.47, 32.31)		
Follow-up 3 Monate	PDD	26.29 (17.07, 35.51)	3.39 (-9.74, 16.52)	0.611
	WL	29.68 (20.33, 39.03)		
Follow-up 6 Monate	PDD	20.77 (10.84, 30.70)	5.91 (-8.36, 20.18)	0.415
	WL	26.68 (16.43, 36.94)		
Follow-up 9 Monate	PDD	16.24 (6.11, 26.37)	7.85 (-6.82, 22.52)	0.293
	WL	24.09 (13.48, 34.70)		
Follow-up 12 Monate	PDD	27.47 (17.33, 37.60)	4.56 (-10.13, 19.24)	0.541
	WL	32.02 (21.40, 42.64)		

Tabelle 35: EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	6.45 (1.22, 11.67)
WL	11.76 (6.50, 17.03)
Vorstellungstermin	
Screening	10.34 (6.05, 14.63)
Follow-up 3 Monate	7.52 (2.78, 12.25)
Follow-up 6 Monate	9.59 (4.32, 14.86)
Follow-up 9 Monate	7.77 (2.29, 13.25)
Follow-up 12 Monate	10.30 (4.92, 15.69)

Tabelle 36: EORTC QLQ-C30, Appetitlosigkeit: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	11.02 (4.90, 17.13)	-1.35 (-9.92, 7.23)	0.757
	WL	9.67 (3.66, 15.68)		
Follow-up 3 Monate	PDD	4.28 (-2.34, 10.90)	6.48 (-2.99, 15.94)	0.179
	WL	10.76 (3.98, 17.53)		
Follow-up 6 Monate	PDD	6.12 (-1.24, 13.48)	6.94 (-3.60, 17.48)	0.196
	WL	13.06 (5.52, 20.60)		
Follow-up 9 Monate	PDD	3.27 (-4.38, 10.91)	9.01 (-1.95, 19.97)	0.107
	WL	12.28 (4.42, 20.14)		
Follow-up 12 Monate	PDD	7.55 (0.09, 15.01)	5.51 (-5.26, 16.27)	0.315
	WL	13.06 (5.29, 20.82)		

Tabelle 37: EORTC QLQ-C30, Obstipation: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	9.99 (3.65, 16.32)
WL	20.97 (14.53, 27.40)
Vorstellungstermin	
Screening	13.91 (8.95, 18.87)
Follow-up 3 Monate	18.96 (13.64, 24.29)
Follow-up 6 Monate	12.60 (6.87, 18.33)
Follow-up 9 Monate	16.09 (10.25, 21.93)
Follow-up 12 Monate	15.81 (9.91, 21.72)

Tabelle 38: EORTC QLQ-C30, Obstipation: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	10.99 (3.93, 18.04)	5.85 (-4.07, 15.77)	0.246
	WL	16.84 (9.87, 23.81)		
Follow-up 3 Monate	PDD	11.58 (4.13, 19.03)	14.77 (4.11, 25.42)	0.007
	WL	26.35 (18.73, 33.96)		
Follow-up 6 Monate	PDD	8.05 (0.12, 15.99)	9.10 (-2.36, 20.56)	0.119
	WL	17.15 (8.89, 25.42)		
Follow-up 9 Monate	PDD	9.47 (1.38, 17.55)	13.25 (1.56, 24.93)	0.027
	WL	22.71 (14.28, 31.14)		
Follow-up 12 Monate	PDD	9.84 (1.68, 18.00)	11.94 (0.13, 23.76)	0.048
	WL	21.78 (13.24, 30.32)		

Tabelle 39: EORTC QLQ-C30, Diarrhoe: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	5.96 (2.99, 8.93)
WL	6.29 (3.22, 9.37)
Vorstellungstermin	
Screening	5.86 (2.79, 8.92)
Follow-up 3 Monate	7.03 (3.53, 10.52)
Follow-up 6 Monate	4.35 (0.35, 8.35)
Follow-up 9 Monate	5.31 (1.17, 9.45)
Follow-up 12 Monate	8.09 (3.88, 12.31)

Tabelle 40: EORTC QLQ-C30, Diarrhoe: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	7.50 (3.06, 11.93)	-3.28 (-9.42, 2.85)	0.292
	WL	4.21 (-0.02, 8.45)		
Follow-up 3 Monate	PDD	7.34 (2.49, 12.19)	-0.62 (-7.61, 6.36)	0.860
	WL	6.71 (1.68, 11.75)		
Follow-up 6 Monate	PDD	5.70 (0.23, 11.17)	-2.71 (-10.71, 5.29)	0.504
	WL	2.99 (-2.85, 8.83)		
Follow-up 9 Monate	PDD	4.50 (-1.15, 10.14)	1.64 (-6.64, 9.91)	0.698
	WL	6.13 (0.07, 12.19)		
Follow-up 12 Monate	PDD	4.76 (-0.98, 10.50)	6.67 (-1.76, 15.09)	0.121
	WL	11.43 (5.25, 17.60)		

Tabelle 41: EORTC QLQ-C30, Finanzielle Probleme: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	8.99 (3.29, 14.68)
WL	17.60 (11.82, 23.37)
Vorstellungstermin	
Screening	12.12 (7.41, 16.84)
Follow-up 3 Monate	12.76 (7.56, 17.96)
Follow-up 6 Monate	11.53 (5.81, 17.25)
Follow-up 9 Monate	14.20 (8.31, 20.08)
Follow-up 12 Monate	15.85 (9.91, 21.80)

Tabelle 42: EORTC QLQ-C30, Finanzielle Probleme: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	12.83 (6.11, 19.54)	-1.40 (-10.83, 8.02)	0.769
	WL	11.42 (4.81, 18.03)		
Follow-up 3 Monate	PDD	10.88 (3.62, 18.15)	3.75 (-6.65, 14.16)	0.478
	WL	14.64 (7.19, 22.08)		
Follow-up 6 Monate	PDD	8.47 (0.63, 16.30)	6.13 (-5.31, 17.56)	0.292
	WL	14.59 (6.27, 22.92)		
Follow-up 9 Monate	PDD	5.09 (-3.12, 13.30)	18.22 (6.45, 29.99)	0.003
	WL	23.30 (14.87, 31.74)		
Follow-up 12 Monate	PDD	7.67 (-0.44, 15.78)	16.37 (4.47, 28.26)	0.007
	WL	24.04 (15.34, 32.74)		

4.3.2.2 EORTC QLQ-NMIBC24

Insgesamt füllten n=117 Patienten den Fragebogen QLQ-NMIBC24 bei mindestens einem Vorstellungstermin aus.

4.3.2.2.1 Skalierung

Die Skalierung des QLQ-NMIBC24 Fragebogens reicht von 0 (ausgeprägte Symptomatik bzw. schlecht) bis 100 (asymptomatisch bzw gut). Bei den Kategorien Sexuelle Funktion und Sexuelles Vergnügen geht die Skala von 0 (schlechte Funktion/kein Vergnügen) bis 100 (gute Funktion/viel Vergnügen).

4.3.2.2.2 Bewertung

Die einzelnen Kategorien sind den Tabellen 43-62 zu entnehmen. Die geschätzten Mittelwerte sind jeweils zwischen PDD- und WL-Gruppe vergleichend dargestellt und nach Vorstellungstermin aufgelistet.

Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand bei der Kategorie Blähungen und Flatulenz an vier der fünf Vorstellungsterminen. Diese Beschwerden wurden seltener durch die Patienten der PDD-Gruppe berichtet (vergleiche Tab. 51 und 52). Ansonsten wurden nach sechs Monaten signifikant weniger sexuelle Probleme bei Männern der PDD-Gruppe berichtet (siehe Tab. 56).

Bei der Kategorie Sexuelle Intimität schnitt die PDD-Gruppe ebenfalls signifikant besser ab nach drei und zwölf Monaten (siehe Tabelle 58). Hier besteht allerdings über beide Gruppen hinweg eine gewisse Diskrepanz, da viele Patienten Sexuelle Inaktivität angegeben hatten aber beim Item „War es Ihnen unangenehm, mit jemandem sexuell intim zu werden?“ das Feld „Überhaupt nicht“ angekreuzt hatten. Es ist davon auszugehen, dass hier die Antwortmöglichkeit „Nicht zutreffend“ gefehlt hat (vergleiche Fragebogen EORTC QLQ-NMIBC24 im Anhang 8.3.2).

Abgesehen von den eben aufgeführten Unterschieden zugunsten der PDD-Gruppe ergab sich kein eindeutiger Trend.

4.3.2.2.3 Subskalen

Tabelle 43: EORTC QLQ-NMIBC24, Miktionsbeschwerden: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	72.59 (67.36, 77.82)
WL	68.05 (62.73, 73.36)
Vorstellungstermin	
Screening	74.21 (70.09, 78.34)
Follow-up 3 Monate	65.43 (60.90, 69.96)
Follow-up 6 Monate	69.90 (65.00, 74.79)
Follow-up 9 Monate	71.22 (66.20, 76.24)
Follow-up 12 Monate	70.83 (65.78, 75.88)

Tabelle 44: EORTC QLQ-NMIBC24, Miktionsbeschwerden: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	75.10 (69.24, 80.96)	-1.77 (-10.02, 6.48)	0.673
	WL	73.33 (67.52, 79.14)		
Follow-up 3 Monate	PDD	66.53 (60.20, 72.86)	-2.21 (-11.27, 6.84)	0.631
	WL	64.32 (57.84, 70.80)		
Follow-up 6 Monate	PDD	72.74 (66.00, 79.48)	-5.68 (-15.48, 4.11)	0.254
	WL	67.05 (59.95, 74.15)		
Follow-up 9 Monate	PDD	75.33 (68.40, 82.27)	-8.23 (-18.27, 1.82)	0.108
	WL	67.11 (59.85, 74.37)		
Follow-up 12 Monate	PDD	73.23 (66.23, 80.24)	-4.81 (-14.91, 5.28)	0.349
	WL	68.42 (61.15, 75.69)		

Tabelle 45: EORTC QLQ-NMIBC24, Malaise: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	94.48 (91.40, 97.57)
WL	92.50 (89.34, 95.66)
Vorstellungstermin	
Screening	93.25 (90.55, 95.95)
Follow-up 3 Monate	93.76 (90.69, 96.83)
Follow-up 6 Monate	94.29 (90.87, 97.72)
Follow-up 9 Monate	93.30 (89.76, 96.85)
Follow-up 12 Monate	92.85 (89.28, 96.42)

Tabelle 46: EORTC QLQ-NMIBC24, Malaise: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	91.71 (87.86, 95.55)	3.10 (-2.30, 8.49)	0.260
	WL	94.80 (91.02, 98.58)		
Follow-up 3 Monate	PDD	94.00 (89.72, 98.27)	-0.47 (-6.61, 5.67)	0.880
	WL	93.52 (89.11, 97.94)		
Follow-up 6 Monate	PDD	96.04 (91.37, 100.72)	-3.50 (-10.35, 3.35)	0.315
	WL	92.54 (87.54, 97.55)		
Follow-up 9 Monate	PDD	96.74 (91.87, 101.60)	-6.87 (-13.96, 0.23)	0.058
	WL	89.87 (84.70, 95.03)		
Follow-up 12 Monate	PDD	93.95 (89.02, 98.87)	-2.19 (-9.33, 4.95)	0.546
	WL	91.75 (86.59, 96.92)		

Tabelle 47: EORTC QLQ-NMIBC24, Probleme/Aufwand durch intravesikale Behandlung: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	84.09 (78.76, 89.41)
WL	81.15 (75.71, 86.59)
Vorstellungstermin	
Screening	90.25 (85.50, 95.01)
Follow-up 3 Monate	80.32 (75.07, 85.57)
Follow-up 6 Monate	84.23 (78.41, 90.06)
Follow-up 9 Monate	83.09 (77.01, 89.17)
Follow-up 12 Monate	75.19 (69.08, 81.30)

Tabelle 48: EORTC QLQ-NMIBC24, Probleme/Aufwand durch intravesikale Behandlung: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	89.78 (83.01, 96.54)	0.96 (-8.55, 10.46)	0.843
	WL	90.73 (84.06, 97.41)		
Follow-up 3 Monate	PDD	84.58 (77.23, 91.94)	-8.53 (-19.03, 1.98)	0.111
	WL	76.06 (68.56, 83.56)		
Follow-up 6 Monate	PDD	84.79 (76.84, 92.75)	-1.12 (-12.77, 10.53)	0.850
	WL	83.67 (75.16, 92.18)		
Follow-up 9 Monate	PDD	83.04 (74.77, 91.31)	0.10 (-12.06, 12.25)	0.988
	WL	83.14 (74.22, 92.05)		
Follow-up 12 Monate	PDD	78.25 (69.75, 86.74)	-6.11 (-18.33, 6.10)	0.325
	WL	72.13 (63.35, 80.91)		

Tabelle 49: EORTC QLQ-NMIBC24, Zukunftssorgen: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	55.82 (48.99, 62.64)
WL	56.56 (49.63, 63.48)
Vorstellungstermin	
Screening	58.41 (53.03, 63.78)
Follow-up 3 Monate	54.68 (48.75, 60.60)
Follow-up 6 Monate	54.64 (48.26, 61.03)
Follow-up 9 Monate	55.55 (48.97, 62.13)
Follow-up 12 Monate	57.65 (51.07, 64.24)

Tabelle 50: EORTC QLQ-NMIBC24, Zukunftssorgen: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	56.64 (49.00, 64.27)	3.54 (-7.21, 14.29)	0.517
	WL	60.18 (52.60, 67.75)		
Follow-up 3 Monate	PDD	55.77 (47.46, 64.09)	-2.20 (-14.05, 9.66)	0.715
	WL	53.58 (45.13, 62.02)		
Follow-up 6 Monate	PDD	50.93 (42.13, 59.72)	7.43 (-5.34, 20.20)	0.253
	WL	58.36 (49.10, 67.62)		
Follow-up 9 Monate	PDD	57.21 (48.07, 66.35)	-3.31 (-16.48, 9.85)	0.620
	WL	53.90 (44.43, 63.36)		
Follow-up 12 Monate	PDD	58.53 (49.39, 67.68)	-1.76 (-14.93, 11.41)	0.793
	WL	56.77 (47.29, 66.26)		

Tabelle 51: EORTC QLQ-NMIBC24, Blähungen und Flatulenz: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	87.80 (82.48, 93.13)
WL	77.02 (71.58, 82.45)
Vorstellungstermin	
Screening	81.52 (77.10, 85.94)
Follow-up 3 Monate	81.67 (76.71, 86.63)
Follow-up 6 Monate	83.67 (78.21, 89.12)
Follow-up 9 Monate	81.96 (76.33, 87.58)
Follow-up 12 Monate	83.24 (77.58, 88.90)

Tabelle 52: EORTC QLQ-NMIBC24, Blähungen und Flatulenz: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	86.31 (80.02, 92.60)	-9.58 (-18.43, -0.74)	0.034
	WL	76.73 (70.51, 82.94)		
Follow-up 3 Monate	PDD	84.78 (77.87, 91.70)	-6.23 (-16.15, 3.69)	0.217
	WL	78.55 (71.45, 85.66)		
Follow-up 6 Monate	PDD	89.90 (82.42, 97.37)	-12.46 (-23.38, -1.55)	0.025
	WL	77.44 (69.49, 85.38)		
Follow-up 9 Monate	PDD	88.17 (80.43, 95.91)	-12.43 (-23.69, -1.18)	0.031
	WL	75.74 (67.57, 83.91)		
Follow-up 12 Monate	PDD	89.86 (82.02, 97.69)	-13.23 (-24.55, -1.91)	0.022
	WL	76.63 (68.45, 84.80)		

Tabelle 53: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelle Funktion: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	34.56 (26.95, 42.18)
WL	30.96 (23.14, 38.77)
Vorstellungstermin	
Screening	31.12 (25.33, 36.92)
Follow-up 3 Monate	32.67 (26.36, 38.98)
Follow-up 6 Monate	30.83 (24.03, 37.64)
Follow-up 9 Monate	34.81 (27.91, 41.72)
Follow-up 12 Monate	34.35 (27.52, 41.19)

Tabelle 54: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelle Funktion: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	30.39 (22.23, 38.54)	1.48 (-10.11, 13.06)	0.802
	WL	31.86 (23.63, 40.10)		
Follow-up 3 Monate	PDD	38.15 (29.41, 46.89)	-10.96 (-23.57, 1.66)	0.088
	WL	27.19 (18.10, 36.29)		
Follow-up 6 Monate	PDD	31.64 (22.43, 40.85)	-1.61 (-15.22, 12.00)	0.816
	WL	30.03 (20.01, 40.05)		
Follow-up 9 Monate	PDD	37.77 (28.25, 47.29)	-5.91 (-19.72, 7.90)	0.400
	WL	31.86 (21.85, 41.87)		
Follow-up 12 Monate	PDD	34.87 (25.36, 44.39)	-1.04 (-14.72, 12.63)	0.880
	WL	33.83 (24.02, 43.64)		

Tabelle 55: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelle Probleme bei Männern: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	66.01 (55.86, 76.16)
WL	55.62 (44.84, 66.40)
Vorstellungstermin	
Screening	62.63 (54.25, 71.00)
Follow-up 3 Monate	61.94 (52.71, 71.17)
Follow-up 6 Monate	63.60 (53.26, 73.95)
Follow-up 9 Monate	55.43 (44.51, 66.36)
Follow-up 12 Monate	60.47 (49.81, 71.13)

Tabelle 56: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelle Probleme bei Männern: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	62.52 (50.94, 74.09)	0.22 (-16.53, 16.97)	0.979
	WL	62.74 (50.63, 74.85)		
Follow-up 3 Monate	PDD	64.38 (51.89, 76.88)	-4.89 (-23.35, 13.57)	0.602
	WL	59.49 (45.90, 73.08)		
Follow-up 6 Monate	PDD	75.08 (61.19, 88.98)	-22.97 (-43.65, -2.28)	0.030
	WL	52.12 (36.79, 67.45)		
Follow-up 9 Monate	PDD	61.13 (46.59, 75.67)	-11.39 (-33.24, 10.46)	0.305
	WL	49.74 (33.44, 66.04)		
Follow-up 12 Monate	PDD	66.94 (52.15, 81.74)	-12.95 (-34.27, 8.37)	0.232
	WL	53.99 (38.64, 69.34)		

Tabelle 57: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelle Intimität: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	89.50 (84.44, 94.55)
WL	85.47 (79.50, 91.44)
Vorstellungstermin	
Screening	92.44 (86.59, 98.30)
Follow-up 3 Monate	84.58 (77.60, 91.57)
Follow-up 6 Monate	88.17 (81.02, 95.32)
Follow-up 9 Monate	89.94 (82.18, 97.71)
Follow-up 12 Monate	82.29 (75.07, 89.52)

Tabelle 58: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelle Intimität: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	94.20 (85.69, 102.71)	-3.52 (-15.23, 8.19)	0.552
	WL	90.68 (82.64, 98.73)		
Follow-up 3 Monate	PDD	91.76 (82.84, 100.68)	-14.37 (-28.34, -0.40)	0.044
	WL	77.40 (66.64, 88.15)		
Follow-up 6 Monate	PDD	86.65 (77.72, 95.57)	3.04 (-11.26, 17.34)	0.674
	WL	89.69 (78.51, 100.86)		
Follow-up 9 Monate	PDD	85.31 (75.64, 94.99)	9.25 (-6.28, 24.79)	0.240
	WL	94.57 (82.42, 106.72)		
Follow-up 12 Monate	PDD	89.55 (80.40, 98.71)	-14.52 (-28.97, -0.08)	0.049
	WL	75.03 (63.86, 86.20)		

Tabelle 59: EORTC QLQ-NMIBC24; Risiko, den Partner zu verunreinigen: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	88.75 (81.71, 95.79)
WL	89.83 (81.67, 97.98)
Vorstellungstermin	
Screening	90.81 (83.77, 97.85)
Follow-up 3 Monate	87.33 (79.14, 95.52)
Follow-up 6 Monate	94.46 (86.23, 102.69)
Follow-up 9 Monate	85.99 (77.13, 94.86)
Follow-up 12 Monate	87.85 (79.41, 96.29)

Tabelle 60: EORTC QLQ-NMIBC24, Risiko, den Partner zu verunreinigen: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	88.67 (78.64, 98.70)	4.28 (-9.80, 18.36)	0.547
	WL	92.95 (83.07, 102.84)		
Follow-up 3 Monate	PDD	87.98 (77.33, 98.63)	-1.30 (-17.68, 15.08)	0.875
	WL	86.68 (74.23, 99.13)		
Follow-up 6 Monate	PDD	92.92 (82.69, 103.15)	3.07 (-13.39, 19.54)	0.712
	WL	96.00 (83.09, 108.90)		
Follow-up 9 Monate	PDD	86.29 (75.15, 97.43)	-0.59 (-18.32, 17.14)	0.947
	WL	85.70 (71.91, 99.48)		
Follow-up 12 Monate	PDD	87.91 (77.01, 98.81)	-0.11 (-16.98, 16.76)	0.990
	WL	87.80 (74.92, 100.67)		

Tabelle 61: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelles Vergnügen: Vergleich PDD und WL gesamt sowie gemeinsame Betrachtung nach Vorstellungstermin

Haupteffekte	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)
Behandlungsschema	
PDD	57.78 (46.27, 69.28)
WL	66.71 (53.50, 79.91)
Vorstellungstermin	
Screening	63.73 (53.79, 73.68)
Follow-up 3 Monate	61.72 (50.92, 72.51)
Follow-up 6 Monate	56.12 (45.11, 67.13)
Follow-up 9 Monate	66.61 (55.21, 78.02)
Follow-up 12 Monate	63.02 (51.43, 74.61)

Tabelle 62: EORTC QLQ-NMIBC24, Sexuelles Vergnügen: Vergleich PDD und WL nach Vorstellungstermin

Vorstellungstermin	Behandlungsschema	Geschätzter Mittelwert (95%-Konfidenzintervall)	Differenz (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Screening	PDD	61.18 (47.47, 74.88)	5.12 (-14.76, 25.00)	0.610
	WL	66.29 (51.89, 80.70)		
Follow-up 3 Monate	PDD	59.54 (45.52, 73.56)	4.35 (-17.24, 25.94)	0.690
	WL	63.89 (47.48, 80.31)		
Follow-up 6 Monate	PDD	49.55 (35.49, 63.61)	13.14 (-8.88, 35.16)	0.239
	WL	62.69 (45.74, 79.64)		
Follow-up 9 Monate	PDD	55.89 (41.25, 70.53)	21.45 (-1.37, 44.27)	0.065
	WL	77.34 (59.84, 94.84)		
Follow-up 12 Monate	PDD	62.73 (48.33, 77.13)	0.59 (-22.59, 23.77)	0.960
	WL	63.32 (45.15, 81.48)		

Die Kategorie Sexuelle Probleme bei Frauen konnte aufgrund zu weniger Werte nicht analysiert werden.

4.4 Sicherheit der Behandlung

Während der Studiendauer wurden insgesamt $n=83$ unerwünschte Ereignisse und $n=37$ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Zwischen den beiden Behandlungsarmen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an schwerwiegenden Ereignissen ($p=0.386$) oder des Zusammenhangs der unerwünschten Ereignisse zur Behandlung ($p=0.274$), vgl. Tabelle 63 und 64.

Tabelle 63: Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Behandlungsarm (n / Prozentzahl innerhalb des Studienarms)	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis?		
	Ja	Nein	Gesamt
PDD	16 27.12	43 72.88	59
WL	21 34.43	40 65.57	61
Gesamt	37	83	120

Tabelle 64: Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse zur Behandlung

Behandlungsarm (n / Prozentzahl innerhalb des Studienarms)	Unerwünschtes Ereignis behandlungsbedingt?		
	Ja	Nein	Gesamt
PDD	23 38.98	36 61.02	59
WL	18 29.51	43 70.49	61
Gesamt	41	79	120

Es traten folgende unerwünschte Ereignisse TURB-bedingt auf: Blutungen, Harnwegsinfekte, Obstipation, Wundheilungsstörungen, vereinzelt Blasenampnade und temporärer Harnverhalt, einmal Inkontinenz.

Bei der Anwendung von Hexaminolävulinat entwickelte ein Patient eine leichte allergische Reaktion.

Bedingt durch die Gabe von Mitomycin ereigneten sich gelegentlich Harnwegsinfekte, vorübergehende dysurische Beschwerden und Makrohämaturie, sowie zwei mäßige Unterverträglichkeitsreaktionen.

Keines der im Zusammenhang mit den Studienmedikamenten dokumentierten unerwünschten Ereignisse wurde als schwerwiegend gewertet.

5 Diskussion

5.1 Wirksamkeit des Behandlungsschemas

In dieser Studie konnte eine Nicht-Unterlegenheit der PDD-TURB mit einmaliger Mitomycin-Instillation im Vergleich zur WL-TURB mit mehrfachen Mitomycin-Instillationen bei NMIBC mit EORTC-Score intermediärem Risiko nicht bestätigt werden. Es traten mehr Rezidive in der PDD-Gruppe auf. Da bereits gezeigt werden konnte, dass die PDD-TURB mit Hexaminolävinat die Rezidivrate im Vergleich zur WL-TURB senken kann [43,58], stellt sich nun die Frage nach den Ursachen für das Ergebnis dieser Studie.

O'Brien et al. verglichen 2013 in einer prospektiven, randomisierten Studie PDD-TURB und WL-TURB gefolgt von jeweils einer Einmal-Instillation Mitomycin. Nach drei und zwölf Monaten konnte kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate festgestellt werden. Als wichtigste Erklärung wurde die Annahme diskutiert, dass kleine, in der WL-TURB übersehene Anteile des Tumors durch die Instillation von Mitomycin oder bei high-risk Tumoren durch adjuvante Therapie mit BCG erfolgreich behandelt werden. Somit könne die verbesserte Resektionsrate durch PDD-TURB hierdurch aufgewogen werden [59]. Die Wirksamkeit der unmittelbar postoperativen einmaligen Instillationstherapie wurde bereits in mehreren Metaanalysen bestätigt. Diese senkt die Rezidivrate im Vergleich zur alleinigen TURB [21,23,60]. Auch in der vorliegenden Studie erfolgte in beiden Studienarmen die unmittelbar postoperative Instillation von Mitomycin, wobei in der WL-Gruppe die Instillationstherapie fortgesetzt wurde.

Ein anderes Ergebnis als das der o.g. Studie von O'Brien et al. erzielten 2017 Gallagher et al. durch ein verlängertes Follow-up. In einer prospektiven, kontrollierten Studie zeigte sich eine verbesserte Rezidivrate nach drei Jahren für die PDD-TURB im Vergleich zur WL-TURB. Dabei wurden nur diejenigen Resektionsergebnisse für beide Gruppen eingeschlossen, welche „good quality“-Kriterien erfüllten. PDD-TURB war im dortigen Zentrum bereits als Routinebehandlung für alle neuen NMIBC etabliert. Alle Patienten erhielten, sofern keine Kontraindikationen bestanden, eine unmittelbar postoperative Mitomycin Einmal-Therapie. Bei Vorliegen von CIS oder multifokalen G3-Tumoren wurde eine BCG-Therapie durchgeführt. Die Reduktion der Rezidivrate durch PDD zeigte sich am stärksten bei high-risk Tumoren und in etwas geringerer Ausprägung auch bei intermediate-risk Tumoren. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist anzumerken, dass die Studie nicht randomisiert war. Während bei Gallagher et al. ein

Follow-up von drei Jahren festgesetzt wurde, ergaben sich in der vorliegenden Studie unterschiedliche Nachbeobachtungszeiten von minimal zwölf Monaten bis maximal sechseinhalb Jahren. Die Auswertung mittels der Kaplan-Meier-Methode berücksichtigt diese unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten [48].

Darüber hinaus ist beim Vergleich zur vorliegenden Studie auch zu beachten, dass die Risikostratifizierung (in low-, intermediate- und high-risk Tumore) nach den EAU-Leitlinienempfehlungen von 2002 erfolgte [61]. Diese unterscheidet sich geringfügig von der in der vorliegenden Untersuchung angewandten EORTC-Einteilung [15,62].

Für diese Gruppe der intermediate-risk Tumoren scheint die optimale Behandlung bzw. die Anzahl und Dauer der adjuvanten Instillationen noch nicht abschließend geklärt [7,59,63]. Die vorliegende Studie ist derzeit die einzige, die das rezidivfreie Überleben zwischen PDD-TURB mit einmaliger Mitomycintherapie und WL-TURB mit fortgesetzter Mitomycintherapie vergleicht. Eine Nicht-Unterlegenheit des PDD-Therapieregimes konnte nicht gezeigt werden.

Dabei stellt das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung nicht die Behandlung von intermediate-risk Tumoren mit PDD-TURB in Frage, sondern unterstützt viel mehr die fortgeführte Instillationstherapie mit Mitomycin. Es ist davon auszugehen, dass der anzunehmende negative Effekt der fehlenden PDD bei Resektion durch die fortgeführte Instillationstherapie ins Positive gedreht wird. Der adjuvante Effekt einer einmaligen Instillation von Mitomycin kann zum einen durch Zerstörung von zirkulierenden Tumorzellen, die sich nach TURB am Ort der Resektion implantieren könnten, erklärt werden oder durch Chemoresektion von verbliebenem Tumor nach inkompletter TURB [21]. Für die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie ist vor allem letztgenannter Effekt von Bedeutung [64,65].

Somit lässt sich aus dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung und Berücksichtigung der aktuellen Literatur eine Empfehlung zur Therapie von intermediate-risk NMIBC ableiten. Diese besteht in der Durchführung der PDD-TURB mit unmittelbar anschließender und fortgesetzter Instillations-Chemotherapie.

Hinsichtlich der Dauer und Frequenz der fortgesetzten Instillationstherapie ist eine klare Empfehlung schwierig. Insgesamt sollten die Instillationen nicht länger als ein Jahr durchgeführt werden [24]. Kürzere, intensive Therapieregime erzielten ähnlich gute Ergebnisse wie länger dauernde, weniger intensive. Es gibt Hinweise darauf, dass v.a. eine intensive Therapie in den ersten drei bis vier Monaten von Vorteil sein kann [66]. Das in dieser Untersuchung gewählte

Therapieschema (bestehend aus Frühphase mit unmittelbar postoperativer Instillation, Induktionsphase mit wöchentlichen Instillationen über sechs Wochen und Erhaltungsphase mit monatlichen Instillationen über sechs Monate) ist somit gut vereinbar mit den Empfehlungen aus der Literatur.

5.2 Gesamtüberleben

Es ereigneten sich nur drei Tode in der WL-Gruppe (nach drei Jahren Follow-up und später) und ein Tod in der PDD-Gruppe, der allerdings nicht tumor- oder behandlungsbezogen war. Die statistische Aussagekraft ist bei einer so geringen Anzahl an Ereignissen stark eingeschränkt [67]. Das Ergebnis zeigt sich in Einklang mit der bekannten, vergleichsweise geringen Mortalität von NMIBC in Deutschland [5].

5.3 Lebensqualität

Die hier erhobenen Daten zur Lebensqualität mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-NMIBC24 lassen insgesamt keinen eindeutigen Trend beim Vergleich der Lebensqualität der beiden Gruppen erkennen. In einzelnen Subgruppen schnitt die PDD-Gruppe besser ab. Man könnte vermuten, dass sich die fortgeführten Instillationen von Mitomycin in der WL-Gruppe negativ auf die Lebensqualität auswirken würden. Dies lässt sich anhand der erhobenen Daten nicht bekräftigen.

Zur besseren Einordnung dieses Ergebnisses kann zum Vergleich eine britische Studie zur Lebensqualität von Patienten nach Behandlung von Blasenkrebs angeführt werden [68]. Die Daten wurden mittels Fragebögen erhoben, die ein bis fünf Jahre nach Diagnosestellung beantwortet wurden. Beim Vergleich von verschiedenen Behandlungen von NMIBC ließ sich für Patienten, die eine endoskopische Resektion und intravesikale Chemotherapie erhielten, eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität ermitteln als bei Patienten, die durch alleinige endoskopische Resektion behandelt wurden. Allerdings merken die Autoren an, dass hier ein Recall Bias vorliegen kann (die meisten Patienten hätten leitliniengerecht eine intravesikale Chemotherapie erhalten müssen). Außerdem könnte der Performance Status Einfluss gehabt haben (ungeeignete Patienten hätten keine intravesikale Chemotherapie erhalten), sowie Unterschiede in der Behandlung (intravesikale Chemotherapie verbessere die Prognose) und das Service-Design (besseres Service-Design sorge möglicherweise für besseres Einhalten der Leitlinien und unterstütze den Patienten intensiver bei der Behandlung).

Der Vergleich der Lebensqualität der beiden Gruppen spricht somit aktuell ebenfalls nicht gegen die fortgeführten Mitomycin-Instillationen.

5.4 Sicherheit der Behandlung

In beiden Studienarmen wurde eine vergleichbare Anzahl an unerwünschten Ereignissen dokumentiert. Die meisten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren von milder oder mäßiger Intensität und im Rahmen der Resektion eines Harnblasentumors zu erwarten [58,69]. Die vier genannten Todesfälle waren nicht behandlungsassoziiert.

Im Zusammenhang mit der Anwendung der beiden Studienmedikamente Hexaminolävulinat und Mitomycin wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgezeichnet. Ein Patient entwickelte nach Gabe von Hexaminolävulinat eine leichte allergische Reaktion. Die Sicherheit der PDD-TURB ist bereits gut untersucht und die Anwendung von Hexaminolävulinat bringt im Vergleich zur WL-TURB nur ein sehr geringes zusätzliches Risiko [69].

Nebenwirkungen der Mitomycin-Therapie waren vorübergehende Makrohämaturie, Harnwegsinfektion und Dysurie, daneben traten zwei mäßige Unverträglichkeitsreaktionen auf. Diese beobachteten Nebenwirkungen finden sich auch in der Literatur, die Toxizität von Mitomycin wird als vergleichsweise gering beschrieben [70].

Unter Berücksichtigung der bekannten unerwünschten Wirkungen kann die postulierte Therapieempfehlung bestehend aus PDD-TURB und fortgesetzten Mitomycin-Instillationen insgesamt als sicher eingestuft werden.

5.5 Stärken und Schwächen der Studie

Die Studie war randomisiert und kontrolliert mit zwei parallelen Gruppen und ist somit optimal geeignet, um die Nicht-Unterlegenheit eines Behandlungsregimes im Vergleich zur Standardbehandlung zu prüfen [71]. Die Wirksamkeit der Kontrollbehandlung ist gegeben [72]. Eine Verblindung ist aufgrund der Art der Behandlungsmethoden nicht möglich. Die Fallzahlplanung war vor Studienbeginn erfolgt und an das Studiendesign angepasst. Um die entsprechende Fallzahl zu erreichen, wurde die Studie multizentrisch durchgeführt. Die Behandlungsmethode mittels PDD-TURB war an allen Zentren bereits etabliert. Trotzdem können Unterschiede in der Expertise je nach Zentrum nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist anzumerken, dass deutlich weniger Ereignisse (d.h. überwiegend Rezidive) auftraten, als initial angenommen. Gründe dafür können zum einen eine optimale initiale Resektion

durch erfahrene Operateure sein. Zum anderen scheint durch den Einsatz der PDD auch ein Lerneffekt wahrscheinlich, wodurch PDD-erfahrene Operateure durch diese sensitivere Behandlungsmethode auch bei der Anwendung der WL-TURB eine höhere Resektionsqualität erreichen. Dies kann dazu beigetragen haben, dass in der WL-Gruppe weniger Rezidive auftraten. Um die Aussagekraft der Studie zu steigern, müsste die Fallzahl vergrößert bzw. das Follow-up verlängert werden. Die zuvor berechnete Anzahl an Ereignissen ($n=93$) konnte trotz Verlängerung der Studiendauer nicht erreicht werden, da die Rezidivrate deutlich niedriger war als erwartet.

5.6 Ausblick

Aktuell scheint für die Gruppe der intermediate-risk Tumoren die fortgeführte Instillationstherapie mit Mitomycin weiter empfehlenswert. Zur Beantwortung der Frage, ob durch die verbesserte Resektionsrate mittels der PDD-TURB die Dauer und Frequenz der Instillationstherapie weiter angepasst werden kann, sind weitere vergleichende Studien notwendig.

Eine aktuell laufende Phase-III-Studie [73] untersucht die neoadjuvante Gabe von Mitomycin im Rahmen einer intensiven kurzzeitigen Chemoresektion mit je drei Instillationen für zwei Wochen. In dieser Studie sollen darüber hinaus Biomarker herausgearbeitet werden, die das Ansprechen auf intravesikale Chemotherapie vorhersagen. Solche prädiktiven Biomarker könnten in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Wahl des Chemotherapeutikums spielen [74].

Der Schwerpunkt der aktuell laufenden Studien liegt in der Therapie jener Tumore, bei denen die BCG-Therapie versagt, um eine Alternative zur radikalen Zystektomie bieten zu können. Dazu wird die systemische Gabe von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie z.B. Atezolizumab untersucht, alleine oder auch in Kombination mit BCG [75]. Schrittweise soll diese Kombinationstherapie dann auch für Tumore niedrigeren Risikos getestet werden [74]. Andere Ansätze bestehen in der Gentherapie mit viralen Vektoren, die intravesikal appliziert werden [76] oder der gezielten Krebstherapie (Targeted Therapy) mit z.B. Vicinium. Dies enthält ein rekombinantes Fusionsprotein, welches spezifisch an ein Antigen an der Oberfläche von Tumorzellen bindet, von der Zelle aufgenommen wird und dort die Proteinsynthese irreversibel blockiert [77].

Neue Erkenntnisse zu diesen Fragestellungen können weiter zur Optimierung der Behandlung von NMIBC inklusive der intermediate-risk Tumoren beitragen.

6 Zusammenfassung

Das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom (NMIBC) stellt eine der häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland dar und weist zwar eine geringe Mortalität, aber dafür eine hohe Rezidivrate auf, woraus sich enorme Behandlungskosten ergeben. Die Rezidivraten unterscheiden sich je nach Eigenschaften des Tumors deutlich, sodass zur Optimierung der Behandlung die Einteilung nach Risikogruppen erfolgt.

Für die Gruppe der intermediate-risk NMIBC empfiehlt die Leitlinie der European Association of Urology die transurethrale Resektion des Tumors (TURB) und zusätzliche Instillationschemotherapie mit z.B. Mitomycin. Je nach individuellem Risiko reicht die Empfehlung von einer einmaligen Instillation bis zu einer Erhaltungskemotherapie von einem Jahr. Für die Anzahl und Frequenz der fortgeführten Chemotherapie-Instillationen gibt es allerdings keine klaren Empfehlungen.

Durch das Verfahren der photodynamisch-assistierten TURB (PDD-TURB) können Tumore besser detektiert werden, woraus sich z.T. auch niedrigere Rezidivraten verzeichnen ließen. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob durch die Vorteile der PDD-TURB das Chemotherapie regime gefahrlos abgeschwächt werden kann.

In dieser randomisierten, kontrollierten Nicht-Unterlegenheits-Studie wurde das rezidivfreie Überleben von zwei parallelen Gruppen verglichen, bestehend aus Patienten mit EORTC-Score intermediate-risk Tumoren. Patienten der ersten Gruppe erhielten PDD- TURB mit unmittelbar postoperativer einmaliger Instillation von Mitomycin (n=67; 40 mg Mitomycin). Die zweite Gruppe erhielt die Standard Weißlicht-TURB mit unmittelbar postoperativer Instillation sowie weiterer Instillationen von Mitomycin (n=62; einmalig 40 mg Mitomycin; dann 20 mg Mitomycin wöchentlich für sechs Wochen; danach 20 mg Mitomycin monatlich für sechs Monate).

Eine Nicht-Unterlegenheit des PDD-Behandlungsregimes konnte nicht gezeigt werden (oberer Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls 2.450; p=0.249). Es traten mehr Ereignisse im Sinne von Rezidiven in der PDD-Gruppe auf (19 vs. 10 Ereignisse; HR=1.285). Der Vergleich des Gesamtüberlebens ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bei insgesamt erwartungsgemäß geringer Mortalität. Als sekundäres Ziel wurde die Lebensqualität der beiden Gruppen mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-NMIBC24 verglichen, hierbei ergab sich bis auf leichte Vorteile zugunsten des PDD-Regimes in einzelnen Unterkategorien kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es traten behandlungsbedingt unerwünschte Ereignisse von überwiegend leichter bis mäßiger Intensität auf. Im Zusammenhang mit der Anwendung der Studienmedikamente Hexaminolävinat und Mitomycin wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Die Behandlung kann unter Berücksichtigung der bekannten unerwünschten Wirkungen insgesamt als sicher eingestuft werden.

Das Ergebnis der Studie spricht nicht gegen die Anwendung der PDD-TURB, deren Vorteile bereits in hochwertigen Studien gezeigt werden konnten. Vielmehr spricht es für die fortgesetzten Instillationen von Mitomycin bei intermediate-risk Tumoren. Zur weiteren Optimierung bezüglich Dauer und Frequenz der Mitomycin-Behandlung sind weitere Studien notwendig.

7 Literaturverzeichnis

1. Viehbahn C, Wartenberg H. Harn- und Genitalsystem. In: Drenckhahn D, Benninghoff A, editors. *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. München: Elsevier; 2008. p. 731–888. [Anatomie].
2. Paulsen F, Waschke J, Sobotta J, editors. *Innere Organe*. 24th ed. München: Elsevier; 2017. 342 p. (Sobotta - Atlas der Anatomie; vol. / Friedrich Paulsen, Jens Waschke (Hrsg.) ; Band 2). ger.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11: Fact Sheets by Population [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013 [cited 2018 Jul 9]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx?country=710
5. Kraywinkel K, Fiebig J, Schulz GB. Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms in Deutschland. *Onkologe*. 2018;24(1):6–13. doi:10.1007/s00761-017-0325-4
6. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234–41. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033
7. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn, Bas W G, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*. 2017;71(3):447–61. doi:10.1016/j.eururo.2016.05.041
8. Bruyininckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br J Gen Pract*. 2003;53(486):31–5.
9. Mommsen S, Aagaard J, Sell A. Presenting Symptoms, Treatment Delay and Survival in Bladder Cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2010;17(2):163–7. doi:10.3109/00365598309180162
10. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A. Detection of Early Bladder Cancer by 5-Aminolevulinic Acid Induced Porphyrin Fluorescence. *The Journal of Urology*. 1996;155(1):105–10. doi:10.1016/S0022-5347(01)66559-5
11. Burger M, Stief CG, Zaak D, Stenzl A, Wieland WF, Jocham D, Otto W, Denzinger S. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and

- recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2009;74(6):1282–6. doi:10.1016/j.urology.2009.06.088
12. Bedwell J, MacRobert AJ, Phillips D, Bown SG. Fluorescence distribution and photodynamic effect of ALA-induced PP IX in the DMH rat colonic tumour model. *Br J Cancer*. 1992;65(6):818–24.
 13. van Hillegersberg R, van den Berg JW, Kort WJ, Terpstra OT, Wilson JH. Selective accumulation of endogenously produced porphyrins in a liver metastasis model in rats. *Gastroenterology*. 1992;103(2):647–51.
 14. Kamat AM, Bağcıoğlu M, Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turk J Urol*. 2017;43(1):9–13. doi:10.5152/tud.2017.60376
 15. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DWW, Kurth K. 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(3):466-5; discussion 475-7. doi:10.1016/j.eururo.2005.12.031
 16. European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC Risk Tables for Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer [Internet] [cited 2019 Aug 18]. Available from: <http://www.eortc.be/tools/bladder-calculator/>
 17. Lammers RJM, Witjes WPJ, Hendricksen K, Caris CTM, Janzing-Pastors MHC, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2011;60(4):713–20. doi:10.1016/j.eururo.2011.07.010
 18. Hou L, Hong X, Dai M, Chen P, Zhao H, Wei Q, Li F, Tan W. Association of smoking status with prognosis in bladder cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):1278–89. doi:10.18632/oncotarget.13606
 19. van Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, Witjes JA, Zlotta AR. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: From epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*. 2009;56(3):430–42. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.028
 20. Herr HW, Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int*. 2008;102(9 Pt B):1242–6. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07966.x
 21. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. 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. *The Journal of Urology*. 2004;171(6):2186–90. doi:10.1097/01.ju.0000125486.92260.b2
 22. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F, Olsson R, Larsson B, Davidsson T, Richthoff J, Hagberg G, Grabe M, Bendahl PO, Månsson W, Liedberg F. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after

- transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol.* 2009;55(4):773–80. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.006
23. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, Nunzio C de, Okamura K, Kaasinen E, Solsona E, Ali-El-Dein B, Tatar CA, Inman BA, N'Dow J, Oddens JR, Babjuk M. 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(2):231–44. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.050
24. 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(4):709–19. doi:10.1016/j.eururo.2008.01.015
25. Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM, Lallemand G. The Effect of Intravesical Mitomycin C on Recurrence of Newly Diagnosed Superficial Bladder Cancer: A Further Report with 7 Years of Followup. *The Journal of Urology.* 1996;155(4):1233–8. doi:10.1016/S0022-5347(01)66226-8
26. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, Mason MD. 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(3):209–16. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02306.x
27. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *The Journal of Urology.* 2003;169(1):90–5. doi:10.1097/01.ju.0000039680.90768.b3
28. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth K. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of Urology.* 2005;174(1):86-91; discussion 91-2. doi:10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c
29. Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, Solsona E, Di Stasi SM, Witjes JA. 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(2):247–56. doi:10.1016/j.eururo.2009.04.038
30. van der Aa MNM, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BWG, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: Diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *The Journal of Urology.* 2010;183(1):76–80. doi:10.1016/j.juro.2009.08.150

31. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, Villavicencio H. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*. 2009;73(6):1313–7. doi:10.1016/j.urology.2008.12.047
32. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, Herr H, Lechevallier E, Ribal MJ. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: A critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012;62(2):290–302. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.008
33. Holmäng S, Ströck V. Should follow-up cystoscopy in bacillus Calmette-Guérin-treated patients continue after five tumour-free years? *Eur Urol*. 2012;61(3):503–7. doi:10.1016/j.eururo.2011.11.011
34. Alfred Witjes J, Lebrecht T, Compérat EM, Cowan NC, Santis M de, Bruins HM, Hernández V, Espinós EL, Dunn J, Rouanne M, Neuzillet Y, Veskimäe E, van der Heijden AG, Gakis G, Ribal MJ. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(3):462–75. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.020
35. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer. *Pharmacoeconomic*. 2003;21(18):1315–30. doi:10.1007/BF03262330
36. Babjuk M. Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2009;8(7):542–8. doi:10.1016/j.eursup.2009.06.003
37. 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(4):682-6; discussion 686-7. doi:10.1016/j.urology.2003.11.049
38. Kamat AM, Witjes JA, Brausi M, Soloway M, Lamm D, Persad R, Buckley R, Böhle A, Colombel M, Palou J. Defining and treating the spectrum of intermediate risk nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*. 2014;192(2):305–15. doi:10.1016/j.juro.2014.02.2573
39. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ. Variability in the Recurrence Rate at First Follow-up Cystoscopy after TUR in Stage Ta T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Combined Analysis of Seven EORTC Studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523–31. doi:10.1016/S0302-2838(02)00068-4
40. Bertz S, Eckstein M, Stoehr R, Weyerer V, Hartmann A. Urothelial Bladder Cancer: An Update on Molecular Pathology with Clinical Implications. *European Urology Supplements*. 2017;16(12):272–94. doi:10.1016/j.eursup.2017.10.003
41. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, Fraser C, Griffiths TRL. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27(1):3–10. doi:10.1017/S0266462310001364

42. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, Stief C, Hofstetter A, Hartmann A, Knuechel R, Karl A, Tritschler S, Zaak D. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2007;69(2):260–4. doi:10.1016/j.urology.2006.10.015
43. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, Ray E, Fradet Y, Karl A, Burgués JP, Witjes JA, Stenzl A, Jichlinski P, Jocham D. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: A meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *Eur Urol*. 2013;64(5):846–54. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.059
44. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, Mynderse LA, Kriegmair M, Witjes JA, Soloway MS, Karl A, Burger M. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. *The Journal of Urology*. 2012;188(1):58–62. doi:10.1016/j.juro.2012.03.007
45. Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer - A New Analysis. *Bladder Cancer*. 2016;2(2):273–8. doi:10.3233/BLC-160048
46. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958;53(282):457. doi:10.2307/2281868
47. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187–202. doi:10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x
48. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2011. doi:10.3238/arztebl.2011.0163
49. Lewis JA. Statistical principles for clinical trials (ICH E9): An introductory note on an international guideline. *Statist. Med*. 1999;18(15):1903–42. doi:10.1002/(sici)1097-0258(19990815)18:15<1903:aid-sim188>3.0.co;2-f
50. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H, Loening SA, Schnorr D. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *The Journal of Urology*. 2005;174(6):2129–33, discussion 2133. doi:10.1097/01.ju.0000181814.73466.14
51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JC de. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76. doi:10.1093/jnci/85.5.365
52. Blazeby JM, Hall E, Aaronson NK, Lloyd L, Waters R, Kelly JD, Fayers P. Validation and reliability testing of the EORTC QLQ-NMIBC24 questionnaire module to assess patient-reported outcomes in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2014;66(6):1148–56. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.034

53. European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC Quality of Life Questionnaires [Internet] [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>
54. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Brüssel; 2001.
55. Wolfinger R, O'connell M. Generalized linear mixed models a pseudo-likelihood approach. *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 1993;48(3-4):233–43. doi:10.1080/00949659308811554
56. Aldrich J. R.A. Fisher and the making of maximum likelihood 1912-1922. *Statistical Science*. 1997;12(3):162–76. doi:10.1214/ss/1030037906
57. International Conference on Harmonisation. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting: Note for guidance on clinical safety data management definitions and standards for expedited reporting (CPMP/ICH/377/95) [Internet]. 1995 [cited 2019 Nov 17]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf
58. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, Kriegmair M, Karl A, Shen Y, Grossman HB. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of Urology*. 2010;184(5):1907–13. doi:10.1016/j.juro.2010.06.148
59. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2013;112(8):1096–104. doi:10.1111/bju.12355
60. Abern MR, Owusu RA, Anderson MR, Rampersaud EN, Inman BA. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(4):477–84.
61. Gallagher KM, Gray K, Anderson CH, Lee H, Stewart S, Donat R, Mariappan P. 'Real-life experience': Recurrence rate at 3 years with Hexvix® photodynamic diagnosis-assisted TURBT compared with good quality white light TURBT in new NMIBC-a prospective controlled study. *World J Urol*. 2017;35(12):1871–7. doi:10.1007/s00345-017-2077-6
62. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström P-U, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol*. 2002;41(2):105–12.
63. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, Gontero P, Hoeltl W, Turkeri L, Marreaud S, Collette S, Oosterlinck W. 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(3):462–72. doi:10.1016/j.eururo.2012.10.039
64. Lum BL, Torti FM. Adjuvant intravesicular pharmacotherapy for superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(10):682–94. doi:10.1093/jnci/83.10.682
65. Bruijn EA de, Sleeboom HP, van Helsdingen PJ, van Oosterom AT, Tjaden UR, Maes RA. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravesical mitomycin C upon different dwelling times. *Int J Cancer*. 1992;51(3):359–64. doi:10.1002/ijc.2910510305
66. Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T, Li Z, Akao T, Ohyama C, Sato K, Kato T. Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. *BJU Int*. 2004;94(3):317–21. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04884.x
67. Lachin JM. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1981;2(2):93–113. doi:10.1016/0197-2456(81)90001-5
68. Mason SJ, Downing A, Wright P, Hounsome L, Bottomley SE, Corner J, Richards M, Catto JW, Glaser AW. Health-related quality of life after treatment for bladder cancer in England. *Br J Cancer*. 2018;118(11):1518–28. doi:10.1038/s41416-018-0084-z
69. Witjes JA, Gomella LG, Stenzl A, Chang SS, Zaak D, Grossman HB. Safety of Hexaminolevulinate for Blue Light Cystoscopy in Bladder Cancer. A Combined Analysis of the Trials Used for Registration and Postmarketing Data. *Urology*. 2014;84(1):122–6. doi:10.1016/j.urology.2014.03.006
70. Au JL-S, Badalament RA, Wientjes MG, Young DC, Warner JA, Venema PL, Polli-frone DL, Harbrecht JD, Chin JL, Lerner SP, Miles BJ. Methods to Improve Efficacy of Intravesical Mitomycin C: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(8):597–604. doi:10.1093/jnci/93.8.597
71. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJW, Altman DG. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: Extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308(24):2594–604. doi:10.1001/jama.2012.87802
72. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS, Hall RR, Hargreave TB, Munson K, Newling DW, Richards B, Robinson MR, Rose MB, Smith PH, Williams JL, Whelan P. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: A further report with 7 years of follow up. *The Journal of Urology*. 1996;155(4):1233–8.
73. Jensen JB. Identifier: NCT03348969, Neoadjuvant Short-term Intensive Chemoresection Versus Standard Adjuvant Intravesical Instillations in NMIBC [Internet]. Bethesda, Maryland, U.S. 2017 [updated 2019 Aug 14; cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348969>
74. Nykopp TK, Batista da Costa J, Mannas M, Black PC. Current Clinical Trials in Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Urol Rep*. 2018;19(12):101. doi:10.1007/s11934-018-0852-6
75. Hoffmann-La Roche. Identifier: NCT03348969, Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab Alone and in Combination With Bacille Calmette-Guérin (BCG) in High-

- Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Participants [Internet]. Bethesda, Maryland, U.S. 2016 [updated 2019 Sep 10; cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02792192>
76. FKD Therapies Oy. Identifier: NCT02773849, A Study to Evaluate INSTILADRIN® in Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Unresponsive NMIBC [Internet]. Society of Urologic Oncology Clinical Trials Consortium. Bethesda, Maryland, U.S. 2016 [updated 2019 Sep 24; cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02773849>
77. Viventia Bio. Identifier: NCT02449239, Vicinium Treatment for Subjects With Non-muscle Invasive Bladder Cancer Previously Treated With BCG [Internet]. Bethesda, Maryland, U.S. 2015 [updated 2019 May 23; cited 2019 Nov 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02449239>

8 Anhang

8.1 Liste der Studienzentren

Abteilung für Urologie, Universität Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Axel Stuart Merseburger, Prüfarzt: PD Dr. Jens Cordes

Ratzeburger Allee 160 (Haus 13), D-23538 Lübeck

Abteilung für Urologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Christian G. Stief, Prüfarzt: Prof. Dr. Alexander Karl

Marchioninstr. 15, D-81377 München

Abteilung für Urologie, Universität Regensburg

Direktor: Prof. Dr. Maximilian Burger, Prüfarzt: Prof. Dr. Hans-Martin Fritsche

Landshuterstr. 65, D-93053 Regensburg

Abteilung für Urologie, Klinik Traunstein

Prüfarzt: Prof. Dr. Dirk Zaak

Wasserburger Straße 1, D- 83278 Traunstein

Abteilung für Urologie, Universität Tübingen

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Arnulf Stenzl, Prüfarzt: Dr. Stefan Kruck

Hoppe-Seyler-Straße 3, D-72076 Tübingen

Abteilung für Urologie, Ammerlandklinik Westerstede

Direktor und Prüfarzt: Prof. Dr. Ingo Kausch von Schmeling

Lange Str. 38, D-26655 Westerstede

Abteilung für Urologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

Direktor: Prim. Dr. Wolfgang Loidl, Prüfarzt: OA Dr. Andreas Sommerhuber

Seilerstatte 4, A-4010 Linz

Abteilung für Urologie, St. Hedwig Krankenhaus Berlin-Mitte

Prüfarzt: Prof. Dr. Helmut Heinz Knispel

Große Hamburger Str. 5-11, D-10115 Berlin-Mitte

Abteilung für Urologie, KRH Klinikum Siloah

Prüfarzt: PD Dr. Christoph Wiesner

Roesebeckstr. 15, D-30449 Hannover

Abteilung für Urologie, Klinikum Leverkusen

Prüfarzt: PD Dr. Jurgen Zumbe

Am Gesundheitspark 11, D-51307 Leverkusen

Abteilung für Urologie, Universitätsklinikum Würzburg

Prüfarzt: Prof. Dr. Maximilian Burger

Oberdürrbacher Str. 6, D-97080 Würzburg

8.2 Formblatt zur Erfassung des rezidivfreien Überlebens

FU-information

Date of the FU-information: | _ | _ | _ | _ |

Date of last patient contact: | _ | _ | _ | _ |

Source of information:

- patient chart
- referral/home physician
- patient/relatives contact
- other, please describe:

Did the patient had a recurrence since the end of trial participation?

- yes
- no
- unknown

If yes, date of the first recurrence: | _ | _ | _ | _ |

Status of the patient:

- dead
- alive

If patient is dead, please provide date of death: | _ | _ | _ | _ |

If patient is dead, please provide primary cause of death

- tumor related
- not tumor related
- unknown

Date

Signature of the Investigator

8.3 Fragebögen

8.3.1 EORTC-Fragebogen QLQ-C30

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abbildung 6: Fragebogen EORTC QLQ-C30 Seite 1 (mit freundlicher Genehmigung der EORTC Quality of Life Group)

8.3.2 EORTC-Fragebogen QLQ-NMIBC24

ENGLISH

**EORTC OLO - NMIBC24**

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
31. Have you had to urinate frequently during the day ?	1	2	3	4
32. Have you had to urinate frequently at night ?	1	2	3	4
33. When you felt the urge to pass urine, did you have to hurry to get to the toilet?	1	2	3	4
34. Was it difficult for you to get enough sleep, because you needed to get up frequently at night to urinate?	1	2	3	4
35. Have you had difficulty going out of the house, because you needed to be close to a toilet?	1	2	3	4
36. Have you had any unintentional release (leakage) of urine?	1	2	3	4
37. Have you had pain or a burning feeling when urinating?	1	2	3	4
38. Did you have a fever?	1	2	3	4
39. Did you feel ill or unwell?	1	2	3	4
40. Did you have trouble arranging your life around the repeated bladder treatment appointments (cystoscopies or instillations)?	1	2	3	4
41. Did you worry about having repeated bladder treatments (cystoscopies or instillations)?	1	2	3	4
42. Were you worried about your health in the future?	1	2	3	4
43. Did you worry about the results of examinations and tests?	1	2	3	4
44. Did you worry about possible future treatments?	1	2	3	4
45. Did you have a bloated feeling in your abdomen?	1	2	3	4
46. Have you had flatulence or gas?	1	2	3	4

Please go on to the next page

Abbildung 8: Muster Fragebogen EORTC QLQ-NMIBC24 Seite 1 (mit freundlicher Genehmigung der EORTC Quality of Life Group)

During the past 4 weeks:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
47. To what extent were you interested in sex?	1	2	3	4
48. To what extent were you sexually active (with or without sexual intercourse)?	1	2	3	4
49. For men only: Did you have difficulty gaining or maintaining an erection?	1	2	3	4
50. For men only: Did you have ejaculation problems (e.g. dry ejaculation)?	1	2	3	4
Please answer the following 4 questions only if you have been sexually active during the past 4 weeks:	Not at all	A little	Quite a bit	Very much
51. Have you felt uncomfortable about being sexually intimate?	1	2	3	4
52. Have you worried that you may contaminate your partner during sexual contact with the bladder treatment you have been receiving?	1	2	3	4
53. To what extent was sex enjoyable for you?	1	2	3	4
54. For women only: Did you have a dry vagina or other problems during intercourse?	1	2	3	4

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Study Group. All rights reserved.

Abbildung 9: Muster-Fragebogen EORTC QLQ-NMIBC24 Seite 2 (mit freundlicher Genehmigung der EORTC Quality of Life Group)

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 07.02.2020

Thomas Zierer

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Thomas Alfons Zierer
Geburtsdatum	27.06.1989
Geburtsort	Roding
Eltern	Alfons und Elfriede Zierer
Konfession	römisch-katholisch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1995 – 1999	Grundschule Roding
1999 – 2008	Joseph-von-Fraunhofer Gymnasium Cham Allgemeines Abitur (1,3) Leistungskurse Latein/Chemie

Zivildienst

August 2008 – Mai 2009	Krankenhaus Roding Patientenbegleitdienst
------------------------	--

Hochschulausbildung

Oktober 2009 – Mai 2016	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
September 2011	1. Staatsexamen
Mai 2015	2. Staatsexamen
Mai 2016	3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

Mai 2015 – April 2016	Chirurgie, Universitätsklinik Verona, Italien Innere Medizin, Caritas Krankenhaus St. Josef, Regensburg Neurologie, Bezirksklinikum Regensburg
-----------------------	---

Beruflicher Werdegang

Oktober 2016 – September 2018

Assistenzarzt am Kreisklinikum Wörth a.d.
Donau, Abteilung für Innere Medizin

Seit Oktober 2018

Arzt in Weiterbildung für Allgemeinmedizin,
Hausärztliche Gemeinschaftspraxis Dres. Müller,
Lohner, Wildner in Neutraubling

11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Hans-Martin Fritsche für die Überlassung des Themas sowie die sehr engagierte und intensive Betreuung, die ich in den vergangenen Jahren erfahren durfte.

Ferner gilt mein Dank Fr. Cornelia Mohaupt aus dem Studiensekretariat für die optimale Organisation rund um die Studie und Herrn Florian Zeman aus dem Zentrum für Klinische Studien für die statistische Auswertung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Freundin Daniela für die immerwährende und bedingungslose Unterstützung bedanken – nicht nur während meiner Promotion.