

Begründung für den Nutzen von Immucothel® beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom.

Zur Vorlage bei Krankenkassen

Immucothel® enthält als wirksamen Bestandteil Immunocyanin, eine stabile Modifikation des Blutfarbstoffes Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH) der Meeresschnecke *Megatura Crenulata*.

Präklinische Untersuchungen:

Immucothel® führte in tierexperimentellen und präklinischen Untersuchungen nach Instillation in die Harnblase zu einer Aktivierung von Makrophagen und T-Lymphozyten sowie der humoralen Immunreaktion. In der obersten Schicht des Blasenepitels kommt es zu einem signifikanten Anstieg von T-Begründung für den Nutzen von Immucothel® beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom. Zur Vorlage bei Krankenkassen Immucothel® enthält als wirksamen Bestandteil Immunocyanin, eine stabile Modifikation des Blutfarbstoffes Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH) der Meeresschnecke *Megatura Crenulata*. Präklinische Untersuchungen: Immucothel® führte in tierexperimentellen und präklinischen Untersuchungen nach Instillation in die Harnblase zu einer Aktivierung von Makrophagen und T-Lymphozyten sowie der humoralen Immunreaktion. In der obersten Schicht des Blasenepitels kommt es zu einem signifikanten Anstieg von T-Helferzellen, einem Anstieg des CD4/CD(Quotienten, einer vermehrten Ausschüttung von Interferon- α und anderen Zytokinen Die Zytokine Interleukin-1 α und β werden nach Immucothel®-Instillation vermehrt im Urin ausgeschieden, was eine starke Makrophagenaktivierung anzeigt. (Kuppel 1984, Munder 1986, Recker et al.1989, Linn et al. 1997, Jurincic et al 1989. Jurincic-Winkler et al. 1995). Das Glycoprotein KLH enthält Gal (β 1-3) - Gal NAC-haltige Oligosaccharide. Diese Struktur entspricht dem Thomsen-Friedenreich-Antigen, das auf Blasenkarzinomzellen, nicht aber auf normalem Blasenepitel, vermehrt frei exprimiert. (Wirguin et al. 1995). So entsteht durch die Immunisierung der T-Lymphozyten mit KLH eine spezifische Immunantwort gegen Blasenkarzinomzellen.

Klinische Untersuchungen:

Oberflächliche Blasentumoren (pTa, pT1, G1-G2) haben nach transurethraler Resektion (TUR) eine hohe Rezidivrate von bis über 70%. Zur Reduktion der Rezidivrate werden Instillationen von Adriamycin oder Mitomycin C, Thiotepa oder BCG über einen Zeitraum von einem Jahr postoperativ durchgeführt.

Die Intravesikale Chemotherapie wurde in insgesamt 17 Studien an 2.331 Patienten untersucht. Dabei ergab sich ein Vorteil für Adriamycin (16-83% Rezidive in 12-65 Monaten) Ethoglucid (30-61% Rezidive in 17-29 Monaten) Mytomycin C (7-81% Rezidive in 6-60 Monaten) und Thiotepa (24-65% Rezidive in 24-60 Monaten).

Alle adjuvanten Therapien waren aber besser als die TUR allein (Lamm et al. 1992, Rübben et al. 1997, Rübben et al. 1990, Otero-Mauricio et al. 1992).

Nebenwirkungen der intravesikalen Chemotherapie sind schwere Chemozystitis bei 20-38% der Patienten (Rübben et al. 1990, Otero-Mauricio et al. 1992).

Eine Verbesserung der Rezidivprophylaxe stellt dem gegenüber die Instillationsbehandlung mit BCG dar. Es kam zu einer Reduktion der Rezidive um 20-30 % gegenüber TUR und um 19-41% gegenüber Chemotherapie nach TUR. Nach BCG beträgt die Rezidivhäufigkeit 11-75% bei 6-67 Monaten nach Beobachtung (Rübben et al. 1997). Nebenwirkungen dieser Therapie sind in bis zu 91% Zystitis, häufig hochgradig, in 40% Fieber, 3% BCG Sepsis mit insgesamt bisher 8 Todesfällen nach BCG-Instillation (Orihuela et al.1987, Izes et al. 1993, Lammetal. 1992).

Instillationsbehandlung mit Immucothel®:

Bereits 1974 (Olsson et al. 1974) wurde eine Wirksamkeit von subcutan verabreichten KLH auf Blasen Tumoren beschrieben.

Die bisher durchgeführten prospektiv randomisierten Studien mit Immucothel® zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Mytomycin C (Jurincic et al. 1988), eine gleich gute Wirkung wie Ethoglucid (Flamm et al. 1990, Flamm et al. 1991, Flamm et al. 1994). Die Wirkung von Immucothel® ist vergleichbar mit der von BCG (Kälble et al. 1991).

Die Nebenwirkungen von Immucothel® an 572 dokumentierten Patienten sind Grad I Fieber bei 3%, Zystitis bei 6% sowie vereinzelt (< 1%) Druckgefühl, Schmerzen, Harndrang sowie erhöhte -γGT und GPT.

Zusammenfassung:

Die Instillationsprophylaxe des oberflächlichen Hamblasenkarzinoms ist heute eine anerkannte adjuvante Methode mit dem Ziel der Verhinderung von Rezidiven nach TUR. In Anbetracht der etwa gleichen Wirkung sollte die Nebenwirkungsrate für den Ausschlag für den Einsatz von Immucothel® geben. Gerade die unter Chemotherapie und BCG regelmäßig auftretende, schwere Zystitis ist für die Patienten im höchsten Maße belastend, zumal die Behandlung insgesamt ein Jahr dauert. Außerdem sollte man bedenken, dass Zytostatika, die in die Blase instilliert werden, unverstoffwechselt in die Umgebung abgegeben werden.

Immerhin sind Zytostatika mutagene und damit krebserregende Substanzen. BCG ist ein Lebend-Impfstoff, der potentiell infektiös ist. Immucothel® hat diese unerwünschten Eigenschaften nicht und sollte deshalb den Vorrang vor anderen Stoffen haben. In Holland ist Immucothel® seit 1998 für die Indikation von oberflächlichen Blasenkarzinomen zugelassen, in Österreich seit 2002.