

Innovative Therapie zur Behandlung des
nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms



UROMED ▶

EMDA[®]-Methode

Arztinformationen im Überblick



EMDA[®]
Electromotive Drug Administration

PHYSION[®]

UROMED
PRODUKTE FÜR DIE UROLOGIE

Einführung

Mit dieser Broschüre möchten wir Ihnen die sequentielle Therapie in Kombination mit der EMDA®-Methode bei einem nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC) vorstellen.

Innovation in der Tumorbehandlung Die sequentielle Therapie des Harnblasenkarzinoms

Die sequentielle Therapie besteht aus sich wiederholenden einzelnen Behandlungsschritten. Sie kombiniert die intravesikale Instillation mit immunstimulierendem BCG (Bacille Calmette-Guerin) und zytostatischem Mitomycin. Dabei wird die intravesikale Instillation mit Mitomycin in ihrer Wirkungsintensität durch ein elektrisches Feld verstärkt (elektromotive Unterstützung). Die Wirkung von Mitomycin (MMC) wird durch die elektromotive EMDA®-Methode gezielt gesteuert.

Festgelegte zeitliche Abstände zwischen den einzelnen intravesikalen Instillationen und die abgestimmte Reihenfolge der Medikamente erhöhen den Behandlungserfolg. Insgesamt kann durch die sequenzielle Therapie das Voranschreiten oder Wiederauftreten der Harnblasenkarzinome erheblich beeinflusst werden.¹

Die EMDA®-Methode

EMDA® (Electro Motive Drug Administration/Elektromotive Medikamenten-Applikation) ist eine minimalinvasive Methode, mit der höhere Wirkstoffkonzentrationen von Medikamenten aktiv in die Gewebsschichten der Harnblase transportiert werden.²

Sie definiert sich aus einer elektromolekularen Interaktion von Iontophorese, Elektrophorese/-Osmose und Elektroporation.



[1] Savino M. Di Stasi, Antonella Giannantoni, Arcangelo Giurioli, Marco Valenti, Germano Zampa, Luigi Storti, Francesco Attisani, Andrea De Carolis, Giovanni Capelli, Giuseppe Vespasiani, Robert L. Stephen (2006;7): Lancet Oncol, Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial, S. 43-51.

[2] Savino M. Di Stasi, Antonella Giannantoni, Renato Massoud, Susanne Dolci, Pierluigi Navarra, Giuseppe Vespasiani and Robert L. Stephen (1999/59/19): Cancer Research, Electromotive versus Passive Diffusion of Mitomycin C into Human Bladder Wall, EMDA versus PD Concentration-Depth Profiles, S. 4912-4918.

Bei der EMDA®-Methode wird eine Katheterelektrode transurethral in die Harnblase eingeführt. Ein kleiner Ballon an der eingeführten Katheterelektrode wird während der Behandlung geblockt, um eine Dislokation zu verhindern.

An der Hautoberfläche werden mittels Elektrodenleitgel suprasymphysär zwei Hautkontaktelektroden platziert.

Über einen batteriebetriebenen Generator (Physionizer) wird ein Behandlungsstrom abgegeben, der zwischen der Katheterelektrode und den Hautkontaktelektroden ein elektrisches Feld induziert. In diesem Feld werden dann Ladungen, in diesem Fall geladene Medikamentenmoleküle, bewegt. Entsprechend der Richtung des Feldes wird der Wirkstoff so in das Zielgewebe transportiert.

Über die Katheterelektrode wird zudem die Medikamentenlösung in die Harnblase eingebracht. In einem Anwendungsprotokoll sind die elektrischen Parameter definiert.



Nachweis höherer Transportraten von Mitomycin (MMC)

Entscheidend für diese Behandlungsmethode ist der aktive Transport (Iontophorese) hoher Wirkstoffmengen durch das elektrische Feld direkt in das Tumorgewebe. Bei Behandlungen ohne EMDA® kommt es zu deutlich geringeren Wirkstofftransportraten, da lediglich eine passive Diffusion stattfindet.³

		Wirkstofftransportraten (µg/g)
Urothelium P = < 0.0001	PD (Passive Diffusion)	46.6
	EMDA (Aktive Diffusion)	170.0
Lamina propria P = < 0.0001	PD	16.1
	EMDA	65.6
Muscularis P = < 0.0001	PD	1.9
	EDMA	15.9

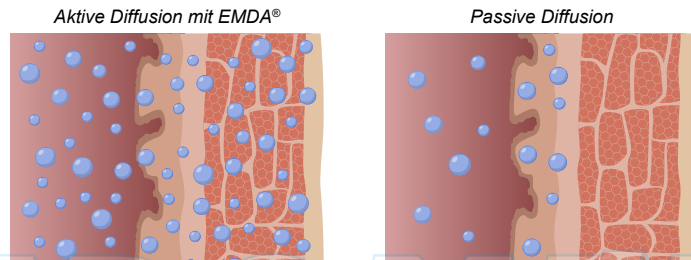
MMC concentrations in bladder tissue (PD vs. EMDA). All bladder sections remained viable and the chemical structure of MMC was unaffected.

Cancer Research, 1999 59(19): 4912-4918

[3] Savino M. Di Stasi, Antonella Giannantoni, Renato Massoud, Susanne Dolci, Pierluigi Navarra, Giuseppe Vespasiani and Robert L. Stephen (1999/59/19): Cancer Research, Electromotive versus Passive Diffusion of Mitomycin C into Human Bladder Wall, EMDA versus PD Concentration-Depth Profiles, S. 4912-4918.

Pharmakokinetik und Patientensicherheit

Die Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Essen hat 2013 in einer Studie mit 29 Patienten erstmals die Pharmakokinetik und Patientensicherheit nach postoperativer, EMDA®-unterstützter Mitomycin-Instillation untersucht. Die Mehrzahl dieser Patienten hatten ein histologisches pTa-Low Grade Urothelkarzinom, davon waren 46% aller Befunde solitär.



Schlussfolgerung

Im Ergebnis konnte festgestellt werden, dass die in der Studie gemessenen Mitomycin-Serumkonzentrationen zu den definierten Zeitpunkten von 0, 15, 30, 60, 120 Minuten bei 24 Patienten unter der festgelegten Nachweisgrenze von 50 ng/ml gelegen haben. Lediglich bei einem Patienten wurde nach 15 bzw. 30 Minuten eine erhöhte Serumkonzentration von Mitomycin nachgewiesen.

Die Studie zeigt damit, dass die postoperative, elektromotiv intravesikale (EMDA®) Mitomycin-Instillation sicher durchzuführen ist.⁴

Leitlinien

EAU 2018, überarbeitet 2021

Die EAU Guidelines 2021 „Non-muscle-invasive Bladder Cancer“ sehen alternative Kombinationstherapien gegenüber der alleinigen BCG-Instillationsbehandlung vor. Für das NMIBC/High Risk wird auf die Kombinationstherapie mit BCG und EMDA®-unterstütztem MMC verwiesen. Durch diese Kombinationstherapie können längere rezidivfreie Intervalle und reduzierte Progressionsraten erreicht werden.⁵

[4] C. Rehme, C. Niedworok, H. Rübber, F. vom Dorp (2015/54/235-238): Der Urologe, Nicht muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase, Verträglichkeit der postoperativen EMDA-unterstützten Mitomycin-Instillationsbehandlung.

[5] EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), European Association of Urology 2021, einsehbar unter: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom 2016, überarbeitet 2020

Die S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom sieht für die adjuvante intravesikale BCG-Behandlung des NMIBC/High Grade alternativ die Möglichkeit einer sequentiellen Behandlung mittels BCG und elektromotiv gestützter Mitomycin-Applikation vor.⁶

Empfehlung der S3-Leitlinie

In der S3-Leitlinie für das Harnblasenkarzinom werden die Therapiemöglichkeiten für die T1-Tumoren der Harnblase beschrieben. Somit kann in Betracht gezogen werden, dass die sequentielle Therapie für die intravesikale Instillationsbehandlung eingesetzt werden kann.

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit T1 Urothelkarzinom der Harnblase, die für eine adjuvante intravesikale BCG-Behandlung vorgesehen sind, kann alternativ eine sequentielle Behandlung mittels BCG und elektromotiv gestützte Mitomycin-C Applikation erwogen werden.
Level of Evidence 1+	Primärrecherche
	Konsens

Tabelle in Anlehnung an S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, März 2020

Bemerkenswerte Ergebnisse durch Studien

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurde bei 212 Patienten mit pT1-Urothelkarzinom mit einem medianen Follow-up von 88 Monaten, darunter 57 Patienten mit alleinigem pTis, die Wirksamkeit von alleinigem BCG beziehungsweise der sequentiellen Therapie mittels BCG und elektromotiv gestützter Mitomycin-Applikation untersucht. Signifikante Vorteile im krankheitsfreien Überleben konnten für die Gruppen T1G2 ± pTis, pT1G3 ± pTis nachgewiesen werden. Ebenfalls signifikante Vorteile sind für die Progression, das krankheitsspezifische Überleben und das Gesamtüberleben bei T1G3 ± pTis und alleinigem pTis aufgezeigt worden.⁷ In nachfolgender Tabelle sind die Studienergebnisse aufgeführt.

[6] Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom, März 2020, www.leitlinienprogramm-onkologie.de.

[7] Savino M, Di Stasi, et al. (2006;7): Lancet Oncol, Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial, S. 43-51.

Median (Mittelwert), gemessen über 8 Monate	BCG (n=105)	BCG/MMC (n=107)	P Wert
Wiederauftreten			
Patienten (%)	61/105 (58.1)	45/107 (42.1)	0.0012
Mittelwert der beschwerdefreien Zeit in Monaten (CI)	21 (15-54)	69 (55-86)	0.0221

Progression der Muskel-invasiven Krankheiten			
Patienten (%)	23/105 (21.9)	10/107 (9.4)	0.0047
Durchschnittliche Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung in Monaten	16.0 (10.0-21.0)	37.5 (17.8-58.0)	0.0030

Sterblichkeitsrate			
Tod durch weitere Ursachen (%)	34/105 (32.4)	23/107 (21.5)	0.0450
Tod durch Blasenkrebs (%)	17/105 (16.2)	6/107 (5.6)	0.0100

Tabelle in Anlehnung an Savino M. Di Stasi, et al. (2006;7): Lancet Oncol, Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for highrisk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial, S. 43-51.

Durchführung der sequentiellen Therapie

Die sequentielle Therapie des NMIBC/High Grade erfolgt in wechselnden Intervallen in der Kombination der alleinigen Instillation von BCG und elektromotiv gestützter Mitomycin-Applikation.

Therapieplan

Initialisierungsphase:

Zyklus 1			Zyklus 2			Zyklus 3		
1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche	5. Woche	6. Woche	7. Woche	8. Woche	9. Woche
BCG	BCG	MMC EMDA	BCG	BCG	MMC EMDA	BCG	BCG	MMC EMDA

Die Initialisierungsphase erstreckt sich über neun Wochen. Sie besteht aus drei Zyklen. Jeder Zyklus umfasst zwei intravesikale BCG-Behandlungen und eine MMC/EMDA®-Applikation. Im Anschluss an die Initialisierungsphase erfolgt gemäß S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom 2020 eine Kontroll-Zystoskopie.

Erhaltungstherapie:

Zyklus 1			Zyklus 2			Zyklus 3		
3. Monat	4. Monat	5. Monat	6. Monat	7. Monat	8. Monat	9. Monat	10. Monat	11. Monat
MMC EMDA	MMC EMDA	BCG	MMC EMDA	MMC EMDA	BCG	MMC EMDA	MMC EMDA	BCG

Die Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss an die Initialisierungsphase und beginnt ebenfalls im dritten Monat. Sie umfasst einen Zeitraum von insgesamt neun Monaten mit drei Zyklen, die im Wechsel aus zwei MMC/EMDA®-Instillationen und einer BCG-Instillation durchgeführt werden.⁸

Innovation in der Tumorbehandlung

Die sequentielle Therapie zeichnet sich durch sich wiederholende einzelne Behandlungsschritte aus. Sie kombiniert die intravesikale Instillation mit immunstimulierendem BCG und zytostatischem Mitomycin mit elektromotiver Steuerung. Die festgelegten Abstände zwischen den einzelnen intravesikalen Instillationen und die abgestimmte Reihenfolge der eingesetzten Medikamente erhöhen den Behandlungserfolg. Damit können die Rezidivsituation und die Progression des NMIBC/High Grade erheblich beeinflusst werden.⁹

[8/9] Savino M. Di Stasi, et al. (2006;7): Lancet Oncol, Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial, S. 43-51.

EMDA® ist eine erprobte und bewährte Therapie-adjuvante Methode zur Erhöhung des Medikamententransports durch biologische Membranen.

Ihr behandelnder Arzt:



Vertrieb:

UROMED Kurt Drews KG

Meessen 7/11

D-22113 Oststeinbek

Telefon +49 40 71 30 07-0

Fax +49 40 71 30 07-99

E-Mail service@uromed.de

Internet www.uromed.de

Hersteller:

Physion s.r.l.

Via Fogazzaro 4/B

I-41037 Mirandola (Mo)

Internet www.physion.it

Die Angaben entsprechen unserem
Kenntnisstand bei Drucklegung. Produktänderungen
aufgrund technischen Fortschritts vorbehalten.

Material-Nr. PH00111 · Rev. 2 · 03/2022

EMDA® system from Physion s.r.l.

UROMED
PRODUKTE FÜR DIE UROLOGIE