

# COMBAT

## Hyperthermie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom



## COMBAT BRS

Blasen-Rezirkulationssystem  
Technische & Klinische Daten



# Warum Hyperthermie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC)?

Die klinische Hyperthermie ist definiert als die Anwendung von Temperaturen zwischen 41° C und 44° C zu therapeutischen Zwecken.<sup>a</sup> Die Zufuhr thermischer Energie wirkt sich auf Krebszellen stärker als auf gesunde Zellen aus, da Krebszellen Wärme schlechter vertragen.<sup>b</sup> Hyperthermie hemmt die Bildung neuer Blutgefäße im Tumor (Angiogenese).<sup>c</sup>

Mitomycin C (MMC) bleibt bei Temperaturen bis zu 50° C<sup>d</sup> stabil und ist bei einer Temperatur von 43° C<sup>e</sup> 1,4mal aktiver als bei 37° C. Bei 43° C ist die Zytotoxizität zehnmal höher, ohne dass die Toxizität für den Patienten ansteigt.<sup>e</sup> Höhere Temperaturen führen zur Entfaltung (Denaturierung) von Proteinen in der Zellmembran und im Zytosol, so dass die Lipid-Protein-Doppelschicht der zellulären Membranen durchlässiger wird. Die Folge sind höhere intrazelluläre Konzentrationen des Chemotherapeutikums. Direkte Auswirkungen auf die DNA sind: Einzelstrangbrüche, Beeinträchtigung der Transkription, Verringerung der Replikationsfähigkeit und Zellteilung.<sup>a</sup>

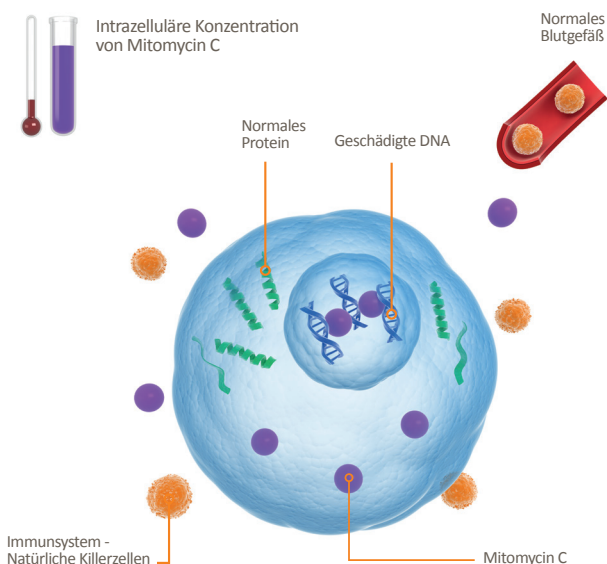
Eine Thermotheapie wirkt sich durchgreifend auf das Immunsystem aus. Die Konsequenz ist, dass immer mehr natürliche Killerzellen (NKC) aktiviert werden, die thermisch gestresste Krebszellen gezielt bekämpfen, sobald diese auf ihrer Oberfläche Hitzeschockproteine exprimieren.<sup>f</sup> Somit wirken die Krebszellen durch den natürlichen Vorgang der Apoptose aktiv an ihrem eigenen Untergang mit.

Die multifaktoriellen Wirkweisen einer Chemohyperthermie erzeugen einen starken Kombinationseffekt. Dies sorgt dafür, dass Krebstumoren und -zellen gezielt bekämpft werden. Daher ist eine Chemotherapie unter Hyperthermie im Vergleich zur Instillation bei Raumtemperatur erheblich wirksamer. Das COMBAT-BRS ist das erste System, mit dem die Anwendung einer Thermotheapie innerhalb der engen Parameter möglich ist, die für die optimierte Anwendung einer Chemohyperthermie erforderlich sind, und zwar ohne die Sicherheit der Patienten zu gefährden, ihren Komfort zu beeinträchtigen oder den Bedarf an Ressourcen zu erhöhen.

Auf Grundlage der verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse, darunter klinische Erfahrungen unter realen Bedingungen, spricht sich das empfohlene Protokoll zur Erzielung optimaler Ergebnisse mit dem HIVEC™-System bei Patienten mit intermediärem Risiko für eine Induktionstherapie mit 6 wöchentlichen Anwendungen plus eine zusätzliche einjährige Erhaltungstherapie bei Hoch-Risiko-Patienten aus. Das COMBAT-BRS ist für die Anwendung bei einer Temperatur von 43° C für eine Stunde mit einer Dosis von 40 mg Mitomycin C empfohlen.

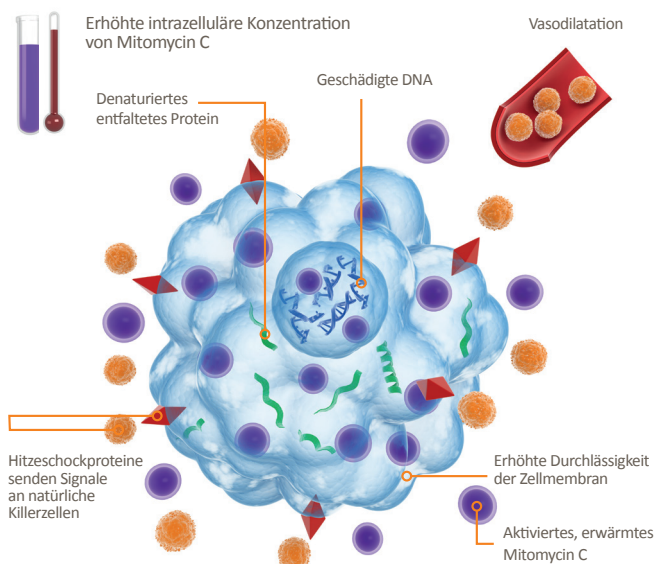
## Reaktion der Krebszelle auf Mitomycin C Instillation bei Raumtemperatur/Körpertemperatur

### Normothermie



## Reaktion der Krebszelle auf Mitomycin C Instillation bei 43° C

### Hyperthermie

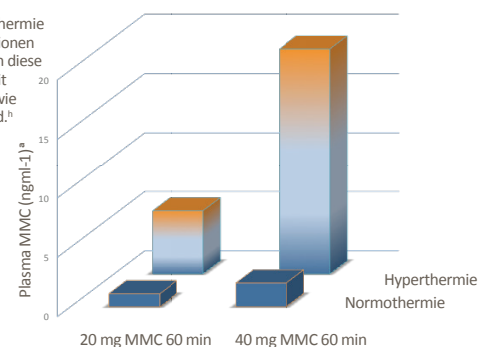


Einfluss der Hyperthermie auf Alkylierungsmittel. Teicher et al (1981) wiesen 1,3fach bis 1,4fach höhere Aktivierungsraten bei 41° C, 42° C und 43° C gegenüber 37° C nach.<sup>c</sup>

| Mitomycin C bleibt auch bei höheren Temperaturen stabil. <sup>f</sup> |                     |           |             |      |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|-------------|------|------|------|
| Temp.                                                                 | Lösungsmittel       | Parameter | Haltbarkeit |      |      |      |
|                                                                       |                     |           | 0 h*        | 1 h  | 3 h  | 6 h  |
| 37° C                                                                 | 5 ml Wasser         | Inhalt %  | 100.0       | 94.9 | 92.8 | 91.6 |
|                                                                       | 5 ml Kochsalzlösung | Inhalt %  | 100.0       | 94.2 | 90.6 | 90.4 |
| 50° C                                                                 | 5 ml Wasser         | Inhalt %  | 100.0       | 91.0 | 88.0 | 87.3 |
|                                                                       | 5 ml Kochsalzlösung | Inhalt %  | 100.0       | 91.3 | 90.2 | 89.7 |

\*0 h : unmittelbar nach Rekonstruktion.

Mitomycin C (MMC) plus Hyperthermie erzielt höhere Plasmakonzentrationen als MMC allein<sup>g</sup>, dennoch bleiben diese weit unter den 400 ng/ml, die mit systemischen Nebenwirkungen wie Myelosuppression assoziiert sind.<sup>h</sup>



# Klinische Daten

## Verträglichkeit

Die einzigartigen technischen Vorteile des COMBAT-BRS-Systems erzielen ein günstiges Verträglichkeitsprofil, wie durch die kürzliche Veröffentlichung der Interimsdaten zur Verträglichkeit aus HIVEC I & II bestätigt:

Die Verträglichkeitsdaten, die bei der 32. Jahrestagung der EAU in London im Jahr 2017 vorgestellt wurden, fassten die Erfahrungen mit 307 Patienten aus 25 Krankenhäusern in Spanien und Großbritannien zusammen. Das mittlere Follow-up betrug bis zu 12 Monate.<sup>1</sup>

Der Grad der abgeschlossenen Behandlungen sowohl in der HIVEC-Gruppe (88,9 %) als auch der Mitomycin-Gruppe (94,8 %) war vergleichbar hoch. In beiden Armen war Medikamentenunverträglichkeit der Hauptgrund für den Therapieabbruch.<sup>1</sup>

Zwischen dem HIVEC-Behandlungsarm und dem Arm, der eine herkömmliche Mitomycintherapie erhielt, gab es keinen statistischen Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen (UE). Die berichteten UE waren zumeist Grad II oder schwächer ausgeprägt.<sup>1</sup>

Es waren keine Unterschiede in Bezug auf Schmerzen, Dysurie, Harndrang, Inkontinenz, Nykturie, Harnwegsinfektionen (HWI) oder Hautausschlag zwischen dem HIVEC-Arm und dem Mitomycin-Arm zu verzeichnen; darüber hinaus wurde in keinem der Behandlungsarme über eine Harnröhrenverengung berichtet.

Aus den Interimsdaten wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine „HIVEC-Therapie eine sichere und gut verträgliche intravesikale Therapie bei NMIBC darstellt“.<sup>1</sup>

## Wirksamkeit

Die ersten Kenndaten zur Wirksamkeit aus unseren beiden multizentrischen randomisierten Studien (HIVEC I & II) werden 2019 erwartet. Allerdings sind wir, während wir laufend Erfahrungen mit dem COMBAT-BRS-System sammeln und weltweit immer mehr Patienten behandelt werden, dabei, die Wirksamkeitsdaten zu erfassen. Wir arbeiten darauf hin, diese zu publizieren, sobald sie verfügbar sind. Kürzlich vorgestellte und publizierte Daten sind auf der folgenden Seite zusammengefasst. Diese bilden eine solide Ausgangsbasis für unsere klinischen Wirksamkeitsdaten, die Patienten in allen Stadien des NMIBC umfasst.

## Intermediate Risk

In einer kürzlich im „International Journal of Hyperthermia“ veröffentlichten Publikation untersuchte Sousa (2016) die adjuvanten als auch die neoadjuvante Anwendung der HIVEC™ Therapie bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko, mit vielversprechenden Resultaten. Die Fallzahl war zwar mit 40 Patienten relativ niedrig, aber alle Patienten wurden über einen längeren Zeitraum von mindestens zwei Jahren nachbeobachtet.

62,5 % der Patienten in der neoadjuvanten Gruppe (die Teilnehmer erhielten 80 mg in 50 ml x 8 Instillationen vor der TURBT) zeigten ein komplettes Ansprechen am Ende der geplanten TUR, wobei es bei weiteren 33,3 % zu einem partiellen Ansprechen in Form einer Tumorschrumpfung um > 50 % kam. Die Vier-Jahres-Rezidivrate in dieser Gruppe betrug 20,8 %.<sup>2</sup>

In der adjuvanten Gruppe (Anwendung von 4 wöchentlichen und anschließend 6 monatlichen Instillationen von 40 mg in 40 ml) betrug die berichtete Rezidivrate nach 2 Jahren 12,5 %, ein bedeutend besseres Ergebnis als die für diese Gruppe standardmäßig erwartete Rezidivrate von 38 % nach einem Jahr.<sup>2,3</sup>



Das COMBAT-BRS-System ist ein innovatives und patentiertes Rezirkulationssystem für die Anwendung einer „Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy“ (HIVEC™)

*“Das Combat-Gerät ist klein und kompakt, einfach in der Bedienung und stellt eine effektive und gut verträgliche Weiterentwicklung der bekannten Mitomycin-Instillationstherapie dar.”*

**Prof. Dr. med. Herbert Sperling**

**Urologische Klinik | Kliniken Maria Hilf GmbH**

## High Risk und CIS

Anlässlich des AUA 2018 wurde eine retrospektive Analyse von 145 HR-NMIBC-Patienten vorgestellt, die aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit einer BCG-Therapie oder wegen Unverträglichkeit in 14 Zentren in ganz Europa mit HIVEC™ behandelt wurden.<sup>4</sup>

Alle Patienten erhielten mindestens 6 wöchentliche Installationen mit einem unterschiedlichen Erhaltungsschema. **Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 21 Monate, die Rate der Rezidivfreiheit (RFR) lag bei 82 % und die Rate der Progressionsfreiheit (PFR) bei 98 %.**<sup>4</sup>

Schlussfolgerung der Studie war, dass die Chemohyperthermie (CHT) mit sechs wöchentlichen Gaben von 40 mg MMC mit dem COMBAT-BRS System eine attraktive Alternative zur intravesikalen BCG-Therapie darstellt. Es wird eingeräumt, dass randomisierte kontrollierte Studien mit großer Spannung erwartet werden.<sup>4</sup>

Weitere im Jahr 2018 vorgestellte Ergebnisse zu Patienten, die nicht auf BCG angesprochen hatten und die sich keiner radikalen Zystektomie unterziehen wollten oder konnten, lassen darauf schließen, dass HIVEC™ eine gute Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko ist, die nicht auf BCG ansprechen, so dass radikale Eingriffe bei diesen Patienten vermieden oder verzögert werden können.<sup>5</sup>

## Zukunftsaussichten

Derzeit laufen fünf Studien mit über 860 Patienten an 30 Zentren in Großbritannien und Spanien, die von COMBAT Medical Ltd unterstützt bzw. durchgeführt werden. 648 Patienten haben die klinische Rekrutierung abgeschlossen.

COMBAT wird demnächst eine weitere Reihe von Studien bei Hoch-Risiko-Patienten beginnen.

COMBAT setzt außerdem die Datenerfassung an HIVEC™-Zentren auf der ganzen Welt fort, um unsere maßgeschneiderte Patientendatenbank HIVEC-E zu erweitern.

## High Risk und CIS - Ein sequentielles Regime:

Als Reaktion auf den weltweiten Mangel an BCG haben Griffiths et al. (2017), Leicester University Hospital, einen Therapieplan für Hoch-Risiko-Patienten entwickelt, bei dem HIVEC™ und BCG-Instillationen sequentiell eingesetzt werden. Die Patienten erhielten während einer sechswöchigen Induktionsphase insgesamt 15 Instillationen (12 HIVEC™, 3 BCG), gefolgt von einem Erhaltungsschema über ein Jahr.<sup>6</sup>

Anlässlich der Tagung des AUA im Jahr 2017 vorgelegte Daten gaben einen Überblick über die Nachbeobachtung einer Kohorte von 50 HR-Patienten über ein Jahr (CIS bei 40 % und T1 bei 62 %), die dieses Regime erhalten hatten. Das Ergebnis war, dass 88 % der Patienten krankheitsfrei waren und 86 % die Behandlungen sehr gut vertrugen hatten.<sup>6</sup>

Aus einer kürzlichen Überprüfung der 2-Jahres-Follow-up-Daten geht hervor, dass 47 Patienten (94 %) progressionsfrei und 38 (76 %) krankheitsfrei waren und dass bei 46 (92 %) keine Zystektomie erfolgt war. 84 % vertrugen das komplette Behandlungsschema.

Griffiths et al. (2017) kamen zu dem Schluss, dass die zu erwartenden Ergebnisse zumindest mit denjenigen einer BCG-Erhaltungstherapie vergleichbar sind, bei sehr viel versprechenden Verträglichkeits- und Compliance-Raten. Die geringe Progression und die gute Verträglichkeit nach 2 Jahren wurden als ermutigend empfunden.<sup>6</sup>

### Laufende HIVEC™ Studien:

- HIVEC I
- HIVEC II
- HIVEC HR
- HIVEC R
- HIVEC E
- HIVEC PreMito

**Bitte kontaktieren Sie uns, wenn Sie nähere Informationen zu einer unserer Studien, zu HIVEC-E oder klinische Daten wünschen.**

### Innovation

Innovatives  
Rezirkulationssystem  
für die Anwendung der  
HIVEC™-Therapie

### Kombination

Vereint die Vorzüge  
der Chemo- und  
Hyperthermie

### Integration

Einfach anzuwenden  
und leicht in die Praxis  
zu integrieren



Wir stellen Ihnen das **COMBAT-BRS**-System und seine einzigartigen patentierten Funktionen vor. Diese bieten Benutzerfreundlichkeit für Ärzte und gute Verträglichkeit für die Patienten.

## COMBAT BRS System V5

### Touchscreen

Einfache Benutzeroberfläche. Automatisiertes Verfahren für die Prüfung der Einrichtung des Geräts. Kontinuierliche Drucküberwachung und grafische Temperaturanzeigen.

### Sicherheitsalarme

Optische und akustische Alarmfunktionen für zu hohe/zu niedrige Temperaturen und Über- bzw. Unterdruck.

### Peristaltikpumpe

Erhaltung einer kontinuierlichen Rezirkulation und präziser Flussraten.

### Wärmetauscher

Unser einfach einzusetzender, innovativer Wärmetauscher aus Alufolie sorgt für eine effektive und genaue Wärmeregulierung und -übertragung. Geringes Vorfüllvolumen gewährleistet minimale Verdünnung des Chemotherapeutikums.

### Temperaturfühleranschluss

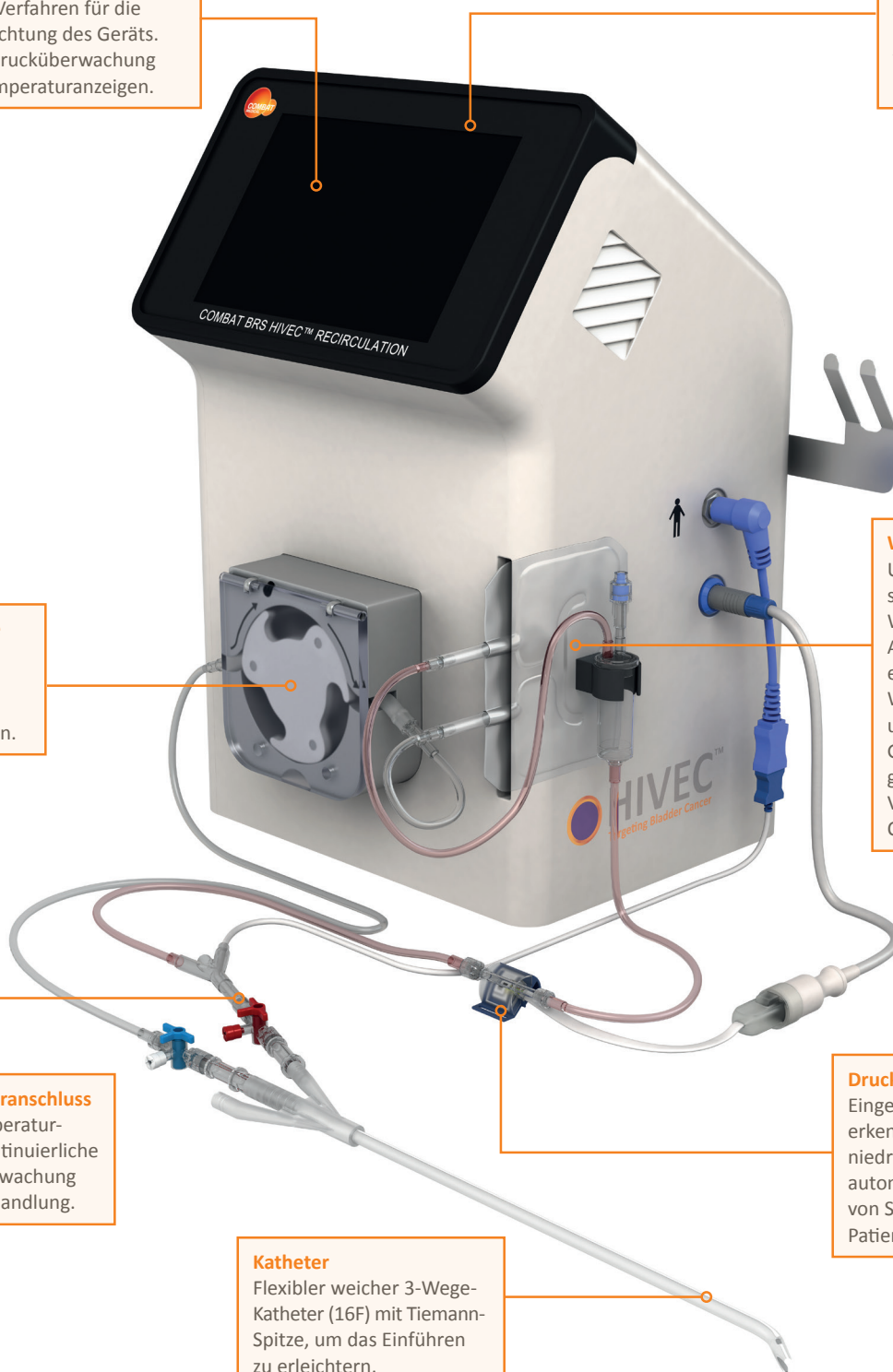
Integrierter Temperaturfühler für die kontinuierliche und präzise Überwachung während der Behandlung.

### Drucksensor

Eingebauter Druckaufnehmer erkennt zu hohen und zu niedrigen Druck; Abschaltautomatik zur Gewährleistung von Sicherheit und Komfort der Patienten.

### Katheter

Flexibler weicher 3-Wege-Katheter (16F) mit Tiemann-Spitze, um das Einführen zu erleichtern.



# Technische Daten:

## Physikalische Eigenschaften COMBAT-BRS V5

.....

### Außenmaße des Geräts:

Höhe 400 mm Breite 250 mm Tiefe 255 mm

### Gerätegewicht:

BRS-System 8 kg plus Rollstativ

### Sicherheits-Alarmfunktionen

Alarm bei hoher & niedriger Temperatur

Alarm bei Über- & Unterdruck

Automatische Sicherheits-Abschaltung

Alarmsignal bei Behandlungsende & Auto-Stop

### Elektrische Risikoklassifizierung:

Schutzklasse I, Typ B

### Schutz gegen das Eindringen von Flüssigkeit:

IPX2

### Funktionsmodus:

Kontinuierliche Abgabe bei einer eingestellten

Temperatur zwischen 41 und 44 °C ± 0,2 °C

### Zertifizierung:

IEC/UL 60601 - 1; IEC 60601 - 1 - 2; EN 55011;

CAN/CSA - C22.2; CE 0086

### Risikoklasse nach EU-

### Medizinprodukteverordnung:

Combat-BRS Gerät: 2b

Combat-BRS Katheter-Set: 2a

## Referenzen:

1. WS Tan, J Palou, JD Kelly and HIVEC I and HIVEC II Clinical Trial Groups. Safety and Tolerability Analysis of Hyperthermic Intravesical Mitomycin to Mitomycin alone in HIVEC I and HIVEC II: An Interim Analysis of 307 Patients. Eur Urol Suppl 2017; 16(3);e662
2. A Sousa. Recirculant Hyperthermic IntraVesical chemotherapy (HIVEC™) in Intermediate-High-Risk Non- Muscle-Invasive Bladder Cancer: (2016) International Journal of Hyperthermia, 32:4, 374-380.
3. Risk Calculator for EORTC NMIBC Recurrence and Progression rates.  
[www.eortc.be/tools/bladdercalculator](http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator)
4. BA Plata, AC Garcia, F Villacampa, D Gonzalez, L Llanes, J Diaz Goizueta, E Rios, P Rimington, JM Castillo, DJ Castillo, JL Pontones., C Nzeh, A Brisuda, J León, A Sousa, F Chiancone., P Fedelini, K Hendricksen., TA Vögeli., E Frank, D Wilby. Chemohyperthermia with Mitomycin C and COMBAT System: A New Alternative To BCG In High Risk Non Muscle Bladder Cancer. The Journal of Urology, Vol. 199, Issue 4, e1119, April 2018
5. Joep de Jong, Kees Hendricksen, Marloes Rosier, Joost Boormans, Hugh Mostafid. Hyperthermic intravesical chemotherapy for BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. AUA 2018 18-21 May 2018 San Francisco, CA, USA. The Journal of Urology, Vol. 199, Issue 4, e1234-e1235, April 2018
6. TRL Griffiths, WJF Green, PT Grice, JC Goddard, RC Kockelbergh. One-year followup results after sequential intravesical bacillus calmette-guérin and device-assisted chemohyperthermia (mitomycin c delivered by the COMBAT BRS system) for highrisk non-muscle invasive bladder cancer patients...A bacillus calmette-guérin. The Journal of Urology, Vol. 197, Issue 4, e367, April 2017

## Referenzen: Warum Hyperthermie bei NMIBC?

- a. O Dahl, R Dalene, BC Schem, & O Mella. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol. 38, 863-73 (1999).
- b. CW Song Effect of Local Hyperthermia on Blood Flow and Microenvironment: A Review. Cancer Res. 44, 4721s - 4730s (1984).
- c. L Fajardo, S Prionas, J Kowalski & H Kwan. Hyperthermia inhibits angiogenesis. Radiat Res 114, 297-306 (1988).
- d. Adapted from Company Data Kyowa <http://www.mitomycin.net/professionals/about03.html>
- e. BA Teicher, CD Kowal, KA Kennedy & AC Sartorelli. Enhancement by Hyperthermia of the in Vitro Cytotoxicity of Mitomycin C toward Hypoxic Tumor Cells. Cancer Res. 41, 1096-1099 (1981).
- f. T Fuse, K Yoon, T Kato & K Yamada. Heat-induced apoptosis in human glioblastoma cell line A172. Neurosurgery 42, 843-9 (1998).
- g. R Paroni. et al. Effect of local hyperthermia of the bladder on mitomycin C pharmacokinetics during intravesical chemotherapy for the treatment of superficial transitional cell carcinoma. Br. J. Clin. Pharmacol. 52, 273-8 (2001).
- h. ST Crooke, M Henderson, M Samson & LH Baker. Phase I study of oral mitomycin C. Cancer Treat. Rep. 60, 1633-6 (1976).

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Combat Medical Ltd.

Lamer House Office, Lamer Lane,

Wheathampstead, Herts AL4 8RL

Tel/Fax: +44 1582 83 44 66

E-Mail: [contact@combat-medical.com](mailto:contact@combat-medical.com)

Internet: [www.combat-medical.com](http://www.combat-medical.com)

 @CombatCancer

