

Aus der Klinik für Urologie der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Erhebungen zur Bicalutamid-Therapie in den verschiedenen
Stadien des Prostata-Karzinoms**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Wolfgang Schöfer
aus Neustadt a. d. Aisch

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. L. Weißbach
2. Prof. Dr. med. R. Harzmann
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Schrader

Datum der Promotion: 21.11.2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. Die Geschichte der Androgensuppression	5
2. Therapiestrategien zum Androgenentzug	7
2.1. LHRH-Agonisten und -Antagonisten.....	8
2.2 Antiandrogene.....	10
2.3 Maximale und intermittierende Androgenblockade.....	14
3. Aufgabenstellung und Zielsetzung der Untersuchungen	17
4. Patienten und Methoden	19
4.1 Stadieneinteilung der behandelten Tumoren.....	19
4.2 Indikationen und Modifikationen der Antiandrogen- basierten Hormontherapie	19
4.3 Bewertung der Therapie (Evaluierung).....	20
4.4 Bewertung des Ordnungsverhaltens.....	21
5. Ergebnis	22
5.1. Patienten.....	22
5.2 Hormontherapie.....	22
5.3. Verordnungen von Bicalutamid 50/150 mg.....	23
5.3.1 <i>Monotherapie mit Bicalutamid</i>	23
5.3.1.1 Flare-up Prävention.....	23
5.3.1.2 Monotherapie mit Bicalutamid 50 mg.....	23
5.3.1.3 Monotherapie mit Bicalutamid 150 mg.....	24
5.3.1.4 Monotherapie mit Bicalutamid im Verlauf der Hormonbehandlung.....	24
5.3.2 <i>Maximale Androgenblockade mit Bicalutamid</i>	24
5.3.3 <i>Intermittierende Androgenblockade</i>	25
5.4 Dauer der Behandlung.....	26
5.5 Abbruch der Therapie.....	26
5.6 Besonderheiten im Ordnungsverhalten.....	26
5.7 Zeitliche Verläufe der Bicalutamid-Verordnungen.....	27
5.8 Verordnung von Bicalutamid 50/150 mg in Abhängigkeit vom Versicherungsstatus	28
6. Diskussion	29
6.1 Versorgungsrelevanz von Studien.....	29
6.2 Versorgungsrealität bei der Hormontherapie des PCA.....	30
6.3 Einfluss von Studien auf das Ordnungsverhalten.....	31
6.4 Zulassungsregelung und Ordnungsverhalten.....	33

6.5 Versicherungsstatus und Versorgungsverhalten	37
6.6 Weitere Faktoren, die das Verordnungsverhalten beeinflussen	38
6.7 Versorgungsforschung	40
7. Zusammenfassung	43
8. Graphische Darstellungen	45
8.1 Tabellen	45
8.2 Abbildungen	58
9. Literaturverzeichnis	77
10. Abkürzungsverzeichnis	91
11. Danksagung	92
12. Lebenslauf	93
ANHANG 1: In Deutschland verfügbare LHRH(Gonadotalin)-Analoge(Agonisten).....	95
ANHANG 2: In Deutschland verfügbare Antiandrogene.....	102
a) Steroidale Antiandrogene.....	102
b) Nicht steroidale Antiandrogene.....	102

1. Die Geschichte der Androgensuppression

Der Zusammenhang zwischen Hodenfunktion und Prostata wurde erstmals 1786 von dem schottischen Anatomen HUNTER bei Tieren dargelegt, wobei dieser gleichzeitige Größenveränderungen von Prostata und Hoden im Wechsel der Jahreszeiten bei verschiedenen Tierarten beschrieb (1). Diese Beobachtungen erweiterte er durch Studien an Tieren mittels Kastration. HUNTER gilt seitdem als Begründer der wissenschaftlichen Chirurgie. Nach längerer Zeit tauchte 1847 durch GRUBER erstmals die Schilderung einer Prostataschrumpfung bei einem 68-jährigen Mann auf, der in der Kindheit kastriert worden war (2). 1875 wurde die Prostataatrophie auch bei einer russischen Sekte (Skopzen), welche die Kastration zur Absicherung der geschlechtlichen Enthaltsamkeit durchführte, von dem russischen Chirurgen PELIKAN beobachtet (3). Er fragte sich, ob durch die Kastration eine Atrophie oder ein vermindertes Wachstum der Prostata hervorgerufen werde und ob diese Erkenntnis als therapeutisches Instrument eingesetzt werden könne. Bereits im Jahre 1893 berichtete der Chirurg WHITE über eine achtfache Prostataverkleinerung bei Hunden 72 Tage nach Kastration (4).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden dann die funktionellen Zusammenhänge von Hoden, Hypophyse und Prostata erkannt. Für den Durchbruch bei der Aufklärung sorgte schließlich HUGGINS im Jahr 1941 mit seiner Beschreibung des Einflusses von Androgenen auf Prostatakarzinomzellen (5). 1966 erhielt er dafür den NOBEL-Preis für Physiologie und Medizin. Er hatte die Bedeutung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse für das Wachstum von Prostatakarzinomzellen erkannt. Seitdem galten bis zum Beginn der 80er Jahre die Kastration und die Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen als „Goldstandard“ bei der PCA-Therapie. Nachdem Cyproteronacetat als Antiandrogen zur Behandlung von Triebtätern erfolgreich eingesetzt worden war, konnte 1967 mit Flutamid das erste reine Antiandrogen synthetisiert werden. 1971 konnte SCHALLY die Struktur von LHRH aufklären (6). Sechs Jahre beschrieb die Gruppe um Schally die Wirkung der LHRH - Agonisten (7), die in der Lage sind, die natürliche LHRH-Wirkung zu potenzieren (s. u.). Er und seine Kollegen erhielten 1977 den Nobelpreis für ihre Entdeckungen über die Produktion von Peptidhormonen im Gehirn. Diese Schlüsselarbeit legte den Grundstein für die Entwicklung zahlreicher Peptidhormone mit agonistischer bzw. antagonistischer Wirkung. LHRH-Antagonisten verdrängen das körpereigene Hormon kompetitiv von seinem Rezeptor, ohne selbst hormonaktiv zu sein.

1980 wurde der erste PCA-Patient mit einem LHRH-Agonisten behandelt (8). Seitdem gilt die Unterbindung der endokrinen Hodenfunktion als „State of the Art“ in der palliativen Behandlung

des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms. 1981 wiesen dann REDDING und SCHALLY eine Wachstumshemmung von Tumorgewebe bei Ratten (Dunning R-3327H Prostata-Carcinom-Modell) unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten nach, wobei der Testosteronspiegel Kastrationsniveau erreicht hatte (9). Im gleichen Jahr kam es zur Einführung der kombinierten Androgenblockade aus LHRH-Agonist und dem Antiandrogen Cyproteronacetat. Wenig später konnte dann eine erfolgreiche Studie an zehn Patienten mit LHRH-Agonisten durchgeführt werden (10). Dies hat dann zur Zulassung von LEUPRO-RELINACETAT (Enantone®) und GOSERELINACETAT (Zoladex®) sowie weiteren Präparaten geführt. Eine vollständige Zusammenstellung aller in Deutschland zugelassenen Präparate ist im Anhang 1 aufgelistet. In den Nebenwirkungen unterscheiden sich die Wirkstoffe nur marginal von den Begleitsymptomen einer Keimepithelentfernung, die durch Osteoporose, Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Libidoverlust und Impotenz gekennzeichnet sind.

Zur maximalen Androgenblockade (MAB) wurde die erste Studie (EORTC 30805) 1980 begonnen und 15 Jahre später veröffentlicht (11). Im Jahre 1993 folgte als vorläufiger Schlusspunkt ein erstes Review über die Kombination eines LHRH-Agonisten und eines Antiandrogens als MAB (12).

2. Therapiestrategien zum Androgenentzug

Unter einer Hormondeprivation des Mannes werden alle Maßnahmen verstanden, die entweder den Hormonrezeptor blockieren oder eine Senkung des Testosteronspiegels im Serum bewirken. Das männliche Sexualhormon Testosteron stimuliert die Proliferation und Teilung der Epithelzellen in der Prostata. Durch den Entzug von Testosteron kann deshalb eine antiproliferative Wirkung auch auf maligne transformierte intraprostatiche und extraprostatiche Zellverbände (Metastasen) hervorgerufen werden. Auf dieser pathophysiologischen Grundlage kann die hormonelle Behandlung des Prostatakarzinoms mittels chirurgischer Kastration, Östrogen Therapie und LHRH-Analoga durchgeführt werden. Erklärtes Ziel ist es dabei, im Serum einen Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (d. h. < 50 ng/dl) zu erreichen (13). Neue Messungen zeigen aber, dass dieses bei < 20 ng/ml angesetzt werden muss (14). Nicht alle GNRH-Analoga scheinen dieses Ziel problemlos zu erreichen, wie eine Untersuchung am Leuprorelin zeigt (15). Außerdem kann die Wirkung der Antiandrogene genutzt werden, die nicht vom Stoffwechsel der männlichen Geschlechtshormone abhängt, sondern den Rezeptor der Prostatazelle erreicht. Häufig gelingt ein Stillstand der Tumorzellproliferation mit einer Verkleinerung des Tumors oder seiner Metastasen.

Der Therapieansatz ist nie kurativ, weil hormonsensible Prostatakarzinome offenbar auch *nicht hormonsensitive* Zelllinien enthalten. Trotz guten Ansprechens bei ca. 80% der Patienten kann der Tumor nach ca. 2 Jahren progredient werden, weil androgenunabhängige Zellen wachsen. Gleichgültig auf welche Weise Testosteron ausgeschaltet wird, sein Verlust führt beim Mann zu einer Abnahme der Libido, zur erektilen Dysfunktion, Hitzewallungen und zu psychischen Veränderungen (16). So nehmen Gedächtnisleistung, Konzentrationsfähigkeit und exekutive Fähigkeiten unter Androgenentzug ab (17). Die Muskelmasse nimmt ebenso ab wie die Knochendichte, wobei es schon in den ersten beiden Jahren nach Beginn einer Androgenentzugstherapie zu einem kontinuierlichen Verlust der Knochendichte von ca. 4% kommt (18); zudem beobachtet man eine vermehrte Fettablagerung am Körperstamm und Gynäkomastie (19) (Tab. 3).

Nebenwirkungen durch Ausschaltung der testikulären Androgenproduktion werden als Androgenentzugssyndrom zusammengefasst (Tab. 4). Der Testosteronverlust ist charakterisiert durch Libidostörung, Impotentia coeundi, Minderung der Knochendichte, Hitzewallungen, psychische Veränderungen und Abnahme der Muskelmasse (38). Über Gewichtszunahme, Gedächtnisstörungen und allgemeine Antriebsschwäche wird weiterhin berichtet (39).

2.1. LHRH-Agonisten und -Antagonisten

Die Hypophyse wird über den Hypothalamus mittels Releasing-Hormonen (LHRH und CRH) stimuliert, worauf es im Hypophysenvorderlappen zur Ausschüttung des Glykoproteids LH (Luteinisierungshormon) und ACTH (adreno-kortikotropes Hormon - bestehend aus den beiden Polypeptiden α -Corticotropin und β -Corticotropin) kommt. Über die LH-Stimulation der Leydig'schen Zwischenzellen in den Hoden werden dann ca. 95 % der Androgene (Testosteron und Androsteron) gebildet. Durch Stimulation der Nebenniere über das ACTH werden dort die restlichen 5% der Androgene synthetisiert. In den Prostatazellen wird das Testosteron dann über die 5-Alpha-Reduktase in das Dihydro-Testosteron(DHT) umgewandelt, welches über die DNA des Zellkerns das Wachstum der Zellen stimuliert und zur Vergrößerung der Prostata führt (20) (Abb.1)

Aus diesen Erkenntnissen entwickelte sich schrittweise die Hormontherapie des PCA. Vor dem Jahr 1940 kam nur die Orchiectomie zur Anwendung, danach wurden auch die gegengeschlechtlichen Hormone DES, Fosfestrol (Honvan®) und Ethinylöstradiolpropansulfonat (Turisteron ®) eingesetzt. Die Östrogene wirken, indem sie den Feedback-Mechanismus zwischen Hypophyse und Gonaden unterbinden. Die LHRH-Sekretion durch den Hypothalamus wird vermindert und die Testosteronkonzentration im Serum abgesenkt. Als zusätzlicher Wirkmechanismus wird eine direkte, negativ regulatorische Beeinflussung der Testosteron bildenden Leydigzellen angenommen (21). Das Langzeitüberleben der Patienten verschlechtert sich aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (22). Auch wegen Feminisierungserscheinungen (insbesondere Änderung der geschlechtstypischen Fettverteilung und Veränderung der Pubesbehaarung) sowie Impotenz, Hyperpigmentierungen, psychischer und insbesondere der kardiovaskulären Komplikationen wurde diese Therapie schließlich aufgegeben (23). Das östrogenwirksame und zytostatische Konjugat, das Estramustinphosphat, verursacht zusätzliche gastrointestinale Nebenwirkungen (24).

Seit 1985 werden LHRH-Agonisten (= LHRH-Analoga) verwendet. Das sind synthetische Analoghormone des natürlichen LH-Releasinghormons, die als Ein-, Drei- und Sechs-Monatsdepots zur Verfügung stehen. Unter ihrer Wirkung kommt es anfänglich zu einem vorübergehenden Testosteronanstieg für die Dauer von ein bis zwei Wochen, dem sog. Flare-up-Phänomen, da die erwünschte Testosteronsenkung erst nach Herabregulierung der Rezeptoren eintritt. Diese Erscheinung ist charakterisiert durch einen vorübergehenden Testosteronanstieg nach Gabe eines LHRH-Agonisten - unabhängig von dem gewählten Präparat (Leuprorelin, Buserelin oder Goserelinacetat). Klinisch bedeutsam wird dieses Flare-up Phänomen, wenn dadurch Knochenschmer-

zen, Rückenmarkskompression und Blasenaustrittsobstruktion ausgelöst werden. Ansonsten handelt es sich um ein biochemisches Phänomen, welches lediglich in einem Testosteron- und PSA-Anstieg besteht. Das Flare-up-Phänomen kann durch vorherige 10- bis 14-tägige Antiandrogengabe reduziert und die mögliche Symptomatik dadurch weitgehend abgefangen werden (25). Daher wird routinemäßig ein Antiandrogen für 2 Wochen vor und nach Beginn der LHRH-Agonisten-Therapie empfohlen (26).

Das eigentliche therapeutische Ziel - die Kastration - ist dann erreicht, wenn der Testosteronspiegel unter 20 ng/ml liegt (14). Dieses kann durch die oben beschriebenen Maßnahmen (s. S. 7) erreicht werden. Um die Testosteronausschüttung bzw. Testosteronblockade zu beeinflussen, bieten sich verschiedene Einflussmöglichkeiten an. So kann die Verbindungsebene zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen von Östrogenen, LHRH-Analoga und LHRH-Antagonisten beeinflusst und dadurch die LHRH-Ausschüttung blockiert werden. Die Leydigzellen als Bildungsort des Testosterons können durch chirurgische Kastration eliminiert werden. Schließlich kann in den Stoffwechsel der Prostatazelle selbst durch 5-Alpha-Reduktasehemmer eingegriffen werden, wobei die Umwandlung von Testosteron in das proliferationswirksame DHT gehemmt wird. Antiandrogene besetzen die Rezeptoren der Prostatazelle und blockieren dadurch das DHT, wodurch die DNA vom Rezeptor nicht mehr zur Zellproliferation veranlasst werden kann. Die beschriebenen Stoffwechselwege sind in Abb.2 und 3 dargestellt.

Die LHRH-Antagonisten blockieren auf direktem Weg den LHRH-Rezeptor in der Hypophyse, wodurch die LH-Sekretion unterdrückt bzw. gehemmt wird. Daher kommt es nicht wie bei den Agonisten zu einem Flare-up-Phänomen. Beispiele für solche Substanzen sind Abarelix (Plenaxis®), Cetrorelix (Cetrotid®) und Orgalutran (Ganirelix®). Abarelix unterdrückt sowohl die LH- als auch die FSH-Sekretion. Dies führt zu einer schnellen Senkung des Testosteronspiegels, zur PSA-Senkung und zur Reduktion des Prostatavolumens. Abarelix war der erste LHRH-Antagonist, der im Rahmen klinischer Studien wirksam war (27). Dieser Wirkstoff ist von der FDA für die Therapie in den USA zugelassen. Die Zulassung in Deutschland wurde bereits am 22.09.2005 erteilt. Das Präparat steht aber erstmals seit dem 25.02.2008 im deutschen Markt zur Verfügung. Bis zur Zulassung wurden 1397 Patienten mit Prostatakarzinom unter Therapie überwacht, von denen 1,1% (n=15) systemische allergische Reaktionen vom Sofort-Typ (Urtikaria, Blutdruckabfall, Pruritus, Synkopen) entwickelten. Denkbar wäre der therapeutische Einsatz von LHRH-Antagonisten in den Fällen eines metastasierten Prostatakarzinoms, in denen ein vorübergehender Testosteronanstieg zu Beginn der Therapie unbedingt vermieden werden muss, um z. B. keine Rückenmarkskompression auszulösen (28). Bei dieser Substanzgruppe kommt es also nicht zu einem klinisch relevanten Flare-up-Phänomen, weil ein Testosteronanstieg nicht zu

beobachten ist. Ein Vorteil ist die rasche Testosteronabsenkung im Vergleich zu den LHRH-Analoga, wobei die Rezeptoren selbst nicht verändert werden (29). Außerdem ergibt sich eine Indikation für die IAB.

2.2 Antiandrogene

Antiandrogene hemmen die Bindung von DHT an den Androgenrezeptor der Prostatazelle, wobei sie um die Bindungsstelle nach dem Prinzip der kompetitiven Hemmung konkurrieren, also den Effekt der Androgene am Zielrezeptor antagonisieren. Dies funktioniert nur bei hohen Konzentrationen, da das natürliche Hormon eine stärkere Affinität zum Rezeptor besitzt (30). Die Antiandrogene bezeichnet man auch als Endorganantagonisten (31). Sie wirken auf die Androgenrezeptoren der Targetorgane, aber auch auf die zentralen Androgenrezeptoren von Hypothalamus und Hypophyse, was durchaus erwünscht ist, da hierdurch auch LH und sein Releasing-Hormon ohne Feedback ausgeschüttet werden. Dies kann wiederum einen Testosteronanstieg zur Folge haben, der durch Blockierung der prostatistischen Androgenrezeptoren neutralisiert wird.

Die Antiandrogene lassen sich aufgrund ihrer Molekülstruktur in steroidale (Cyproteronacetat) und nicht steroidale Antiandrogene (Bicalutamid und Flutamid) einteilen (Strukturformeln im Anhang). Beide verdrängen DHT vom Androgenrezeptor der Zelle. Die steroidalen Antiandrogene wirken zusätzlich gestagenartig auf die Hypophyse, was auch als antigonadotroper Effekt bezeichnet wird (32). Als Folge werden der LH- und der Testosteronspiegel abgesenkt. Der antigonadotrope bzw. gestagenartige Effekt kann bei der Behandlung von Hitzewallungen, die nach Orchiectomie oder nach der Gabe von LHRH-Analoga auftreten, genutzt werden.

Bei den Antiandrogenern handelt es sich also um Wirkstoffe, die den Effekt der Androgene in den Erfolgsorganen hemmen. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Androgene aus den Hoden (ca. 95 %) oder den Nebennieren (ca. 5 %) stammen. Durch die Kastration oder durch Beeinflussung des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises kann der Nebennierenanteil nicht eliminiert werden, so dass er ungehemmt zur weiteren Entwicklung eines Prostatakarzinoms beiträgt. Antiandrogene sind aber in der Lage, dieses von den Nebennieren produzierte Testosteron auszuschalten, indem sie antagonistisch das Andocken des Testosteronmoleküls an den Zielrezeptor der Prostatazelle verhindern (30).

Nicht steroidale Antiandrogene blockieren periphere und zentrale Androgenrezeptoren direkt und führen zu einer Erhöhung von LH und von Testosteron (bis zum 1,5-fachen des Normwertes), wobei dessen Wirkung peripher blockiert wird. Auch das Bicalutamid verdrängt das DHT

aus der Bindung am Androgenrezeptor der Prostatazelle nach dem Prinzip der kompetitiven Hemmung, wobei es dem körpereigenen Hormon nicht mehr gelingt, an die entsprechenden Rezeptoren anzudocken.

Die Signalkaskade, die mit der Reduktion von Testosteron zu Dihydrotesteron beginnt und mit der Transskriptionssynthese spez. Proteine bzw. Enzyme in den Ribosomen endet, unterbleibt (Abb. 4). Als typische Vertreter dieser Substanzgruppe gelten Flutamid (Fugerel®), Nilutamid und Bicalutamid (Casodex®).

Viele Patienten erhalten zu einer medikamentösen oder chirurgischen Kastration zusätzlich ein Antiandrogen, weil LABRIE postulierte, dass die Androgene der Nebenniere nach Ausschaltung der testikulären Hormonproduktion noch einen Wachstumsfaktor für die Prostatakarzinomzellen darstellen (33). Wird unter dieser Therapie der Tumor progredient, kann es nach Absetzen der antiandrogenen Therapie bei manchen Patienten zu einem PSA-Abfall und zu einer klinischen Verbesserung kommen (Antiandrogen-Entzugssyndrom). Dieses Phänomen wurde zuerst für das Flutamid beschrieben (34), kann aber auch nach Absetzen von Bicalutamid (35) bzw. den steroidalen Antiandrogenen nachgewiesen werden (36). Die pathophysiologische Ursache ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich führt eine Mutation des Androgenrezeptors zu einem veränderten Ansprechen auf Antiandrogene und Steroidhormone. Eine Selektion von Patienten, die vom Antiandrogenentzug profitieren, ist derzeit nicht möglich. BREUL hat jedoch gezeigt, dass sich Patienten bis zu sechs Monate lang klinisch verbessern können (37). Daten, ob hieraus auch eine Lebensverlängerung resultiert, liegen nicht vor.

Die Testosteronblockade durch Antiandrogene führt zu Diarrhoe (bei ca. 10 %), Gynäkomastie und verzögerter Erektionsstörung. Bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid entstehen Mastodynie bei 74 %, Gynäkomastie bei 68 %, Hautausschlag bei 10 % und Hitzewallungen bei 9 % der Fälle (40).

Ein besonderer Vorteil der Monotherapie mit Bicalutamid liegt in dem Erhalt von Libido und Potenz bei 70 % der Patienten (41). Das Nebenwirkungsprofil von Bicalutamid vs. Placebo wurde in einer Vergleichstabelle gegenübergestellt und scheint zugunsten des Bicalutamid auszufallen (Tab.1).

Bei der Untersuchung der Knochendichte wurde ein weiterer wesentlicher Vorteil der Therapie mit Bicalutamid gegenüber der Kastration deutlich (42). Ursache ist ein Östrogenanstieg (43). GNRH-Agonisten vermindern die Knochendichte, die Magermasse und den Muskelumfang, wobei sie gleichzeitig die Fettmasse bei PCA-Patienten erhöhen (44). Mit der Dauer des Androgenentzugs stieg das Risiko einer Hüftfraktur von dem Faktor 2 auf Faktor 3,9 nach 5 Jahren (45). Die kumulative Inzidenz der osteoporotischen Fraktur nach Orchiektomie wurde nach 9 Jahren

mit fast 50% angegeben (46). Der PCA-Patient ist unter Androgendeprivation grundsätzlich sowohl durch die Krankheit selbst als auch durch die Therapie von Nebenwirkungen hinsichtlich der Knochen betroffen, wobei diese von der Dauer des Androgenentzugs abhängen (47).

Tab. 2 zeigt, wie durch Bicalutamid der deutliche Verlust der Knochendichte in der LWS und der Hüfte im Vergleich zu den LHRH-Analoga vermieden werden kann. In einem weiteren von Sieber et al. über 8 Jahre durchgeführten Vergleich nahm die Knochendichte unter Bicalutamid prozentual zu und unter LHRH deutlich ab (42). Dies kann mit einer Studie über den Knochenstoffwechsel unter Bicalutamid-Monotherapie erklärt werden, wobei die Knochendichte offenbar dadurch verbessert wird, dass Testosteron nicht abfällt und über die Umwandlung durch die Aromatase mehr Östrogen entsteht, welches offenbar protektiv auf die Knochendichte wirkt (43). ROSS hat in einer Literaturübersicht den prozentualen Knochendichteverlust unter Androgendeprivation dargestellt und belegt (48) (Tab. 5). Es wurden auch langfristig problematische Veränderungen der Lipoproteinspiegel im Serum sowohl unter Cyproteronacetat als auch unter LHRH-Analoga beschrieben (49).

In einer Studie von JENKINS aus dem Jahr 2005 wurden 180 gesunde Männer im Alter von 50 bis 90 Jahren befragt, welche Form der endokrinen Therapieoptionen sie im Falle eines lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wählen würden, und bekamen jeweils eine Medikamentenbeschreibung für einen LHRH-Agonisten und ein Antiandrogen-Präparat ausgehändigt (50). Dabei entschieden sich 86% der Befragten für die Therapie mit einem Antiandrogen (Einzelheiten in Tab. 6).

Vergleicht man die Lebensqualität, werden die Vorteile von Bicalutamid gegenüber der Kastration besonders deutlich (51, 52, 53). Dieser Vergleich ist in Abb. 5 nochmals dargestellt. Frühere skandinavische Studien hatten gezeigt, dass Bicalutamid in einer Dosierung von 50 mg/Tag der Orchiektomie hinsichtlich Zeit bis zum Progress, Überleben und der Zeit bis zum Therapieversagen unterlegen war (54). KOLVENBAG erreichte bei einem Vergleich mit der Kastration einen nicht signifikanten Überlebensvorteil für Bicalutamid bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten Prostatakarzinom. Beim metastasierten Prostatakarzinom ergab die Kastration einen Überlebensvorteil ca. 6 Wochen (55).

In drei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien (EPC-Programm) erhielten Patienten mit lokal begrenztem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zusätzlich zur Standardtherapie tgl. 150 mg Bicalutamid oder ein Placebo (56). Die Standard-Therapie bestand in einer RPE, einer Strahlentherapie oder im Watchful Waiting. Eingeschlossen waren alle T- und N- Kategorien, nicht jedoch Patienten mit Knochenmetastasen. Es gab drei Einzelstudien mit 3292 Patienten aus Nordamerika (Studie 23), 3603 Patienten aus Europa und der restlichen

Welt (Studie 24) und 1218 Patienten aus Skandinavien (Studie 25). Randomisierung und Design der EPC-Studie sind in den Abb. 6 und Abb. 7 dargestellt. Die Verlaufskriterien waren das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur objektiven Progression. Nach einer medianen Beobachtung von 7,4 Jahren zeigten sich hinsichtlich des Gesamt-Überlebens (Gesamtmortalität 23%) in allen drei Einzelstudien keine Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollarm (Abb. 8, 9) (57. 58). Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor war nach Bestrahlung plus Bicalutamid das Mortalitätsrisiko um 35% signifikant reduziert. Der tendenzielle Überlebensvorteil in der Watchful Waiting-Gruppe mit Bicalutamid bestand in einer Senkung des Sterberisikos um 19%. In den Studien 24 und 25 war die Zeit bis zum Progress unter Bicalutamid gegenüber der Standard- Therapie verlängert. Eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens konnte nur für lokal fortgeschrittene Tumoren erzielt werden. Dies war für die Teilstudie 24 bereits nach einem Follow-up von 5,1 Jahren klar (59). Nach Bestrahlung war hier das Progressionsrisiko um 44%, unter Watchful Waiting um 40% und nach radikaler Prostatektomie um 25% vermindert (Tab. 7). Bedeutsam ist, dass für Flutamid hingegen in einer prospektiven randomisierten Studie, die die adjuvante Therapie (750 mg Tagesdosis) mit der radikalen Prostatektomie allein verglich (n = 309), keine Verbesserung des mittleren Gesamtüberlebens nach Operation beim *lokal fortgeschrittenen* PCA nachgewiesen werden konnte (60). Im EPC- Programm ließ sich ein günstiger Einfluss durch Bicalutamid auf das progressionsfreie Überleben für Patienten mit einem *lokal begrenzten* Tumor nicht nachweisen (58). Somit bietet Bicalutamid nur bei lokal fortgeschrittenen Tumoren einen deutlichen klinischen Nutzen. Hier verbessert es unabhängig von der angewandten Standardtherapie das objektive progressionsfreie Überleben. Als Adjuvans zur Strahlentherapie verbessert es signifikant das Gesamtüberleben. Die Nordamerikanische Teilstudie 23 des EPC- Programms zeigte bei der Auswertung nach median 7,7 Jahren, dass die adjuvante Bicalutamid-Therapie zu einer 20%igen Risikosenkung führte und die PSA-Progression signifikant verzögert wurde. Im Gegensatz zur Gesamt-Auswertung des EPC- Programmes gab es hier hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der objektiven klinischen Progression keinen Unterschied zwischen den einzelnen Behandlungsarmen. Dies rührt offenbar daher, dass die Patienten dieser Teilstudie eine günstigere Prognose als die der beiden anderen Teilstudien hatten (61). Wegen des fehlenden klinischen Nutzens kann der Einsatz von Bicalutamid 150 mg bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom derzeit also nicht empfohlen werden.

In einer Metaanalyse für die Jahre von 1966 bis 1998 wurde die Wirkung von LHRH-Agonisten, Östrogenen (DES) und Antiandrogenen mit der Orchiektomie verglichen (62). Dabei fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LHRH-Analoga, DES und Orchiektomie hin-

sichtlich des Gesamtüberlebens. Therapieabbrüche waren unter LHRH-Agonisten im Vergleich zu einer Monotherapie mit nicht steroidalen Antiandrogenen weniger häufig.

2.3 Maximale und intermittierende Androgenblockade

Die MAB ist die Kombinationstherapie aus chirurgischer oder medikamentöser Kastration mit zusätzlicher Blockade der adrenergen Hormonausschüttung durch ein Antiandrogen. Die Dosierung der Antiandrogene ist je nach verwendeter Substanz unterschiedlich, wenn diese mit einer testikulären Androgenausschaltung kombiniert werden. Bei einer MAB sind daher nur 50 mg Bicalutamid in der Kombination notwendig, während 3 x 250 mg Flutamid äquivalent sind (41). Ein Studienprotokoll hierzu wurde 1979 (EORTC 30805) aufgelegt. 328 Patienten waren in der Studie und wurden durchschnittlich vier Jahre nachbeobachtet. Es gab keine Unterschiede bezüglich TTP und Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen (64).

Seit Mitte der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts gibt es eine Kontroverse über den Nutzen der MAB im Vergleich zur alleinigen Kastration. Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte für die MAB in verschiedenen Studien nicht belegt werden (65, 66). In der EORTC-Studie 30853, bei der 164 MAB-Patienten (Goserelin plus Flutamid) vs. 163 Patienten mit alleiniger testikulärer Androgendeprivation randomisiert waren, zeigte sich bei der finalen Analyse, dass das progressionsfreie und das Gesamtüberleben im MAD-Arm signifikant verlängert waren (67, 68). Eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Wirkung und Überleben wurde im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Flutamid und Kastration (LHRH oder Orchiektomie) beim fortgeschrittenen PCA (D2-Stadium, n = 87) nachgewiesen (69). Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte eine hochsignifikante Lebensverlängerung zugunsten des Therapiearms mit Flutamid in einer Dosierung von 3 x 250 mg/pro Tag. EISENBERGER fand bei 1387 Patienten mit metastasiertem PCA nach Orchiektomie plus Flutamid bzw. Placebo keine signifikanten Unterschiede (70). Deshalb wurde 1998 in einer randomisierten Studie zusätzlich die Frage nach der Lebensqualität unter MAB bei 739 Patienten untersucht (71). Die Patienten erhielten eine bilaterale Orchiektomie in Kombination mit Flutamid oder Placebo. Die Lebensqualität (QOL) wurde mittels Fragebögen nach ein, drei und sechs Monaten erhoben. Dabei ergab sich für die MAB ein signifikant höheres Nebenwirkungsprofil besonders hinsichtlich Diarrhoe und emotionaler Störungen. Aus einer Metaanalyse von 27 Studien lässt sich der Schluss ziehen, dass ein marginaler Überlebensvorteil für die MAB beim metastasierten PCA von 2 - 3% unter Verwendung nicht steroidalere Antiandrogene besteht (Tab. 8) (72). Entsprechend verbesserte die MAB mit nichtsteroidalere Antiandrogenen das Überleben, während die Kombination mit CPA die Mortalität erhöhte (73).

Der Vorteil einer MAB mit Bicalutamid 50 wird von KLOTZ et al. mit einer reduzierten Mortalität von 20% im Vergleich zur chirurgischen oder chemischen Kastration angegeben (Abb. 10) (74).

Die Kombination von LHRH mit Bicalutamid bzw. Flutamid erbrachte einen signifikanten Überlebensvorteil von 12% für Bicalutamid. Das Outcome einer MAB erbrachte für 50 mg Bicalutamid gegenüber 3 x 250 mg Flutamid eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bicalutamid, wobei auch die Einmalgabe vorteilhaft war (76).

Die IAB scheint Vorteile hinsichtlich Lebensqualität und Nebenwirkungen zu zeigen. Der erste Bericht darüber stammt von KLOTZ et al., die bei 20 Patienten mit fortgeschrittenem PCA eine Behandlungsunterbrechung bis zum Wiederauftreten von Symptomen unter einem Therapieregime mit DES (n = 19) und Flutamid (n = 1) beschrieben (77). Experimentelle Daten bezüglich der Tumorwachstumshemmung wurden von TRACHTENBERG zur IAB beim PCA vorgestellt. Die IAB war aber einer frühen Kastration unterlegen (78). Nach BRUCHOVSKY (79, 80) führten GOLDENBERG et al. dann die erste größere klinische Studie mit kombinierter Androgenblockade bei 47 Patienten durch und zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität in der Therapiepause sowie eine verminderte Toxizität bei reduzierten Kosten (81). Die IAB wird aus einer MAB heraus gestartet, sobald ein PSA-Nadir von weniger als 4 ng/ml erreicht ist - die Mindestdauer des ersten Zyklus soll 6 Monate betragen. Bis zu einem Anstieg des Serum-PSA auf 10-20 ng/ml wird eine Therapie-Pause eingelegt (82, 83). Danach wird erneut mit der Androgenblockade begonnen und diese fortgesetzt bis der PSA-Wert wieder unter 4 ng/ml liegt (zwischen 6 und 9 Monaten). Die Therapiezyklen werden dann bis zur hormonrefraktären Situation wiederholt. Mit zunehmender Dauer der IAB werden die Zyklen immer kürzer, wobei der Anteil der therapiefreien Zeitintervalle weitgehend konstant bleibt (ca. 16-18 Monate). Studienergebnisse mit einem Vergleich von MAB und IAB bei Patienten mit einem PSA-Relapse nach RPE zeigten zwar keine Unterschiede für Progress und progressionsfreie Zeit, aber eine signifikant kürzere Dauer von Hitzewallungen im IAB-Arm. Geeignet für eine IAB sind demnach Patienten, bei denen eine Langzeittherapie mit LHRH-Agonisten geplant wird und die initial auf eine 6-monatige Androgendeprivation gut ansprechen. 3-monatlich werden PSA- und Testosteronbestimmungen durchgeführt (84). Überleben und die Zeit bis zur Progression können offenbar verlängert werden (85); auch gegenteilige Ergebnisse wurden publiziert (86). Bei 600 Patienten konnte gezeigt werden, dass es unter einer IAB zu einer Reduktion der Nebenwirkungen kommt, ohne dass das tumorspezifische Überleben gegenüber der kontinuierlichen Behandlung abweicht (87,88). In einer, bisher lediglich als Abstract veröffentlichten, Phase III-Studie (n = 766) von CALAIS DA SILVA aus dem Jahr 2006 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PCA

wurden 626 Patienten (80%), die nach initialer Therapie (monatlicher MAB) einen PSA-Abfall unter 4 ng/ml bzw. unter 80% ihres Ausgangswertes erzielten, in Behandlungsarme mit MAB und IAB randomisiert, ohne dass die IAB zu einem signifikant höheren Sterberisiko oder zu vermehrter subjektiver oder objektiver Tumorprogression führte. Patienten, die bei der Randomisierung einen PSA-Wert unter 2 ng/ml aufwiesen, verbrachten 82% der Zeit ohne Therapie. Von den übrigen IAB-Patienten blieb die Hälfte über 52 Wochen ohne Therapie (89). Dies hat entscheidenden Einfluss auf Lebensqualität und Sexualität der betroffenen Patienten. Von 87 Patienten unter IAB zeigten in einer Phase-II-Studie bei einer mittleren Behandlungsdauer von 65 Monaten 26% einen Progress (ca. 32 Monate nach Therapiebeginn) in das hormonrefraktäre Stadium (90).

In der RELAPSE- Studie wird die IAB mit der kontinuierlichen Androgendeprivation bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie verglichen. Hier zeigten sich in der Zwischenauswertung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Die Rezidivrate der IAB lag bei 8,3%, die bei der kontinuierlichen Androgendeprivation bei 6,4% (82).

Auf dem ASCO-Kongress 2007 wurde eine randomisierte Studie mit 355 Patienten vorgestellt, in der Goserelin und Bicalutamid in einem IAB-Arm mit einer kontinuierlichen Behandlung beim verglichen wurden. Eingeschlossen waren Patienten mit histologisch gesichertem PCA in den klinischen Stadien T1-4, N1-1, M0 (D1) oder T1-4, N0-3; M1(D2). Als primärer Endpunkt war die TTP (klinisch und/oder biochemisch) gewählt worden. Unter der IAB blieben 88% der Patienten in der Hälfte der Studienzeit ohne Therapie. Die behandlungsfreie Zeit lag insgesamt bei mehr als 40% und trug zur Lebensqualität der Patienten bei. Die mittlere TTP betrug für die IAB 16,6 und für die MAB (kontinuierliche Gabe von Zoladex® und Casodex®) 11,5 Monate (91).

3. Aufgabenstellung und Zielsetzung der Untersuchungen

Es sollte geprüft werden, ob die Hormone in den einzelnen Stadien des PCA tatsächlich nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Forschung z.B. nach den Leitlinien der EAU (Tab. 9) von Urologen eingesetzt werden (92) und ob sich die medikamentöse Behandlung an der Arzneimittelzulassung orientiert. Bicalutamid war in der 150 mg Dosierung in Deutschland von November 2002 bis November 2003 zugelassen und bis Juli 2004 verfügbar.

Casodex 50 mg ist gemäß Roter Liste 2007 für die Anwendung beim fortgeschrittenen PCA zugelassen. In Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau soll eine MAB erreicht werden (93): "Casodex 50 mg ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem PCA, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade (MAB) erreicht werden soll."

Für Patienten mit einem PCA existieren bislang nur wenige Daten, um die Versorgungssituation bewerten zu können. Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Untersuchung, das Versorgungsverhalten niedergelassener Kollegen bei der Therapie zu erfassen und zu bewerten. Zwei unterschiedliche medikamentöse Behandlungsoptionen – die testikuläre Hormonablation und der Einsatz von Anti-Androgenen – sollten bewertet werden. Insbesondere die Auswirkungen der Zulassung von Bicalutamid auf das Ordnungsverhalten standen im Mittelpunkt, da es die neueste Substanz in der Entwicklungsreihe dieser Wirkstoffgruppe ist. Hierbei wurde insbesondere berücksichtigt, dass zum Bicalutamid in den letzten Jahren aus einer großen internationalen Studie (EPC) neue Erkenntnisse publiziert wurden (94 95). Es wurde angenommen, dass Bicalutamid 150 auf Grund entsprechender Publikationen zum EPC-Programm in Deutschland in den folgenden Indikationen im Rahmen eines Off-Label-Use eingesetzt wurde:

- adjuvant nach definitiver Behandlung eines lokal begrenzten PCA mit erhöhtem Rezidivrisiko (40, 94, 95, 96,97)
- zur Monotherapie des metastasierten PCA in ausgewählten Fällen (51)
- in der Monotherapie beim lokal fortgeschrittenen PCA, wenn auf eine kurative Therapie verzichtet wurde und eine GNRH- Behandlung nicht erwünscht war (52,98)
- in der Monotherapie bei Rezidiv eines lokal begrenzten PCA wenn eine GNRH- Behandlung nicht in Frage kam (99).

Diese Untersuchung sollte klären, unter welchen Indikationen Bicalutamid 50 mg bzw. 150 mg verabreicht werden. Folgende Fragen galt es zu beantworten:

- In welchen Dosierungen bei welcher Indikation welche Formen des Off-Label-Use genutzt wurden?
- Welchen Anteil hat der Off-Label-Use im Vergleich zur zugelassenen Indikation?
- In wie weit unterscheidet sich das Verordnungsverhalten in den ausgewählten Praxen?
- Wirken sich die Versicherung bzw. das Erstattungsverhalten der Krankenkassen (PKV, GKV) auf die Verordnung aus?
- Orientieren sich die Verordnungen an der nachgewiesenen Evidenz?

Es handelt sich hier um eine retrospektive, kasuistische Auswertung. Die Dokumentationsbögen enthielten Angaben über die behandelten Patienten (Patientenprofil), die Dauer der Behandlung, die Nebenwirkungen und den PSA-Verlauf, auf dessen Grundlage progressionsfreies Intervall und Remissionsdauer beurteilt wurden.

4. Patienten und Methoden

Von 198 Patienten wurden die Behandlungsverläufe aus neun fachurologischen Praxen (Tab. 10) dokumentiert. Diese Patienten hatten im Verlauf der Hormonbehandlung Bicalutamid erhalten. Um das Behandlungsergebnis abschätzen zu können, sollte die Therapie mindestens sechs Monate vor Dokumentation begonnen worden sein. Die Fallzahlen lagen pro Praxis zwischen $n = 9$ und $n = 42$ (Tab. 10).

Es handelte sich um zwei Landpraxen (Kleinstädte < 20.000 Einwohner), 3 Praxen aus mittelgroßen Städten ($20.000 - 400.000$ Einwohner) und 4 Großstadtpraxen (über 400.000 Einwohner), wobei die neuen Bundesländer einschließlich Berlin sowie Nordrhein-Westfalen (Raum Düsseldorf) und Süddeutschland (Raum Nürnberg / Fürth) berücksichtigt wurden.

4.1 Stadieneinteilung der behandelten Tumoren

Vorraussetzung für die Aufnahme in die Untersuchung war eine klinische Stadieneinteilung mit Angabe der T-Kategorie und der M-Kategorie. Da während des Erhebungszeitraums mehrere Änderungen der TNM-Klassifikation erfolgt waren und nur die jeweils aktuelle Klassifikation berücksichtigt werden konnte (100), wurden folgende Tumorstadien gruppiert:

- lokal begrenztes PCA (entsprechend T1-2 Nx-0 M0)
- lokal fortgeschrittenes PCA (entsprechend T3 Nx-0 M0)
- infiltrierendes oder metastasiertes PCA (entsprechend T4 und/oder N+ und/oder M1)

Bei operierten Patienten stand die histopathologische Beurteilung zur Verfügung, so dass die pT-Kategorie ergänzt werden konnte. Grundlage für eine Beurteilung war die Stadieneinteilung mit dem höchsten Sicherheitsgrad ($p > c$). Da Untersuchungen zur Festlegung der M-Kategorie aus der Krankenakte nicht ersichtlich waren (Mx), wurde bei PSA-Werten von über 100 ng/ml von einem lokal fortgeschrittenen und/oder metastasiertem Tumor ausgegangen (T4 und/oder N+ und/oder M1). Die verschiedenen Tumorstadien sind in Tab. 11 aufgeführt.

4.2 Indikationen und Modifikationen der Antiandrogen- basierten Hormontherapie

Entsprechend den Indikationen wurden die beim PCA üblichen Formen der Antiandrogenbehandlung ausgewertet:

- Flare-up im Rahmen einer LHRH-Analoga-Behandlung
- Monotherapie mit Anti-Androgen (Bicalutamid 50/150)
- Kombination mit der chemischen (oder chirurgischen) Kastration in Form einer intermittierenden Androgen-Blockade (IAB) oder als maximale Androgenblockade (MAB). Letztere wird auch als komplette oder kombinierte Androgenblockade bezeichnet.
- Darüber hinaus wurde untersucht, ob Anti-Androgene bevorzugt als primäre Maßnahme oder verzögert als sekundäre oder als möglicher weiterer Ansatz einer Hormonbehandlung verabreicht worden waren. Die Indikationen erstreckten sich auf die neoadjuvante und/oder adjuvante Indikation vor einer Behandlung mit kurativer Intention oder bei Relapse nach vermeintlicher kurativer Therapie. Auf der Grundlage der Ausgangsdiagnose wurden die Indikationen zugeordnet.

4.3 Bewertung der Therapie (Evaluierung)

Eine Bewertung des Krankheitsverlaufs war ausschließlich auf der Grundlage der dokumentierten PSA-Werte möglich. Eine solche Bewertung hat sich auch allgemein durchgesetzt, wobei insbesondere PSA-Anstieg und PSA-Verdopplungszeit als Surrogatendpunkte akzeptiert sind. Das Ergebnis dieser PSA-Bestimmungen wurde zur Klärung der Frage herangezogen, ob der Tumor auf die Therapie angesprochen hatte oder nicht. Als weiterer Parameter wurde die Zeit bis zur Progression untersucht. Da PSA nicht in definierten, regelmäßigen Abständen bestimmt worden war, wurde für das Urteil „Remission“ der jeweils niedrigste PSA-Wert angenommen und akzeptiert. Die Remissionsraten wurden ausschließlich auf der Grundlage des PSA-Verlaufes in Anlehnung der Kriterien der WHO bewertet (101, 102).

Komplette Remission (CR) – Absinken des PSA-Wertes in einen Bereich, unterhalb dessen kein Hinweis auf das Fortbestehen der Erkrankung vorliegt. Der entsprechende PSA-Wert variiert jedoch für verschiedene Ausgangssituationen (vgl. Tab. 11):

- nach radikaler Prostatektomie +/- adjuvanter externer Strahlentherapie +/- neoadjuvanter / adjuvanter Hormontherapie wird ein PSA-Wert unter 0,4 ng/ml als CR bewertet (103).
- nach kurativer Strahlentherapie +/- neoadjuvanter / adjuvanter Hormontherapie wird ein PSA-Wert unter 0,1 ng/ml als CR bewertet (104).

Bei primär palliativem Therapieansatz gilt ein Rückgang des PSA-Wertes in den Normbereich < 4,0 ng/ml als CR (105). Wurde diese Maßnahme bei PSA-Werten unter 4,0 ng/ml eingeleitet, wird der Begriff der CR nicht verwendet.

Partielle Remission (PR)

> 50%iger Abfall von PSA im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapie

Stabiler Krankheitsverlauf (SD)

PSA-Verlauf, auf den die genannten Kriterien einer CR, PR oder einer Progression zutreffen

Progression der Erkrankung (PD)

Mind. 50%iger Anstieg des PSA-Wertes im Vergleich zum Ausgangsbefund vor Therapie. Bei einem PSA-Wert von < 0,1 ng/ml wird 0,1 ng/ml zugrunde gelegt, so dass dann von einer Progression gesprochen wird, wenn das PSA auf mehr als 0,2 ng/ml angestiegen war. Modifikationen wurden dann erforderlich, wenn nach radikaler Prostatektomie der PSA-Wert von 0,4 ng/ml überschritten war und weiter anstieg (PD). Nach kurativer Strahlentherapie wurde ein dreimaliger konsekutiver Anstieg von PSA nach Erreichen des Nadirs entsprechend den ASTRO-Kriterien als PD bewertet (106).

Zeit bis zu Progression (TTP) – Zeitraum von der Strahlentherapie bzw. Operation bzw. der ersten Medikation bis zum ersten Nachweis eines PSA-Anstiegs.

Remissionsdauer – Zeitraum vom ersten PSA-Abfall bis zum erneuten PSA-Anstieg bzw. Auftreten klinischer Progressionszeichen.

4.4 Bewertung des Ordnungsverhaltens

Hierbei wurde geprüft, welche Verordnungen sich mit der Zulassung von Bicalutamid 50/150 mg decken. Dabei wurde jede Verordnung im Hinblick auf ihre Vereinbarkeit mit dem Zulassungstext verglichen. Berücksichtigt wurde der Zulassungszeitraum (01.11.2002 bis 29.10.2003) für Bicalutamid 150 mg.

Die zur Bewertung erhobenen Daten stammen allerdings aus einem Zeitraum vor der Veröffentlichung der EAU-Leitlinien 2005 (Abb. 17).

5. Ergebnis

5.1. Patienten

Von den insgesamt 200 registrierten Patienten waren 198 auswertbar, in zwei Fällen ließ sich kein Tumorstadium ermitteln. Das mittlere Alter variierte zwischen 67,6 und 80,8 Jahren (Tab. 10)¹. Die Angabe des Stadiums bezieht sich auf das lokal begrenzte, das lokal fortgeschrittene und das metastasierte Karzinom (Tab. 11). Bei den Angaben zum Malignitätsgrad fehlte für einen Teil der Patienten der Gleason-Score, so dass sich die Ergebnisse auf das WHO-Grading G1-G4 stützen. Im Grading dominierten G2-Tumoren mit einer Häufigkeit von $n = 94$ (Tab. 12). Erfasst wurde auch der Versicherungsstatus der Patienten in den verschiedenen Praxen (Tab. 13). Der Anteil der privat Versicherten lag zwischen 0 und 60 %. Dabei fiel auf, dass von drei Praxen keine Privatpatienten eingebracht wurden. Diese Praxen waren jedoch nur mit kleinen Fallzahlen zwischen $n = 9$ und $n = 12$ an der Untersuchung beteiligt.

5.2 Hormontherapie

Die Maßnahmen des männlichen Hormontzugs betrafen vor allem die chemische und chirurgische Kastration und deren Kombination mit steroidale und nicht steroidalen Antiandrogenen, mit Östrogenen und mit einer Hormon-Chemotherapie (Estramustinphosphat). Insgesamt wurden 371 hormonelle Maßnahmen erfasst. Dies entspricht im Mittel 1,9 therapeutischen Ansätzen je Patient (Range 1-8). Unterschiedlich sind Zeitpunkt und Dauer der Behandlung, die ergänzenden weiteren Maßnahmen (z. B. Chemotherapie) und die persönlichen Präferenzen. Mit 174 Einsätzen wurde Bicalutamid 50 mg deutlich häufiger verabreicht als die 150 mg-Dosis ($n = 47$). In der letztgenannten Zahl sind auch die Gaben von 100 mg eingeschlossen, die nach einem ersten Behandlungsversuch mit Bicalutamid 150 mg wegen aufgetretener Nebenwirkungen von einem Kollegen verabreicht wurden. Weiterhin wurden in 54 Fällen Bicalutamid 50 mg und in zwei weiteren Fällen 150 mg verabreicht, um ein Flare-Up zu vermeiden.

¹ Die teilnehmende Privatpraxis mit einem Anteil von 100% privat versicherter Patienten ist in Tab. 10 (Verteilung der Patienten auf die beteiligten Praxen (in der Praxis ESW wurden ausschließlich Privatpatienten behandelt, insgesamt $n = 198$)) an erster Stelle ausgewiesen

5.3. Verordnungen von Bicalutamid 50/150 mg

Das Verordnungsverhalten war in den verschiedenen Praxen deutlich unterschiedlich. Bicalutamid 50 mg wurde viel häufiger eingesetzt als die 150 mg Dosierung. In drei Praxen (RS, WS, RH) wurde ausschließlich Bicalutamid 50 mg verordnet (Abb. 11). Um Fehlinterpretationen vorzubeugen, wurde die Zahl der Verordnungen auf die Anzahl der eingebrachten Patienten berechnet (Abb. 12). Dabei fand sich in vier (ESW, SE, JG, DS) der sechs Praxen ein Bicalutamid 150-Einsatz bei 20-40 % aller Patienten. Für die Praxis UL muss ein Selektionsbias angenommen werden (Abb. 12), weil der Verordnungsanteil bei den Patienten über 80 % betrug und diese Dosierung hier - im Gegensatz zu den anderen Praxen - häufiger als die niedrige eingesetzt wurde.

5.3.1 Monotherapie mit Bicalutamid

5.3.1.1 Flare-up Prävention

In 52 Fällen wurde Bicalutamid im Rahmen der Prävention eines Flare-up-Phänomens verordnet; zwei Patienten erhielten Bicalutamid 150 mg. 26 Patienten (48 %) hatten einen lokal begrenzten und 25 % einen metastasierten Tumor (Abb. 13). Bei der Bewertung dieser Zahlen ist zu berücksichtigen, dass lokal begrenzte Tumoren mit 56% dominieren (Tab. 11). Deshalb wurde die prozentuale Verteilung der Tumorstadien der relativen Verteilung der Bicalutamid-Anwendung gegenübergestellt (Abb. 14). Dabei zeigt sich, dass die Flare-up Prophylaxe bevorzugt bei metastasierten Tumoren eingesetzt wurde, allerdings nur bei einem Teil der ossär metastasierten Karzinome. 75% aller Indikationen wurden bei nicht metastasierten Tumoren gestellt (Abb. 14).

5.3.1.2 Monotherapie mit Bicalutamid 50 mg

Bei 56 Patienten (28%) wurde Bicalutamid 50 mg als einziges Hormonpräparat zur Behandlung des PCA eingesetzt. Die Indikationen sind in Tab. 14 zusammengestellt. Sie betrafen vor allem Karzinome mit geringer Tumorlast, Relapse nach kurativer Behandlung sowie die adjuvante und neoadjuvante Gabe, seltener lokal fortgeschrittene oder metastasierte Tumoren. Überproportional häufig war der Einsatz im Relapse nach vorangegangener kurativer Behandlung. Die adjuvanten Gaben betrafen die Brachytherapie, die radikale Prostatektomie und die externe Strahlenbehandlung, die neoadjuvanten Indikationen die vorstehenden kurativen Behandlungsansätze.

5.3.1.3 Monotherapie mit Bicalutamid 150 mg

27 Patienten (12%) wurden nur mit Bicalutamid 150 mg behandelt. Die Indikationen sind in Tab. 15 zusammengefasst. Offensichtlich wird dieses Vorgehen adjuvant oder neoadjuvant bei einer kurativen Behandlung gewählt, aber auch beim einem Drittel der Patienten mit einem Relaps. Knapp ein Viertel aller Einsätze betraf lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumoren. Abb. 15 zeigt die prozentuale Verteilung in den verschiedenen Krankheitsstadien. Eine Bicalutamid 150 mg-Monotherapie wurde relativ häufig nach Versagen einer Behandlung mit kurativer Intention verabreicht. Der adjuvante Einsatz betraf vier Patienten nach radikaler Prostatektomie und zwei nach externer Strahlentherapie. Die neoadjuvante Indikation wurde vor drei radikalen Prostatektomien und vor einer Brachytherapie gestellt.

5.3.1.4 Monotherapie mit Bicalutamid im Verlauf der Hormonbehandlung

Es stellt sich die Frage, zu welcher Zeit im Verlauf einer Hormontherapie mit Bicalutamid behandelt wird. Handelt es sich bei der Monotherapie um eine primäre, sekundäre oder tertiäre (in Kombination mit anderen Hormonen) Therapiestrategie? Aus Tab. 16 geht hervor, dass Bicalutamid - unabhängig von der Dosierung (50 mg bzw. 150mg) - als primäres Therapeutikum bei 70 % bzw. 60 % der Fälle eingesetzt wurde.

5.3.2 Maximale Androgenblockade mit Bicalutamid

In fast 50 % einer Behandlung mit Antiandrogen wurde Bicalutamid 50 mg im Rahmen der MAB verabreicht (n = 106). In unserer Erhebung ist das der häufigste Einsatz dieses Antiandrogens. Die Indikationen sind in Tab. 17 zusammengefasst. Etwa ein Viertel der Fälle betrifft den Bereich neoadjuvant, adjuvant und Relapse nach kurativer Behandlung. Ein weiterer Schwerpunkt sind lokal fortgeschrittene und metastasierte Tumoren (39 %). Um die Indikation in ein Verhältnis zur Verteilung der Tumorstadien setzen zu können, wurden die relative Verteilung der Tumorstadien und die prozentuale Bicalutamid 50 mg-Gabe der MAB gegenübergestellt (Abb. 16). Als häufigste Indikation einer MAB findet sich das metastasierte PCA. Eine adjuvante MAB wurde sechsmal nach einer Strahlentherapie und viermal nach einer RPE verabreicht. Neoadjuvant wurde viermal vor einer externen Strahlentherapie, in drei Fällen vor RPE und in einem Fall vor einer Brachytherapie behandelt.

Es wurden 18 Fälle (8 % aller Antiandrogenmaßnahmen) mit einer Kombination von Bicalutamid 150 und einem LHRH-Analagon im Rahmen einer MAB registriert. Die Indikationen sind

in Tab. 18 zusammengefasst. Es ergibt sich hier ein Schwerpunkt in der Behandlung des metastasierten PCA (42 %), wobei in den meisten Fällen eine kastrationsbasierte Hormontherapie oder eine bereits bestehende MAB durch Bicalutamid 150 mg bei beginnender Hormonresistenz erweitert wurde. In einem Fall wurde die neoadjuvante MAB mit Bicalutamid 150 mg vor einer Strahlentherapie eingeleitet.

Es galt zu prüfen, ob Bicalutamid 50 mg oder 150 mg in der MAB bevorzugt primär, sekundär oder tertiär (in Kombination mit anderen Maßnahmen einer Hormontherapie) verordnet wurde. Die Ergebnisse sind in der Tab. 19 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass eine MAB mit Bicalutamid 50 mg bevorzugt primär eingesetzt wurde ($n = 55$), während die MAB mit Bicalutamid 150 mg überwiegend als sekundäre Maßnahme gewählt wurde ($n = 10$). Allerdings war dieser Unterschied aufgrund der wenigen Patienten, die mit Bicalutamid 150 mg behandelt wurden, nicht signifikant (Chi-square = 5,31; $p > 0,1$). Der gleichen Frage wurde im Bezug auf das Tumorstadium nachgegangen. Die Resultate finden sich in Tab. 20. Der lokal begrenzte Tumor war die häufigste Indikation für eine primäre (oder sekundäre) MAB. Dieses Ergebnis überrascht, weil eine primäre MAB beim metastasierten PCA bevorzugt wird. Ebenso überrascht der hohe Anteil von 29 % einer primären MAB in der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Indikation.

5.3.3 Intermittierende Androgenblockade

Von den zehn Patienten mit einer IAB hatten acht ein lokal begrenztes PCA; zwei weitere Patienten waren an einem lokal fortgeschrittenen Tumor erkrankt. Von ihnen erhielten vier eine intermittierende Monotherapie mit 50 mg Bicalutamid. Die 150 mg-Formulierung war im Rahmen der IAB nicht verabreicht worden.

5.4 Dauer der Behandlung

Von den 166 Patienten, die Bicalutamid 50 mg erhalten hatten, waren zum Abschluss der Erhebung noch 38 (unter ihnen befand sich ein Patient, der 75 mg noch bei Abschluss der Studie erhielt) in Behandlung. Die mittlere Behandlungsdauer hatte für die übrigen 128 Patienten 12,8 Monate betragen. In 63 Fällen war die MAB primär eingesetzt worden. 47 Patienten waren mit Bicalutamid 150 mg behandelt worden. Eingeschlossen sind 3 Patienten mit 100 mg. Bei Abschluss der Erhebung waren aus dieser Gruppe noch 18 in Behandlung. Die mittlere Behandlungsdauer der 28 nachverfolgbaren Patienten betrug 11,3 Monate.

5.5 Abbruch der Therapie

Bei 190 von 198 Bicalutamid-Patienten wurde die Behandlung abgebrochen oder unterbrochen. In 2 Fällen (1 %) war keine Ursache für den Therapieabbruch erkennbar. Bei 19 Patienten (10 %) blieb unklar, wie lange die Behandlung noch weitergeführt wurde. In 85 Fällen (45 %) wurde die Therapie „wie geplant“ abgeschlossen, weil eine neoadjuvante/adjuvante Indikation bestanden hatte oder im Rahmen einer IAB diese Unterbrechung vorgesehen war oder das Ende der Flare- up-Prophylaxe erreicht war. Wegen Nebenwirkungen mußte die Behandlung bei 17 Patienten (7,7 %) unter Bicalutamid 50 mg und bei 5 Patienten (10,4 %) unter Bicalutamid 100/150 mg beendet werden. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Insgesamt hatten 22 Patienten (8,1%) die Bicalutamidbehandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Bei 41 Patienten (21,6 %) war die Therapie beendet worden, weil der Tumor ungenügend angesprochen hatte bzw. eine Tumorprogression (hierzu gehört auch der durch Tumor bedingte Tod) eingetreten war. In 6 Fällen (2,2 %) war es der Patientenwunsch, der zum Abbruch der Therapie geführt hatte, und in 3 Fällen war es das gute Behandlungsergebnis, das die Patienten die Therapie abbrechen ließ. Kosten und Rücknahme von Bicalutamid aus dem Markt wurden in jeweils 1 Fall als Grund für das Therapieende angegeben.

5.6 Besonderheiten im Verordnungsverhalten

Bei der Erhebung fiel eine Reihe von Verordnungen auf, deren Indikation weder durch die Zulassung noch durch die Evidenz gegeben waren. Soweit es sich um ein systematisches Vorgehen

in mehreren Praxen handelte, sind diese Einsätze oben ausgeführt. Andere auffällige Besonderheiten sind nachfolgend zusammengestellt: Ein abweichendes Ordnungsverhalten war auf alle Praxen verteilt. Die Monotherapie mit 100 mg Bicalutamid u. a. beim lokal begrenzten Prostatakarzinom war Besonderheit einer Praxis. Dabei wurde die Ansicht vertreten, dass die Nebenwirkungen von Bicalutamid 150 mg gegenüber einer Therapie mit 100 mg zu hoch seien. Die Kombination von Orchiektomie, LHRH und 100 mg Bicalutamid im Falle eines hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms war einmalig; von dem Kollegen wurde die partielle Remission als gutes Therapieergebnis bewertet. Ein weiteres außergewöhnliches Konzept war die primäre IAB mit Bicalutamid 50 mg als Monotherapeutikum (in einem monatlichen, nicht PSA-gesteuerten Zyklus) bei einem Patienten mit einem lokal begrenzten Karzinom (T1c, Gleason Score 2). Der PSA-Abfall von 9,7 ng/ml auf einen Nadir von 0,2 ng/ml war als komplette Remission bewertet worden. In einem ähnlichen Fall war im ersten Zyklus eine komplette Remission erzielt worden. In Einzelfällen war die MAB mit Bicalutamid 150 mg im Relapse nach MAB mit 50 mg Bicalutamid durchgeführt worden.

5.7 Zeitliche Verläufe der Bicalutamid-Verordnungen

Die Patienten waren überwiegend in den Jahren 2000-2004 behandelt worden. Über diesen Zeitraum wurden 523 „Ereignisse“ des Einsatzes registriert, wobei die IAB als ein Konzept bewertet wurde. Unterschiede zu den o. g. Zahlen, die jeweils ein gesamtes Therapiekonzept berücksichtigen, ergeben sich durch die Listung der Zahlen für die jeweils im betreffenden Jahr behandelten Patienten. Mit der Auswertung sollte der Einfluss der Rücknahme von Bicalutamid 150 mg auf die Verordnung geprüft werden. Etwa 80% der Einsätze betreffen Bicalutamid 50 mg, die übrigen sind der 100 mg bzw. 150 mg-Dosis zuzuordnen. In den zur Verfügung stehenden Unterlagen finden sich ab 1996 Angaben zur Behandlung mit Bicalutamid 50 mg; ab 1997 sind erste Behandlungen mit 100 mg Bicalutamid dokumentiert. Die Verabreichung von 150 mg Bicalutamid wurde erstmals im Jahr 2000 erfasst. Sie nahm bis 2004 zu (Abb. 17). Die Abnahme im Jahr 2005 ist darauf zurückzuführen, dass nur im ersten Halbjahr Patienten eingeschlossen worden waren. Interessant ist die Betrachtung des Verhältnisses der 50 mg- zur 150 mg-Verordnung (Abb. 18). Ab 2001 fällt eine relativ große Zunahme der 150 mg Dosierung auf. Die Schwankungen in den Jahren sind darauf zurückzuführen, dass vor 2001 lediglich 7 Patienten registriert werden konnten. In einer Gesamtbetrachtung für die Jahre 1996-2000 findet sich ein Verhältnis

von 14 zu 1 zugunsten der niedrigen Dosierung. Das änderte sich in den Jahren 2001 und 2002 auf 7 zu 1 und ist seither konstant zwischen 2 - 3 zu 1.

5.8 Verordnung von Bicalutamid 50/150 mg in Abhängigkeit vom Versicherungsstatus

Wegen der hohen Kosten einer Behandlung mit Bicalutamid ist es möglich, dass der Versicherungsstatus das Ordnungsverhalten beeinflusst hat. Insgesamt waren 70 der 221 auswertbaren Patienten privat versichert (31,7 %). Dieser hohe Anteil war durch Teilnahme einer reinen Privatpraxis bedingt, die 37 Patienten eingebracht hatte. Die Profile zum Ordnungsverhalten zwischen GKV- und PKV-Patienten unterschieden sich erwartungsgemäß deutlich (Abb. 19). Bleiben die Patienten dieser Privatpraxis unberücksichtigt, beträgt der Anteil privat Versicherter 21,9 %. In 3 Praxen wurde Bicalutamid 150 mg überhaupt nicht eingesetzt; 2 dieser 3 Praxen hatten keinen Privatpatienten eingebracht. Um den durch diese unterschiedlichen Zahlen rekrutierter Patienten zustande gekommenen Einfluss zu bereinigen, wurde das relative Verhältnis zwischen der Gabe von Bicalutamid 50 mg und 150 mg für die verschiedenen Praxistypen berechnet. Dabei zeigte sich, dass Privatpatienten eine etwa 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit hatten, mit Bicalutamid 150 mg behandelt zu werden (Abb. 21). Die statistische Auswertung ergab für den Vergleich zwischen gesetzlich Krankenversicherten und privat Versicherten sogar dann einen hochsignifikanten Unterschied, wenn die teilnehmende Privatpraxis unberücksichtigt blieb ($p \leq 0,025$). Demgegenüber blieb der Vergleich zwischen privat Versicherten in gemischten Praxen und der reinen Privatpraxis ohne signifikanten Unterschied.

6. Diskussion

6.1 Versorgungsrelevanz von Studien

Die Ressourcen im Gesundheitswesen sind bekanntlich begrenzt. Aus diesem Grund wird die Effizienz medizinischer Maßnahmen zunehmend von Gesundheitsökonomern und Politikern hinterfragt. Deshalb fordern die Kostenträger zu Recht wissenschaftliche Therapiekonzepte ein. Sie konfrontieren die Leistungserbringer mit guten Kenntnissen aus dem Versorgungsalltag und verlangen ausreichende Begründungen für deren Therapieentscheidungen. Die hierfür erforderlichen Daten können in Deutschland häufig nicht vorgelegt werden. Klassische prospektive randomisierte klinische Studien (PRCT), die im Arzneimittelbereich für den unbedenklichen medizinischen Einsatz eines Medikaments Voraussetzung sind und die medizinische Sicherheit gewährleisten, liefern nur begrenzte Informationen (107). Trotzdem müssen sie herangezogen werden, wenn der GBA entsprechend dem Sozialgesetzbuch Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit prüft und eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung empfiehlt, obwohl die Versorgungsrealität wegen der hohen Selektion durch solche Studien nicht abgebildet werden, woraus sich z. B. Probleme bei der Umsetzung in Leitlinien ergeben können. Durch eine verstärkte Versorgungsforschung sollen zukünftig der tatsächliche Versorgungsaufwand in Krankenhäusern und Arztpraxen besser erfasst und dieses Defizit behoben werden. Das GKV-Wettbewerbstärkungsgesetz sieht deshalb vor, nach der Zulassung innerhalb einer bestimmten Zeit unter den Bedingungen der Versorgungsforschung Daten zu erheben, die Grundlage für eine Kosten - Nutzenbewertung durch den GBA sein können. Basis einer solchen Entscheidung durch den GBA ist eine Auftragsvergabe an das IQWiG. Dabei gilt es auch, „die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Gemeinschaft der Versicherten“ festzustellen. Eine solche Bewertung hat nicht auf den individuellen Nutzen abzustellen, sondern auf die Belastbarkeit der Solidargemeinschaft der Versicherten. Grundlagen einer Nutzenbewertung können u. a. Lebensqualität, Verlängerung des Überlebens und Akzeptanz der Therapie durch den Betroffenen sein. Neben dieser Wirksamkeit kann auch der Ressourcenverbrauch erfasst werden. Solche Studien werden als „pragmatic trials“ (PmT) bezeichnet. Die unterschiedlichen Grundcharakteristika zwischen zulassungs- und versorgungsrelevanten Studien sind in Tab. 21 zusammengestellt. In der ersten Phase der breitflächigen Anwendung ließen sich Versorgungsmängel erkennen und gesundheitspolitische Entscheidungen sowie Fragen der Kostenübernahme auf gesicherter Datenbasis treffen. Insbesondere der klinische Nutzen könnte in der Versorgungsrea-

lität abgebildet, analysiert und begründet werden. Die klinische Relevanz ließe sich gegenüber der statistischen Signifikanz abgrenzen. Die methodischen Ansätze sind beschrieben (108, 109) worden, sie werden bekanntlich vom IQWiG angewandt. In dessen Methodenpapier V2.0 werden als Zielgrößen genannt: typische Fallschwere, derzeitig angewandter Versorgungsstandard, Versorgungsrealität, Routinebedingungen, sowie eine große Bandbreite von Endpunkten (s. o.). Um die Wirtschaftlichkeit und Wirksamkeit - also die Effizienz - therapeutischer Maßnahmen beurteilen zu können, darf aber die ärztliche Entscheidung durch Vorgaben nicht beeinflusst werden. Verblindung und die klassische Randomisierung sind daher im Design von Versorgungsstudien nicht vorgesehen. Konzeption und Fallzahl könnten eine repräsentative Datenbasis auf der Grundlage von regionalen oder bundesweiten Kohortenstudien oder Registererhebungen schaffen. Die Zielkriterien solcher Erhebungen betreffen vor allem den klinischen Nutzen. Einzelheiten wurden oben genannt. Eine ausreichende Fallzahl und ein systematischer Erhebungsmodus schaffen die „Beweislast“ der Ergebnisse und bilden die Grundlage für die Entscheidungen.

6.2 Versorgungsrealität bei der Hormontherapie des PCA

Diese Ziele konnten und sollten mit der vorliegenden Studie nicht erreicht werden. Stattdessen galt es, die Versorgungsrealität für eine Situation zu beschreiben, die für Patienten wie Urologen gleichermaßen schwierig und für den Produkthersteller unverständlich sein musste. Ausgelöst wurde sie durch das BfArM in Bonn, das sich zunächst für eine Zulassung von Bicalutamid 150 mg ausgesprochen und diese zwei Jahre später wieder zurückgenommen hatte. Im „sonstigen“ Europa besteht nach wie vor eine Zulassung dieses Medikaments für die Behandlung des *fortgeschrittenen PCA*.

Die erhobenen Daten sollen einen Überblick über den Einsatz von Antiandrogenen in der Behandlung des Prostatakarzinoms im Praxisalltag der Urologen geben. Es war davon auszugehen, dass die Umstände der Zulassung und das Marketing das Ordnungsverhalten erheblich beeinflussten. Die hier vorgelegte Studie „Retrospektive Erhebungen zur Bicalutamid - Therapie in den verschiedenen Stadien des Prostata-Karzinoms“ ist der Versuch einer Analyse des Versorgungsalltags. Dazu wurden die Daten aus 200 willkürlich ausgewählten Krankengeschichten aufgearbeitet. Naturgemäß leidet eine solche retrospektive Analyse unter einer Reihe von Einschränkungen. Ein Selektionsbias ergibt sich vermutlich bereits bei der Auswahl der teilnehmenden Ärzte. Darüber hinaus erfüllt eine in der täglichen Routine erstellte Dokumentation naturgemäß nicht die Anforderungen, wie sie z.B. im Rahmen prospektiver Studien gefordert werden.

Schließlich sind weitere Einflüsse im Sinne einer Selektion (die Suche nach „geeigneten“ Patienten) nicht auszuschließen. Dennoch stellt der hier gewählte Ansatz eine Möglichkeit dar, sich zeitnah über die Gepflogenheiten der Verordnung eines modernen Hormonpräparats zur Behandlung der unterschiedlichen Stadien des PCA in urologischen Facharztpraxen zu informieren. Damit wurde der Versuch unternommen, einen Überblick über den Einsatz von Antiandrogenen in der Behandlung von Patienten mit einem PCA zu erhalten. Der Selektion der teilnehmenden Praxen kam dabei eine wichtige Rolle zu. Es ist zu vermuten, dass hier Patienten qualitativ besser versorgt wurden als in Praxen, die sich einer solchen „Überprüfung“ ihrer Krankenblätter verschließen. Von den angesprochenen Praxen gab es nur zwei, die eine Teilnahme an dem Projekt ablehnten, weil sie grundsätzlich Bicalutamid 150 mg nicht verordnet hatten. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass Praxen aus ländlichen Gegenden und Großstädten ebenso vertreten waren, wie Praxen aus verschiedenen Regionen Deutschlands. Doppel- und Mehrfachpraxen wurden dabei in gleichem Maße berücksichtigt wie Einzelpraxen.

Die untersuchte Studienpopulation erscheint in Hinblick auf ihr Alter repräsentativ. Auffallend ist der hohe Anteil von Patienten mit lokal begrenzten Tumoren, der in der vorliegenden Untersuchung 55 % umfasst. Vielleicht hat man sich hier in Anlehnung an die Risikostratifizierung nach D'AMICO von unterschiedlichen Risikogruppen beeinflussen lassen und ist von einer kurativen Behandlungsmöglichkeit, wie sie für „low-risk“ und „intermediate-risk“ Patienten bei RPE und Strahlentherapie besteht, ausgegangen, denn normalerweise werden Patienten mit einem solchen Tumor einer kurativen Therapie zugeführt, indem sie operiert oder bestrahlt werden. In seltenen Fällen wird ihnen zu einer Überwachungsstrategie geraten (Tab. 22). Ohnehin kommt es aber durch den zunehmenden Einsatz der PSA - Diagnostik in der Früherkennung zu einem sog. Stadienshift, d. h. fortgeschrittene Stadien, insbesondere metastasierte werden seltener (110). Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass es zu einem Selektionsbias gekommen ist, da moderne Praxen häufiger PSA-Früherkennung betreiben. Es gab aber drei Praxen, in denen ausschließlich Bicalutamid 50 mg eingesetzt wurde.

6.3 Einfluss von Studien auf das Verordnungsverhalten

Es wurde das Verordnungsverhalten auf Grundlage der jeweils gültigen Zulassung beurteilt. Alle Verordnungen, bei denen Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LH-RH verabreicht wurden, waren somit als korrekt zu bewerten. Das betraf alle Fälle einer MAB, von denen 106 unter Angabe des Krankheitsstadiums und der Indikation in Tab. 17, 111 unter Berücksichtigung des Verlaufs in Tab. 19 und 110 bei Nennung des Zeitpunktes (primär, sekundär oder tertiär) in Tab. 20 zusammengestellt sind. In diesen Fällen handelt es sich um eine Kombinationstherapie, beste-

hend aus einer chemischen Kastration, die ergänzt wurde durch ein angemessen dosiertes Antiandrogen.

Standard ist der Einsatz von Bicalutamid 50 mg zur Prävention des Flare-up im Rahmen der Einleitung einer testikulären Hormonablation mit LH-RH Analoga bei einem metastasierten Tumor. Auch für diese Indikation ist der Einsatz der niedrigen Dosierung zulassungskonform und medizinisch korrekt. Letztlich handelt es sich auch um eine Behandlung in Kombination mit einem LHRH. Berücksichtigt man die zu Grunde liegenden Evidenzen, sollen Komplikationen durch die kurzzeitige LHRH- und die konsekutive Testosteronausschüttung vermieden werden (26). Eine Lebensverlängerung ist nicht belegt. Der breite Einsatz bei nicht metastasierten Tumoren verwundert (Abb. 13, 14).

Bei dem nicht zulassungsgerechten Einsatz von Bicalutamid ist dessen schwierige Vorgeschichte zu berücksichtigen. Sie gibt interessante Hinweise auf die Entscheidungen des BfArM. Im Mai 2003 wurden die in 5,4 Jahren erzielten Daten der EPC-Studien vom Hersteller bei der Behörde eingereicht. Daraufhin wurden wegen der nur bei der Indikation „lokal begrenztes PCA“ aufgetretenen Probleme (Verkürzung des Gesamtüberlebens) im Oktober 2003 ein Auslieferungsstop angeordnet und im August 2004 eine Marktrücknahme verfügt, obwohl es das Ziel war, die Substanz bei dem lokal fortgeschrittenen Tumor (Definition s. Tab. 23) einzusetzen. Beide Maßnahmen wurden nur in Deutschland getroffen. Daraufhin verzichtete AstraZeneca auf die Zulassung von Bicalutamid 150 mg in Deutschland, nicht aber in Europa.

Im März 2005 wurde auf der EAU eine ausgiebige wissenschaftliche Debatte zur Hormonbehandlung des lokal begrenzten PCA geführt. Lediglich in Belgien äußerte neben dem BfArM eine weitere Behörde (Directorate-General for Medicinal Products = DGMP) danach im Juni 2005 Bedenken zur Sicherheit und Verträglichkeit, so dass die EMEA zur Erstellung eines Reports beauftragt wurde (sog. Referral). Ohne Kenntnis dieses Reports wurde im August 2005 die Zulassung in Belgien ausgesetzt. Nachdem im November 2005 die EPC-Daten nach dem 7,4-Jahreszeitraum bekannt geworden waren, traf die CHMP (Centrale Humanitaire Medicapharmaceutique) der EMEA im Mai 2007 ihre Entscheidung. Demnach wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Casodex 150 mg für Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA und hohem Progressionsrisiko positiv bewertet. Auf der Grundlage dieses Bescheids wurde Casodex 150 im Juli 2007 auch wieder in Deutschland zugelassen. Damit waren die urologischen Therapiemöglichkeiten des PCA wieder an europäisches Niveau angeglichen, denn der bis Ende Juli 2007 ergehende Bescheid ist EU-weit bindend. Bei Patienten mit lokal begrenztem PCA sollte nach diesem Bescheid Casodex 150 mg nicht angewendet werden. Der vom Hersteller eingereichte Text für die Zulassung hinsichtlich der Anwendungsgebiete lautet: „Casodex 150 mg ist angezeigt

entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zur radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA und hohem Progressionsrisiko.

6.4 Zulassungsregelung und Verordnungsverhalten

Für die Jahre 2002/2003, in denen es eine Zulassung für den Einsatz von Bicalutamid 150 mg als Monotherapeutikum beim lokal fortgeschrittenen PCA gab, wurde der Einsatz als korrekt akzeptiert.

Nach den vorliegenden Erhebungen gab es 276 Fälle einer Bicalutamid-Behandlung. Sie bilden die Grundlage der Bewertung und setzen sich zusammen aus:

- 174 Verordnungen für Bicalutamid 50 mg (plus eine für Bicalutamid 75)
- 47 Verordnungen für Bicalutamid 150 mg (Abb. 19)
- 54 Fällen zur Flare-up- Prophylaxe (50mg); dabei wurden 2 Patienten mitberücksichtigt, die Bicalutamid 150 mg erhalten hatten (Abb. 13).

Um die eingangs gestellten Fragen beantworten zu können (2. Aufgabenstellung und Zielsetzung der Untersuchung), werden vor allem die Tab. 14 bis Tab. 20 herangezogen.

Dabei fällt an erster Stelle auf, dass 19 Patienten eine MAB mit Bicalutamid 150 mg erhalten hatten (Tab. 18). Da von ihnen lediglich 7 einen lokal begrenzten Tumor hatten, muss man die Frage stellen, warum diese systemisch und dann auch noch mit der teuersten (monatliche Behandlungskosten: 782,68 Euro, Stand 2005) und nebenwirkungsreichsten Variante behandelt wurden. Um eine MAB mit dem Antiandrogen Bicalutamid durchzuführen, ist eine Dosis von 50 mg ausreichend (41). Für dieses Vorgehen gibt es deshalb weder eine pathophysiologische noch eine leitliniengestützte oder eine arzneimittelrechtliche Grundlage. Es wurde in diesen Fällen von dem für die ärztliche Profession maßgeblichen Standard abgewichen, ohne dass es hierfür von Seiten der Therapeuten eine Begründung geben kann. Unangemessene Kosten und die in Tab. 1 genannten möglichen Nebenwirkungen wurden dabei offenbar in Kauf genommen. Ist man als Therapeut von den Vorteilen einer MAB überzeugt, wird man diese nicht nur in der richtigen Dosierung, sondern auch unter der korrekten Indikation durchführen müssen. Berücksichtigt man die Gesamtzahl der MAB ($n = 125 (106+19)$), ergibt sich eine Fehlindikation in mindestens 34% der Fälle (Tab. 17, Tab. 18). Warum dieses den metastasierten Tumoren vorbehalten Konzept bei lokal begrenzter Ausdehnung angewendet wurde, bleibt unverständlich. Der Überlebensvorteil einer MAB wurde im Rahmen von Metaanalysen bislang lediglich für das metastasierte PCA nachgewiesen (75). Auf dieser Grundlage ist die bevorzugte Berücksichti-

gung metastasierter Tumoren in der Verordnung einer MAB zu verstehen (Abb. 16). Die Analyse zeigt, dass eine solche Maßnahme in erheblichem Umfang auch bei nicht metastasierten Tumoren oder im Relapse nach vorangegangener kurativer Behandlung eingesetzt wurde. Das konkrete Ausmaß bleibt dieser Untersuchung verschlossen, da protokollgemäß die Anwendung auf Patienten beschränkt wurde, die mit Antiandrogenen behandelt worden waren. Darüber hinaus wurden auch primär lokal begrenzte Tumoren so behandelt, wenn der Tumor unter einer primären testikulären Blockade refraktär wurde. Metastasierte Tumoren als eigentliches Indikationsfeld einer MAB fanden sich in der Primärbehandlung nur bei 8 % der Patienten, in der sekundären aber bei 24 % (Tab. 20).

Die Monotherapie mit Bicalutamid 150 mg war im Rahmen dieser Untersuchung von großer Bedeutung. Die Substanz war im Jahr 2002 in Deutschland für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen worden. Auf Grund der Ergebnisse der EPC- Studie war erfolglos versucht worden, diese Indikation zu Gunsten einer Zulassung in der adjuvanten Therapie nach kurativer Behandlung von Patienten mit „high-risk“ Tumoren zu erweitern. In zeitlichem Zusammenhang waren die Ergebnisse der Studie von der Firma AstraZeneca mit großem Aufwand in der urologischen Ärzteschaft kommuniziert worden. Deshalb war zu eruieren, ob diese Indikation vermittelt werden konnte und wie die Urologen auf die Tatsache reagierten, dass die 150 mg Formulierung Ende 2003 aus dem Markt genommen worden war. Überprüft man die Gabe von Bicalutamid 150 als Monotherapeutikum (Tab. 15), sind die Indikationen für die 2 Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA durch die Daten der EPC- Studien abgedeckt, wobei nur die Ergebnisse herangezogen werden dürfen, die in der Watchful-Waiting- Gruppe (n = 4052) mit der hohen Bicalutamid- Dosis erzielt werden konnten (56). Hier ließ sich das Sterberisiko um 19 % senken. Entsprechend der vorübergehenden Zulassung haben sich die Therapeuten bei dieser Indikation innerhalb der gesetzlichen Norm bewegt. Das gilt auch für die 6 Patienten mit adjuvanter Indikation, denn gerade vor Strahlentherapie ist der Vorteil der zusätzlichen hochdosierten Gabe deutlich, da das Risiko der Mortalität um 35 % und das der Progression um 41 % gesenkt werden kann. Schließt man die 4 Patienten mit neoadjuvanter Indikation in die zulassungsgerechte Therapie ein, weil es sich um lokal fortgeschrittene Tumoren gehandelt haben dürfte, dann wurde in weniger als der Hälfte der Fälle (44 %, vgl. Tab. 15) eine Behandlung entsprechend der Zulassung durchgeführt. Unter Berücksichtigung der relativen Verteilung der Tumorstadien wurde eine Bicalutamid 150 mg Monotherapie unterdurchschnittlich häufig in der offiziellen Indikation, dem lokal fortgeschrittenen PCA, eingesetzt (Abb. 15). Offenbar wurde die offizielle Indikation von den Urologen nicht in vollem Umfang akzeptiert. Der mit knapp 30 % überproportionale Einsatz von Bicalutamid 150 mg in der Behandlung von Patienten im

Relapse nach vorangegangener kurativer Behandlung könnte als eine pragmatische Interpretation der EPC-Ergebnisse verstanden werden. Der adjuvante Einsatz von Bicalutamid 150 mg und der Einsatz im Relapse repräsentieren zusammen 52 % aller Verordnungen. Da für die neo-adjuvante Indikation derzeit keine ausreichenden Daten aus der Literatur vorliegen und die Gabe beim lokal begrenzten PCA obsolet ist, muss man davon ausgehen, dass in 26 % der Fälle die Indikation fragwürdig war. Für die 4 metastasierten Tumoren lässt sich die Indikation zumindest aus der Literatur herleiten, weil damit die Gleichwertigkeit der Monotherapie gegenüber einer Behandlung mit Kastration bzw. LHRH-Analoga belegt werden konnte (51, 52, 55). Auffällig sind jedoch die Patienten, die eine solche Dosierung bei einem lokal begrenzten Tumorgeschehen erhalten hatten (n = 3). Gegen diese Indikation sprechen die Ergebnisse der EPC-Studien, die wiederholt publiziert (58) und in zahlreichen Fortbildungsveranstaltungen vorgestellt worden sind (Abb. 20). Einer kritischen Bewertung entzieht sich der Hauptanteil von 8 Relapse-Patienten (30 %). Hier kam es nach primär kurativer Behandlung offenbar zu den klinischen Zeichen der Progression (PSA-Anstieg), die mit einer systemischen Maßnahme (150 mg Bicalutamid) angegangen wurde. Diese Indikation bewegt sich im Off-Label-Use Bereich, auch wenn klinische Argumente, wie Hinweise auf eine systemische Progression und Kontraindikationen für die chemische oder chirurgische Kastration zu berücksichtigen sind.

Anlass für eine weitere kritische Wertung sind die Daten von Tab. 14. Hier sind die Dokumente der 56 Patienten zusammengestellt, die eine Monotherapie mit Bicalutamid 50 mg erhalten hatten. Der pathophysiologische Wirkungsnachweis für dieses Antiandrogen konnte in dieser Dosierung nur in der Kombination mit einer chirurgischen oder chemischen Kastration erbracht werden (73). Deshalb entsprechen die in der Tabelle genannten Indikationen weder der Zulassung noch einer Off-Label-Use Situation. Mit anderen Worten: In einem knapp einem Drittel der Fälle entsprach die Gabe von Bicalutamid 50 mg einer Unterversorgung. Zwar wurden 35 von 56 Patienten (Tumor lokal fortgeschritten, metastasiert, Relapse, adjuvante oder neoadjuvante Indikation) einer Hormontherapie unterzogen, jedoch war diese nicht ausreichend dosiert bzw. nicht kombiniert. In den übrigen 21 Fällen mit einem lokal begrenzten Tumor lässt sich die Indikation nicht erklären. Der besondere Umstand besteht hier nicht in der ökonomischen Belastung des Systems (monatliche Behandlungskosten 211,42 EURO, Stand 2005) und auch nicht in der Belastung durch Nebenwirkungen, sondern in der fehlenden Wirksamkeit der Behandlung und in der Vorenthaltung anderer – wirksamer – Maßnahmen. Auch wenn berücksichtigt wird, dass die Hälfte der Verordnungen aus einer Praxis kommt, entsteht der Eindruck, dass die Monotherapie mit Bicalutamid 50 mg vielfach die Rolle eines aufwändigen Placebos spielt unter der Vorstellung: „etwas Hormon kann nicht schaden, aber vielleicht helfen.“ Tyrell et al. konnten zeigen,

dass zum Erreichen des Kastrationsniveaus tatsächlich 150 mg Bicalutamid erforderlich sind (51).

Die IAB ist eine Behandlungsstrategie für das metastasierte PCA, die aus der Kombination eines LHRH-Analogons und eines Antiandrogens besteht und nicht zum medizinischen Standard gehört. Dennoch nimmt sie in der klinischen Forschung einen wichtigen Platz ein. In Leitlinien blieb sie deshalb bisher unberücksichtigt. In den vom Arbeitskreis Onkologie der Akademie Deutscher Urologen vertretenen Stellungnahmen wurde die IAB bislang stets als ein experimentelles Therapiekonzept bezeichnet. In diesem Jahr wurde eine EORTC- Studie vorgestellt, die erstmals zeigte, dass die IAB einer kontinuierlichen MAB in Hinblick auf Tumorprogression und Überleben gleichwertig ist (87, 88). In der vorliegenden Auswertung (Kapitel 5.3.3) gab es 10 Patienten, die einem IAB Konzept unterworfen worden waren, obwohl sie nur einen lokalen Tumor gehabt hatten. Aus den genannten Gründen überrascht es nicht, dass lediglich 5 % aller eingebrachten Patienten durch eine IAB behandelt worden waren. Interessant sind hier lediglich die teilweise sehr individuellen Konzepte. Für eine intermittierende Monotherapie mit einer Bicalutamid-Dosis von 50 mg gibt es weder Daten noch eine Zulassung, die gelistet wurde.

Die Behandlung mit Bicalutamid 50 dauerte im Mittel 12,8 Monate. Damit wurden 167 Fälle (60,5 % aller Fälle) auf Basis der Medikamentenzulassung behandelt. Bezieht man das Verordnungsverhalten auf den Einsatz von Bicalutamid 50 mg, ergibt sich ein zulassungsgemäßer Einsatz in 124 (MAB s. Tab. 17 und Flare-up s. Abb. 13) von 174 Fällen (71 %). Umgekehrt wurde Bicalutamid 150 mg wegen fehlender Zulassung zu 96 % im Off-Label-Use eingesetzt.

Eine Bewertung auf Grundlage medizinischer Evidenzen wäre wünschenswert, erwies sich jedoch aus technischen Gründen als nicht durchführbar, weil sich das Verordnungsverhalten aufgrund einer sich im Fluss befindlichen Evidenz ändert.

Bei einer Bewertung des Verordnungsverhaltens ergeben sich prinzipiell drei mögliche Ansätze:

- Es besteht die Möglichkeit, die Versorgungsqualität und den sachgemäßen Medikamenteneinsatz an der für die Substanz vorliegenden Zulassung fest zu machen. Nachteil dieses Ansatzes ist, dass Zulassungen unter Umständen taktisch gewählt sein könnten und sogenannte NISCHENINDIKATIONEN nicht berücksichtigt werden.
- Möglicherweise können primäre Entscheidungen des BfArM, die später korrigiert werden, eine Zulassung beeinflussen. Weiterhin ist zu hinterfragen, ob der Einsatz auf der Grundlage der aktuellen Datenlage gerechtfertigt ist. Eine Beurteilung ist dadurch erschwert, dass sich die Datenlage über die Zeit verändert.

- Schließlich besteht die Möglichkeit einer Prüfung auf der Grundlage von Leitlinien. Da die S1-Leitlinie der AUO zum Prostatakarzinom aus dem Jahre 1997 kaum noch Gültigkeit für sich beanspruchen kann und die Arbeiten an einer S3-Leitlinie erst 2008 abgeschlossen sein werden, entfällt diese Möglichkeit.

Die vorliegende Arbeit bewertet das Ordnungsverhalten daher ausschließlich auf der Grundlage der vorliegenden Zulassungen. Dabei wurde berücksichtigt, dass eine Zulassung für die Bicalutamid 150 mg Formulierung nur zwischen Oktober 2002 und November 2003 vorlag. Bezieht man das Ordnungsverhalten auf den Einsatz von Bicalutamid 50 mg, ergibt sich ein zulassungsgemäßer Einsatz in 165 von 226 Fällen (73 %). Es ist zwar zulassungsgemäß, aber nicht immer sinnvoll gearbeitet worden (z. B. Flare-up bei lokal begrenztem Stadium). Umgekehrt wurde Bicalutamid 150 mg, wegen fehlender Zulassung, zu 96 % im Off-Label-Use eingesetzt. Ein Off-Label-Use ist wie in den vorliegenden Fällen dann gerechtfertigt, wenn es sich um eine lebensbedrohende Erkrankung handelt, wenn eine exzellente Datenlage den wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis erbringt und wenn kein anderes Medikament für die Indikation (hier adjuvante Behandlung) zugelassen ist. Diese Voraussetzung war aber bei der dieser Erhebung nicht gegeben (111). Dieses Vorgehen belegt die fehlende Orientierung der verordnenden Ärzte an vorhandenen Zulassungskriterien. Es resultiert der Eindruck, dass sich der Einsatz der Substanz erheblich optimieren lässt.

6.5 Versicherungsstatus und Versorgungsverhalten

Es wurde die Hypothese geprüft, dass der Einsatz des kostspieligen Bicalutamid, insbesondere seiner 150 mg-Formulierung, zu einer Selektion privat Versicherter führen könnte. Die Abhängigkeit der Ordnungen vom Versicherungsstatus war von Interesse, um Mechanismen der Ordnung bei PCA-Patienten durch niedergelassene Urologen zu untersuchen. Die Analyse der Verteilung der Ordnungsfrequenzen für Bicalutamid 50 mg und 150 mg wies überraschende Ähnlichkeiten zwischen den Ordnungen der in einer Privatpraxis behandelten Privatpatienten und Patienten auf, die in normalen Kassenpraxen (Privatanteil 13,5%) privat behandelt worden waren. Dieses Verhältnis unterschied sich jedoch deutlich von den Ordnungen bei Kassenpatienten (Abb. 19). Die Ratio zwischen den Ordnungen und die statistische Analyse belegen die Annahme, dass die Ordnung von Bicalutamid 150 mg tatsächlich durch den Versicherungsstatus beeinflusst wird und Privatpatienten dabei einen deutlichen Vorzug genießen (Abb. 21). Die Wahrscheinlichkeit, mit Bicalutamid 150 therapiert zu werden, war demnach für Privatpatienten zweieinhalb Mal so hoch wie für den Kassenpatienten.

6.6 Weitere Faktoren, die das Verordnungsverhalten beeinflussen

Die Ergebnisse dieser Untersuchung dürfen auf Grund ihres retrospektiven Charakters nicht überbewertet werden. Dennoch sind sie eine gute Basis für Fragen einer prospektiven Versorgungsforschung. Eine Reihe von Hypothesen ist für ein solches Projekt zu generieren. Dazu zählen Fragen nach:

- dem Erreichen einer evidenz-basierten Patientenversorgung
- den Ursachen für ein Abweichen vom medizinischen Standard
- dem Einfluss von Fort- und Weiterbildung auf das Verhalten in der täglichen Praxis
- dem Einfluss kommerzieller Aspekte auf die Patientenversorgung
- Fragen zu den Kosten einer Evidenz-basierten Patientenversorgung

Der Einsatz von Bicalutamid 50 mg und 150 mg unterschied sich in den verschiedenen Praxen erheblich. In 3 Praxen war lediglich die 50 mg-Formulierung eingesetzt worden. Als Ursache wurden durchweg medizinische Gründe ins Feld geführt. Von daher dürften die gewonnenen Erkenntnisse durchaus repräsentativ und zum Generieren von Hypothesen geeignet sein, die im Rahmen von prospektiven Projekten bearbeitet werden können, wobei tendenziell das Risiko für ein verkürztes Überleben gegenüber einer Watchful-Waiting-Strategie eingegangen wird. Ein derartiger Trend wurde von McLeod et al. beschrieben, indem unter Einsatz von Bicalutamid 150 mg beim lokal begrenzten PCA im Rahmen der EPC-Studie vermehrt Todesfälle beobachtet wurden (58).

In der Zusammenschau darf aus unseren Ergebnissen zum Einsatz in verschiedenen Tumorstadien gefolgert werden, dass Bicalutamid in der Monotherapie bevorzugt in Situationen eingesetzt wird, in denen

- eine geringe Tumorlast vorliegt
- mit einer langen Behandlungsdauer zu rechnen ist und
- Nebenwirkungen der Testosteron- Deprivation vermieden werden sollen.

Damit scheint die durch das Firmen-Marketing angestrebte Positionierung der Bicalutamid 150-Monotherapie teilweise gelungen zu sein. Leider wurden die Indikationen dieser Monotherapie von einigen Urologen auf die – zugelassene – 50 mg Formulierung übertragen. Hier scheinen

zusätzliche Informationen erforderlich zu sein, die sich auf die pathophysiologischen Grundlagen der Hormontherapie beziehen.

In einem erheblichen Umfang handelte es sich bei der Bicalutamid-Therapie um individuelle Heilversuche, wie sie von einer Reihe der Urologen praktiziert werden. Diese Konklusion wird gestützt durch die Tatsache, dass die MAB mit 150 mg Bicalutamid in 75 % der Fälle als eine Second-Line-Hormontherapie eingesetzt wird (Tab. 19). Im Untersuchungszeitraum fand sich kein Unterschied zwischen dem Einsatz von Bicalutamid 50 mg und 150 mg. Das Behandlungsende war in knapp der Hälfte aller Fälle geplant wie z.B. bei der Prävention eines Flare-up, einer neoadjuvanten/adjuvanten Therapie oder im Rahmen einer IAB. Tumorprogression, Tumortod und nicht tumorbedingtes Ableben waren die Faktoren, die für 2/3 aller Therapieabbrüche Ursache waren.

Wegen Nebenwirkungen war die Behandlung bei 17 Patienten (7,7 %) unter Bicalutamid 50 mg und bei 5 Patienten (10,4 %) unter Bicalutamid 100 mg/150 mg beendet worden (siehe 5.5). Insgesamt brachen 8,1 % aller Patienten die Behandlung deswegen ab. Diese Zahl lag für die 150 mg Formulierung deutlich niedriger als in der EPC-Studie, in der 25,8 % aller Patienten wegen Nebenwirkungen die Behandlung abgebrochen hatten (95). Dies dürfte u. a. dadurch begründet sein, dass die Mehrheit der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten eine prophylaktische Brustdrüsenbestrahlung erhielt.

Die Verordnung von Bicalutamid über die Zeit wurde untersucht, um den Einfluss der Ergebnisse der EPC-Studie und die damit verbundenen Marketing-Maßnahmen sowie die spezielle Situation in Deutschland mit der Rücknahme der 150 mg Formulierung aus dem Markt auf das Therapieverhalten zu evaluieren (vgl. Kap. 5.6). Die Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen der Publikation der Ergebnisse der EPC-Studie im Jahr 2002 und dem hier dokumentierten Verordnungsverhalten hin. Im Jahr 2003 nimmt die Zahl der Patienten, die mit Bicalutamid 150 mg behandelt wurden, deutlich zu (Abb. 17). Bis zum Ende der Untersuchung ist ein Rückgang nicht erkennbar, obwohl der Anstieg bis 2004 schwächer ausfällt. Er wirkt aber immer noch relativ stärker als der Anstieg von Bicalutamid 50 mg, der in diesem Jahr auf hohem Niveau zu stagnieren scheint. Bei der Transformation in die Ratio zwischen den Verordnungen von Bicalutamid 50 mg und 150 mg zeigt sich für die Jahre bis einschließlich 2000 ein Verhältnis von etwa 14:1, das sich in den Jahren 2001-2002 auf etwa 7:1 halbiert (Abb. 18). Von 2003 an liegt das Verhältnis zwischen den Verordnungen von Bicalutamid 50 mg und 150 mg stabil zwischen 2-3:1. Dies spricht dafür, dass das Verordnungsverhalten ganz wesentlich durch medizinische Informationen und Evidenzen gelenkt wird.

6.7 Versorgungsforschung

Um o. g. Fragen aus dem Bereich der Versorgungsforschung beantworten zu können, bieten sich auch Projekte der integrierten Patientenversorgung an. Die hier organisierte Kollegenschaft könnte diese Fragen formulieren und gemeinsam an deren Beantwortung arbeiten. Es muss also in der Medizin als Evidenz oder allgemeine Übereinkunft festgelegt sein, dass eine Therapieform oder eine Diagnosemaßnahme dann als nützlich, effektiv oder heilsam einzustufen ist, wenn durch kontrollierte, randomisierte und möglicherweise auch verblindete Studien nachgewiesen, ein allgemeiner Konsens von Experten gestützt und in wissenschaftlichen Leitlinien der Fachgesellschaften gegossen werden kann. Folgende Empfehlungsgrade gelten dabei bisher als relevant definiert:

- I. Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II. Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen /die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
 - II. a. Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen oder die Effektivität einer Maßnahme.
 - II. b. Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.

Evidenzbasierte Medizin (EBM) ist für eine effektive Versorgungsforschung essentiell, da nachgewiesen ist, dass leitliniengerechte Behandlungen generell kumulatives Überleben verbessern können (112). Dies ist in Abb.22 und Abb. 23 eindrucksvoll dargestellt. Die EBM stellt den Maßstab dar, den man in der Versorgungsforschung anlegen muss. Die EBM ruht auf drei Säulen: der inneren Evidenz, der externen Evidenz und dem Wunsch des Patienten. Dennoch gibt es auch Gefahren der EBM, die sich darin äußern, dass

- wissenschaftliche Leitlinien bisher nur für wenige Krankheiten existieren,
- die Erstellung von Leitlinien aufwändig ist und eine Aktualisierung nicht immer gewährleistet ist,
- wissenschaftsfremde Einflüsse in die Leitlinien eingehen können,
- die evidenz erzeugenden Studien jeweils nur das geprüfte Kollektiv repräsentieren und nicht ohne weiteres übertragbar sind. Der individuelle Alltagspatient kann sich davon in

wesentlichen Punkten wie geschlechtsbezogene oder altersbezogene Qualitäten, Compliance-Verhalten oder hinsichtlich der Problematik einer Polypharmakotherapie unterscheiden.

- Leitlinien zum Beispiel über Disease-Management-Programme per Rechtsverordnung zu Richtlinien werden können.

Dagegen steht eine *individualisierte* Medizin, bei der

- sich jeder Einzelfall der statistischen Analyse entzieht,
- die medizinisch-wissenschaftliche Evidenz durch Studien erzeugt wird, die häufig den Einzelfall nicht abbilden.
- Evidenz-basierte Medizin die nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft beste Form der Beschreibung wissenschaftlicher Ergebnisse und Zusammenhänge ist, aber an sich keine Wissenschaft ist.
- Jede individuelle medizinische Entscheidung eine wissenschaftliche Entscheidung sein muss, die sich von Fachleuten mit aktuellem Wissensstand nachvollziehen lässt.
- Häufig eine bessere Patientenführung möglich ist.
- Die Fachgesellschaften insbesondere bei der Erstellung und Formulierung von Leitlinien auf diese Punkte Rücksicht nehmen müssen, um einer „juristischen Vereinnahmung“ nicht Vorschub zu leisten (113).
- Die EBM als Hilfestellung zum Wohl des Patienten und nicht als staatlich gesteuerte Kostensenkungspolitik (nach IQWiG) zur „Evidently Based Medicine“ verkommt (114).

Die Synthese aus evidenzbasierter Medizin und individueller Medizin scheint dann zu gelingen, wenn die Fachgesellschaften (z.B. die DGU) die Leitlinien als wissenschaftliche und systematisch aufbereitete Stellungnahmen verstehen und über den aktuellen Erkenntnisstand informieren. Leitlinien dürfen nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung von Diagnostik und Therapie an die jeweils spezifische Situation ersetzen. Seltene Krankheitsbilder können oft nicht unter evidenzbasierten Konzepten bearbeitet werden. Es ist die Frage zu stellen, ob nicht dennoch eine Behandlung erfolgen muss. Unter diesen Prämissen können evidenzbasierte Leitlinien als Orientierung in der Versorgungsforschung dienen. Schließlich sind für die umfassende Beurteilung medizinischer Strategien *drei Ebenen* relevant, die jeweils durch verschiedene Studientypen abgebildet und parallel durchgeführt werden müssen:

- Wirksamkeitsebene (*efficacy*) mit der Schlüsselfrage: „Funktioniert es?“ Zur Beurteilung bedarf es einer homogenen Patientengruppe, wobei diese Ebene einer randomisierten kontrollierten Studie entspricht.
- Wirkungsebene (*effectiveness*) mit der Schlüsselfrage: „Nutzt es?“ Zur Beurteilung genügt eine inhomogene Patientengruppe im Rahmen einer Versorgungsstudie.
- Effizienzsebene (*efficiency*) mit der Schlüsselfrage: „Wieviel Nutzen bei wieviel Kosten?“ wobei die Bevölkerung im Rahmen von gesundheitsökonomischen Studien untersucht wird.

Hierfür müssen Pharmazeutische Industrie, die für die Zulassungen ihrer Präparate an randomisierten kontrollierten Studien interessiert ist, die staatliche Gesundheitsverwaltung, die bisher für die Versorgungsforschung kaum Mittel zur Verfügung stellt und die Krankenkassen, die an gesundheitsökonomischen Studien interessiert sein sollten, an einen Tisch gebracht werden. Die Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung könnte sogar an eine Teilnahmeverpflichtung an entsprechenden Studien zur Versorgungsforschung gesetzlich gekoppelt werden, denn schließlich wird das Gesundheitssystem durch solidarische Finanzierung aufrechterhalten. Kenntnisse über die Durchführung von Versorgungsstudien sollten bereits in das Medizinstudium verpflichtend integriert werden (107).

7. Zusammenfassung

Wissenschaftliche Erkenntnisse veralten innerhalb weniger Jahre. Deshalb stellt sich die Frage, ob diese Erkenntnisse tatsächlich Eingang in die tägliche Praxis finden. Als Modell wurde die Antiandrogen-Therapie mit Bicalutamid in der Behandlung des Prostatakarzinoms gewählt. Diese Substanz erschien deswegen von Interesse, weil einer stabilen Daten- und Zulassungssituation für Bicalutamid 50 mg in der 150 mg Formulierung eine Substanz gegenübersteht, die aktuell Gegenstand großer Studien ist und für die sich in den letzten Jahren Zulassungsänderungen ergeben haben.

Methodisch wurden zweihundert Krankengeschichten in neun Praxen aus verschiedenen Regionen Deutschlands willkürlich ausgewählt und retrospektiv auf den Einsatz von Bicalutamid untersucht. Primär wurde geprüft, in welchem Zusammenhang und in welchen Tumorstadien die beiden Formulierungen eingesetzt worden sind. Darüber hinaus wurde die Dauer der Einnahme bestimmt. Zusätzliche Subanalysen betrafen die Verordnung der Substanzen im zeitlichen Verlauf sowie die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Versicherungsstatus und der Verordnung. Schließlich wurde geprüft, wie weit Ordnungsverhalten und Zulassung übereinstimmen.

Die Auswertung zeigte, dass Bicalutamid neben evidenz-begründeten und durch die Zulassung abgesicherten Indikationen und Therapiekonzepten in nicht unerheblichem Ausmaß auch in zweifelhaften Indikationen eingesetzt wird. Dabei wurde Bicalutamid 50 mg bevorzugt im Rahmen primärer Hormontherapien verwendet, während die 150 mg Formulierung eher in fortgeschrittenen Stadien genutzt wurde. Für die Verordnung von Bicalutamid 150 mg fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Versichertenstatus.

Das Antiandrogen Bicalutamid war in der Dosierung 150 mg/die in Deutschland vorübergehend nicht zugelassen. Dennoch ist es im „Off-Label-Use“ von den gesetzlichen Kassen bei richtiger Indikationsstellung nach einer höchstrichterlichen Entscheidung des Bundessozialgerichts in Ausnahmefällen erstattet worden.

Die vorliegende Untersuchung weist auf Grund ihres retrospektiven Charakters zweifellos etliche Kritikpunkte auf. Dennoch bleibt festzustellen, dass ein evidenz-basiertes Vorgehen auch in der Behandlung von Tumorerkrankungen aus verschiedenen Gründen nicht ausreichend in die tägliche Praxis einfließt. Diese Beobachtung unterstreicht erneut die Notwendigkeit der Entwicklung von Leitlinien.

Zusätzlich sind aber auch Strategien gefordert, mit denen zielführend Grundsätze einer evidenzbasierten und an Leitlinien orientierten Medizin in die tägliche Praxis implementiert werden können.

Auch bei einem individualisierten Therapieansatz bleibt zu fordern, dass jede Therapieentscheidung von Fachleuten mit aktuellem Wissensstand nachvollziehbar sein muss.

8. Graphische Darstellungen

8.1 Tabellen

Tab. 1: Nebenwirkungsprofil von Bicalutamid 150 (n = 4022) vs. Placebo (n = 4031) nach McLEOD und WIRTH (58).	47
Tab. 2: Änderung der Knochendichte in % nach 96 Wochen des Androgenentzugs durch Bicalutamid vs. LHRH- Analogon auf Kastrationsniveau (42).	47
Tab. 3: Nebenwirkungsvergleich LHRH- Analoga vs. Orchiektomie (63).	47
Tab. 4: Symptome des Androgenentzugssyndroms (115, 116).	48
Tab. 5: Knochendichteverlust (%) unter Androgendeprivation nach Ross (48).	48
Tab. 6: Patientenpräferenz bei Hormonentzugstherapie (50).	49
Tab. 7: Wirksamkeit einer adjuvanten Behandlung mit Bicalutamid 150 in klinisch relevanten Untergruppen im prospektiv-randomisierten Vergleich - 3.Analyse EPC (56).	49
Tab. 8: Fünf-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit einem metastasierenden PCA unter verschiedenen Therapieregimen - Metaanalyse von RCT's zum Vergleich Kastration vs. MAB (75).	50
Tab. 9: Europäische Guidelines zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms in den einzelnen Tumorstadien in Anlehnung an Aus (92).	50
Tab. 10: Verteilung der Patienten auf die beteiligten Praxen (in der Praxis ESW wurden ausschließlich Privatpatienten behandelt, insgesamt n = 198).	51
Tab. 11: Tumorstadien bei Diagnose eines PCA (n=198) der neun Praxen.	51
Tab. 12: Tumor- Grading von 198 mit Bicalutamid behandelten PCA- Patienten.	52
Tab. 13: Verteilung von gesetzlich und privat versicherten mit Bicalutamid behandelten Patienten in den verschiedenen Praxen (n = 198).	52
Tab. 14: Indikationen zum Einsatz von Bicalutamid 50 in der Monotherapie des Prostatakarzinoms (n = 56).	53
Tab. 15: Indikationen für Bicalutamid 150 in der Monotherapie des PCA (n = 26 und Bicalutamid 75 n = 1).	53
Tab. 16: Bicalutamid als Monotherapeutikum im Verlauf der Hormontherapie beim PCA (n = 86, Bicalutamid 50 n = 60, Bicalutamid 150 n = 26).	54
Tab. 17: Bicalutamid 50 mg im Rahmen einer MAB unter Berücksichtigung von Tumorstadium und Indikation (n=106).	54
Tab. 18: Einsatz von Bicalutamid 150 mg im Rahmen einer MAB (n = 19).	54

Tab. 19: Der Einsatz von Bicalutamid in der MAB im Verlauf der Hormontherapie beim Prostatakarzinom (Tab. 17 gibt nur 19 Patienten (150 mg) an, hier sind 20 Patienten aufgeführt, weil ein Patient 2 x MAB bekommen hat und bei den metastasierten Fällen mitgezählt wurde).....	55
Tab. 20: Bicalutamid 50 mg in der MAB im Verlauf der Hormontherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums (primär n = 63, sekundär n = 47).....	56
Tab. 21: Grundcharakteristika von randomisierten kontrollierten Studien und Studien der Versorgungsforschung.	56
Tab. 22: Risikostratifizierung nach D'Amico (118).....	56
Tab. 23: Definitionen des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, modifiziert nach Crawford und Blumenstein (117).	57

	Bicalutamid 150 mg	Placebo
Brustschmerzen	73,6	7,6
Gynäkomastie	68,3	8,3
Schwäche	10,9	7,8
Obstipation	9,3	7,6
Impotenz	9,2	6,5
Hitzewallungen	9,2	5,3

Tab. 1: Nebenwirkungsprofil von Bicalutamid 150 (n = 4022) vs. Placebo (n = 4031) nach McLEOD und WIRTH (58).

	Bicalutamid	LHRH- Analogon	p-Wert
Lendenwirbelsäule	+2,42	-5,4	< 0,0001
Hüfte	+1,13	-4,39	< 0,0001

Tab. 2: Änderung der Knochendichte in % nach 96 Wochen des Androgenentzugs durch Bicalutamid vs. LHRH- Analogon auf Kastrationsniveau (42).

Nebenwirkung	LHRH- Analoga	Orchiektomie	p-Wert
Gynäkomastie	24,9%	9,7%	P<0,01
Hitzewallungen	56,5%	67,9%	P=0,38

Tab. 3: Nebenwirkungsvergleich LHRH- Analoga vs. Orchiektomie (63).

Symptom	Beginn nach Therapie in Monaten	Häufigkeit % Grad 1 nach WHO	Häufigkeit % Grad 2-3 nach WHO	Häufigkeit % Summe
Hitzewallungen	1-2	23	26	49
Emotionale Veränderungen	1-2	3	13	16
Schwäche	1-4	51	5	56
Gelenkschmerzen	2-6	26	4	30
Anämie	2-12	32	13	45
Hypercholesterinämie	4-6	18	34	52
Gynäkomastie	12	18	19	38

Tab. 4: Symptome des Androgenentzugssyndroms (115, 116).

Verlust an Knochendichte unter Hormonentzug	Therapiedauer		
	6-9 Monate	12 Monate	18-24 Monate
Daniell et al. 2000 (LHRH)		3,7	10
Eriksson et al. 1995 (LHRH)		9,6	
Maillefert et al. 1999 (LHRH)	2,7	3,9	6,6
Berruti et al. 2000 (LHRH)	1,2		
Diamond et al. 1998 (CAB)	6,5		
Higano et al. 1999 (CAB)	2,7		

Tab. 5: Knochendichteverlust (%) unter Androgendeprivation nach Ross (48).

	%	Grund der Entscheidung	%
Entscheidung für	Nichtsteroidales Antiandrogen	Verringerung des Frakturrisikos	85
		Verbesserung der Körperkraft	76
		Verminderter Libidoverlust	56
		Verminderung des Impotenzrisikos	51
		Verminderung von Hitzewallungen	49
		Reduktion des Gynäkomastierisiko	17
		Reduktion von Mastodynie	13
LHRH-Agonist	7	Art der Applikation	
Keine der beiden Optionen	7		

Tab. 6: Patientenpräferenz bei Hormonentzugstherapie (50).

Bicalutamid 150 adjuvant im Vergleich zur Kontrolle	Objektives PFS	Gesamtüberleben
	HR [#]	HR [#]
Lokal begrenztes PCA		
Strahlentherapie	0,86 (p=0,17)	0,95 (p=0,63)
Radikale Prostatektomie	0,93 (p=0,50)	1,00 (p=0,97)
Watchful waiting	0,89(p=0,12)	1,16 (p=0,07)
Lokal fortgeschrittenes PCA		
Strahlentherapie	0,56 (p<0,001) *	0,65 (p=0,03) *
Radikale Prostatektomie	0,75 (p=0,004) *	1,09 (p=0,51)
Watchful Waiting	0,60 (p<0,001) *	0,81 (p=0,06)
* signifikant #Hazard ratio (Vergleich zwischen Bicalutamid 150 und Plazebo)		

Tab. 7: Wirksamkeit einer adjuvanten Behandlung mit Bicalutamid 150 in klinisch relevanten Untergruppen im prospektiv-randomisierten Vergleich - 3.Analyse EPC (56).

Behandlung	5 Jahres - Überlebensrate	2p - Wert
Monotherapie (Kastration)	23,6%	
MAB (insgesamt)	25,4%	0,11
Monotherapie (Kastration)	18,1%	
MAB (mit Cyproteronacetat)	15,4%	0,04
Monotherapie (Kastration)	24,7%	
MAB (mit Flutamid)	27,6%	0,005

Tab. 8: Fünf-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit einem metastasierenden PCA unter verschiedenen Therapieregimen - Metaanalyse von RCT's zum Vergleich Kastration vs. MAB (75)

Tumorstadien	Empfehlungen
T1a	keine Therapie
T1b-T2b symptomatische Patienten, die wegen ihrer Beschwerden behandlungsbedürftig sind und für die eine kurative Behandlung nicht in Betracht kommt	Monotherapie mit Androgenen wird nicht empfohlen. Die Kombination von neoadjuvanter Hormontherapie + radikaler Prostatektomie zeigt keinen Vorteil. Die neoadjuvante Hormontherapie + Strahlentherapie führt zu einer besseren lokalen Kontrolle ohne Überlebensvorteil. Eine dreijährige Hormontherapie + Strahlentherapie ist besser als Strahlentherapie allein bei schlecht differenzierten Tumoren.
T3-T4 symptomatische Patienten mit ausgedehnten T3-T4 Karzinomen und hohen PSA-Werten über 25 ng/ml sowie schlechtem Allgemeinzustand	Hormontherapie besser als watchful waiting Eine Kombination aus Strahlen- + Hormontherapie ist der alleinigen Strahlentherapie überlegen. Eine Kombination aus neoadjuvanter Hormontherapie + radikaler Prostatektomie bringt keinen Vorteil.
N+, M0 Nachweis von Lymphknotenmetastasen	Standardtherapie
M+ Nachweis von Fernmetastasen	Standardtherapie

Tab. 9: Europäische Guidelines zur Hormontherapie des Prostatakarzinoms in den einzelnen Tumorstadien in Anlehnung an Aus (92).

Praxis-Code	Anzahl Pat.	Alter (Jahre) (mittel)	Einzelpraxis/ Mehrfachpraxis	Region
ESW	37	72,5	M	Süd
SE	9	67,6	M	Süd
RS	17	72,5	M	Süd
JG	38	74,1	M	NRW
DS	20	75,9	M	NRW
WS	13	80,8	E	Süd
ME	42	74,9	E	NRW
UL	10	70,7	E	Berlin
RN	12	72,1	E	Berlin

Tab. 10: Verteilung der Patienten auf die beteiligten Praxen (in der Praxis ESW wurden ausschließlich Privatpatienten behandelt, insgesamt n = 198).

Praxis-Code	Lokal begrenzt (T1-2 N0-x M0)	Lokal fortge- schritten (T3 N0-x M0)	Metastasiert (T1-4/x N+/M+)	Relapse nach kurativer The- rapie
ESW	26 (70 %)	7 (19 %)	3 (8 %)	1 (3 %)
SE	2 (22 %)	4 (44 %)	2 (22 %)	1 (11 %)
RS	10 (59 %)	2 (12 %)	5 (29 %)	0
JG	20 (53 %)	11 (29 %)	4 (11 %)	3 (8 %)
DS	12 (60 %)	5 (25 %)	1 (5 %)	2 (10 %)
WS	9 (69 %)	2 (15 %)	2 (15 %)	0
ME	22 (52 %)	8 (19 %)	3 (7 %)	9 (21 %)
UL	5 (50 %)	4 (40 %)	1 (10 %)	0
RN	5 (42 %)	2 (17 %)	5 (42 %)	0
Gesamt	111 (56 %)	45 (23 %)	26 (13 %)	16 (8 %)

Tab. 11: Tumorstadien bei Diagnose eines PCA (n=198) der neun Praxen.

<i>n</i>	<i>%</i>	<i>G</i>
34	17,2	1
94	47,5	2
62	31,3	3
2	1,0	4
6	3,0	?

Tab. 12: Tumor- Grading von 198 mit Bicalutamid behandelten PCA- Patienten.

Praxis-Code	Gesetzlich versichert (%)	Privat versichert (%)
ESW	0 (0)	37 (100)
SE	9 (100)	0 (0)
RS	16 (94)	1 (16)
JG	33 (86)	5 (14)
DS	16 (80)	4 (20)
WS	13 (100)	0 (0)
ME	36 (86)	6 (14)
UL	4 (40)	6 (60)
RN	12 (100)	0 (0)
Gesamt	139	59

Tab. 13: Verteilung von gesetzlich und privat versicherten mit Bicalutamid behandelten Patienten in den verschiedenen Praxen (n = 198).

Indikation	Anzahl Fälle	%
Lokal begrenzte Tumoren (T1-2 N0-x M0)	21	38
Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3 N0-x M0)	4	7
Metastasierte Tumoren (T1-4/x N+ und/oder M1)	2	4
Relapse nach kurativer Therapie	17	30
Adjuvant	4	7
Neoadjuvant	8	14

Tab. 14: Indikationen zum Einsatz von Bicalutamid 50 in der Monotherapie des Prostatakarzinoms (n = 56).

Indikation	Anzahl Fälle	%
Lokal begrenzte Tumoren (T1-2 N0-x M0)	3	11
Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3 N0-x M0)	2	7
Metastasierte Tumoren (T1-4/x N+ und/oder M1)	4	15
Relapse nach kurativer Therapie	8	30
Adjuvant	6	22
Neoadjuvant	4	15

Tab. 15: Indikationen für Bicalutamid 150 in der Monotherapie des PCA (n = 26 und Bicalutamid 75 n = 1).

	Anzahl	%
Bicalutamid 50		
Primäre Hormontherapie	42	70
Sekundäre Hormontherapie	9	15
Tertiäre/+ Hormontherapie	9	15
Bicalutamid 150		
Primäre Hormontherapie	16	60
Sekundäre Hormontherapie	6	25
Tertiäre/+ Hormontherapie	4	15

Tab. 16: Bicalutamid als Monotherapeutikum im Verlauf der Hormontherapie beim PCA (n = 86, Bicalutamid 50 n = 60, Bicalutamid 150 n = 26).

Indikation	Anzahl Fälle	%
Lokal begrenzte Tumoren (T1-2 N0-x M0)	36	34
Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3 N0-x M0)	10	9
Metastasierte Tumoren	32	30
Relapse nach kurativer Therapie	10	9
Adjuvant	10	9
Neoadjuvant	8	8

Tab. 17: Bicalutamid 50 mg im Rahmen einer MAB unter Berücksichtigung von Tumorstadium und Indikation (n=106).

Indikation	Anzahl Fälle	%
Lokal begrenzte Tumoren (T1-2 N0-x M0)	7	37
Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3 N0-x M0)	3	16
Metastasierte Tumoren(T1-4/x N+ und/oder M1)	8	42
Relapse nach kurativer Therapie	0	0
Adjuvant	0	0
Neoadjuvant	1	5

Tab. 18: Einsatz von Bicalutamid 150 mg im Rahmen einer MAB (n = 19).

	Anzahl	%
MAB (Bicalutamid 50)		
Primäre Hormontherapie	55	50
Sekundäre Hormontherapie	37	33
Tertiäre/+ Hormontherapie	19	17
(MAB) Bicalutamid 150		
Primäre Hormontherapie	5	25
Sekundäre Hormontherapie	10	50
Tertiäre/+ Hormontherapie	5	25

Tab. 19: Der Einsatz von Bicalutamid in der MAB im Verlauf der Hormontherapie beim Prostatakarzinom (Tab. 17 gibt nur 19 Patienten (150 mg) an, hier sind 20 Patienten aufgeführt, weil ein Patient 2 x MAB bekommen hat und bei den metastasierten Fällen mitgezählt wurde).

Indikation	Primäre MAB		Sekundäre MAB	
	Anzahl der Fälle	%	Anzahl der Fälle	%
Lokal begrenzte Tumoren (T1-2 N0-x M0)	29	46	17	36
Lokal fortgeschrittene Tumoren (T3 N0-x M0)	10	16	15	32
Metastasierte Tumoren (T1-4/x N+ und/oder M1)	5	8	11	24
Relapse nach kurativer Therapie	1	2	1	2
Adjuvant	8	13	2	4
Neoadjuvant	10	16	1	2

Tab. 20: Bicalutamid 50 mg in der MAB im Verlauf der Hormontherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums (primär n = 63, sekundär n = 47).

	Randomisierte kontrollierte Studie	Versorgungsstudie
Ziel	experimentell	naturalistisch
Design	Wirksamkeit	Wirkung
Patientenselektion	hoch	niedrig
Ärzteselektion	hoch	niedrig
Standardisierung	hoch	niedrig
Endpunkte	hart	weich
Primäre Relevanz	Therapieprinzip	Versorgung

Tab. 21: Grundcharakteristika von randomisierten kontrollierten Studien und Studien der Versorgungsforschung.

Risikogruppe	PSA-Wert ng/ml	Gleason Score	Tumorstadium
Niedriges Risiko	< 10	≤ 6	T1c, T2a
Mittleres Risiko	10 – 20	7	T2b
Hohes Risiko	<20	8-10	≥ T2c

Tab. 22: Risikostratifizierung nach D'Amico (118).

Stadium	Festlegung
D 1	Pelviner Lymphknotenbefall
D 1.5	PSA-Anstieg nach lokaler Therapie
D 2	Metastasen(viszeral und ossär)
D 2.5	PSA-Anstieg nach PSA-Nadir
D 3	hormonrefraktäres PCa
D 3.5	hormonempfindlich
D 4	hormonunempfindlich

Tab. 23: Definitionen des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, modifiziert nach Crawford und Blumenstein (117).

8.2 Abbildungen

- Abb. 1: Angriffspunkt Androgenrezeptor: Antiandrogenwirkung an der Prostatazelle im Rahmen des hormonellen Regelkreises der testikulären Androgensynthese modifiziert nach de Voogt (119). DHT bindet an den Androgenrezeptor im Zellkern und aktiviert die verschiedenen Zellfunktionen. Antiandrogene blockieren kompetitiv den Androgenrezeptor. Der Komplex kann nicht mehr mit dem Chromatin in Wechselwirkung treten. 60
- Abb. 2: Darstellung der Möglichkeiten zur Unterbrechung der Hypothalamus–Hypophysen–Gonaden–Achse in Anlehnung an de Voogt (119) als Grundlage der testikulären Hormonablation..... 61
- Abb. 3: Bildung und Wirkung der Androgene mit Feedbackkontrolle (T = Testosteron)..... 62
- Abb. 4: Bicalutamid in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und sein kompetitiver Wirkmechanismus in Anlehnung an Wolff (120). 63
- Abb. 5: QOL im Vergleich von Kastration und Antiandrogentherapie beim lokal fortgeschrittenem PCA (M0) nach Iversen für Bicalutamid 150 mg. Quantitative Bewertung mit 95%-igen zweiseitigen Konfidenzintervallen (53). 64
- Abb. 6: Studien-Design der EPC-Studie (57) Methodik: 1:1-Randomisierung zwischen Bicalutamid 150 mg/Tag oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Endpunkte: Gesamtüberleben und Zeit bis zur objektiven Progression (objektives PFS) bzw. Unverträglichkeit..... 65
- Abb. 7: Verteilung der Untergruppen lokal fortgeschritten/lokal begrenzt im Design der EPC-Studie (57). 66
- Abb. 8: Progressionshäufigkeit unter Bicalutamid vs. Standardtherapie in der 3. Gesamtanalyse der EPC-Studie bei einem medianen Follow-up von 7,4 Jahren (56). 66
- Abb. 9: Mortalität unter Bicalutamid vs. Standardtherapie in der 3. Gesamtanalyse der EPC- .. 67
- Abb. 10: Überlebensverbesserung durch MAB beim metastasierten PCA (73). 68
- Abb. 11: Anzahl der Verordnungen von Bicalutamid 50 mg und 150 mg in den teilnehmenden Praxen inkl. Flare-up (n = 272 Einheiten, eine Einheit = 1 Behandlungskonzept , Flare-up ist separat eine Einheit, IAB auch eine Einheit)..... 69
- Abb. 12: Verordnungen von Bicalutamid 50 und 150 in den teilnehmenden Praxen in Rela- 69
- Abb. 13: Verteilung der Indikationen zum Einsatz von Bicalutamid im Rahmen der Flare-up Prophylaxe (n = 54 Zyklen). 70
- Abb. 14: Einsatz von Bicalutamid zur Flare-up Prophylaxe unter Berücksichtigung des Tumorstadiums (dunkelblau = %-Anteil des Tumorstadiums am Gesamtkollektiv, hellblau

= %-Anteil Flare-up im jeweiligen Tumorstadium - im metastasierten Stadium häufigerer Einsatz).....	70
Abb. 15: Die relative Verteilung der Tumorstadien und prozentualer Einsatz von Bicalutamid 150 mg in der Monotherapie.	71
Abb. 16: Die relative Verteilung der Tumorstadien und prozentualer Einsatz von Bicalutamid 50 mg in der MAB	71
Abb. 17: Anzahl der Patienten, die in den Jahren 1996 bis 2005 Bicalutamid 50 mg/150 mg erhalten hatten (n = 523, d.h. 1 Patient in einem Jahr = 1 Einheit, 2. Jahr 2.Einheit).....	72
Abb. 18: Relation zwischen Patienten, die von 1997 bis 2005 mit Bicalutamid 50 mg bzw. 150 mg behandelt worden waren (n = 523).	72
Abb. 19: Verordnungsverhalten für Bicalutamid 50 (n = 174) und 150 (n = 47) in Abhängigkeit vom Versichertenstatus.	73
Abb. 20: Behandlung und Resultate innerhalb des EPC-Programms. Ausnahmsweise erhielten drei Patienten Kryotherapie und ein Patient eine kombinierte Hormontherapie. Alle randomisierten Patienten wurden in die Intent-To-Treat Wirksamkeitsanalyse aufgenommen (58).	74
Abb. 21: Relative Verordnung für Bicalutamid 50 mg/150 mg in Abhängigkeit vom Versichertenstatus.	74
Abb. 22: Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite leitliniengerecht therapierte Patienten mit systolischer Dysfunktion nach NYHA-Klassifizierung im INH- Register Würzburg (112).75	
Abb. 23: Relation Mortalität und Leitlinienkonformität bei der Therapie der Herzinsuffizienz gemäß konsekutivem INH- Register der Med. Klinik I Universität Würzburg nach Angaben von Prof. Ertl (112).	76

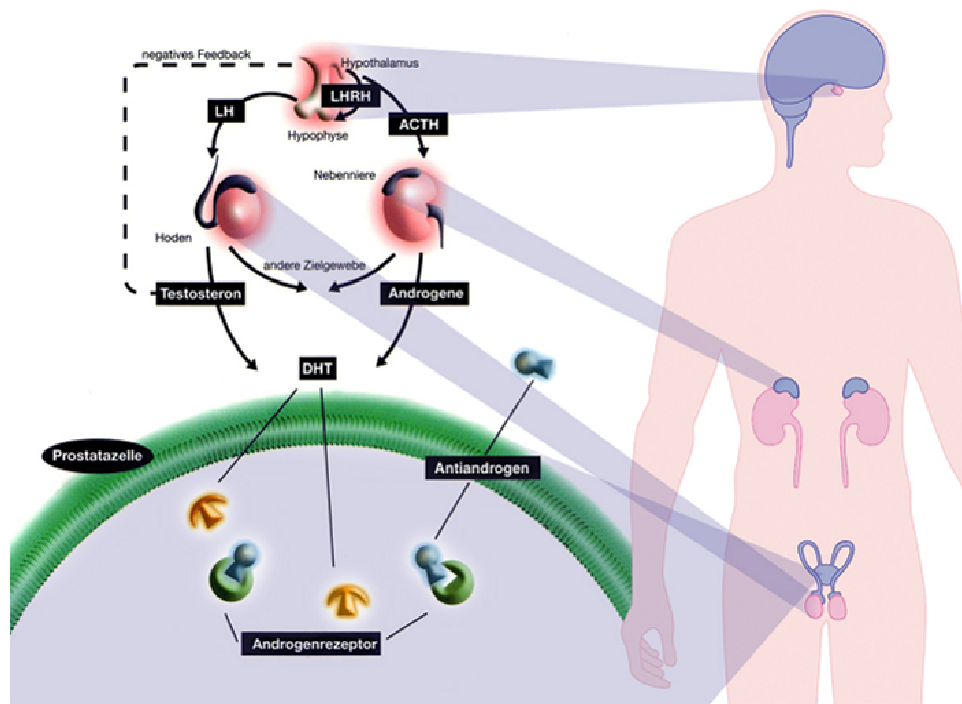


Abb. 1: Angriffspunkt Androgenrezeptor: Antiandrogenwirkung an der Prostatazelle im Rahmen des hormonellen Regelkreises der testikulären Androgensynthese modifiziert nach de Voogt (119). DHT bindet an den Androgenrezeptor im Zellkern und aktiviert die verschiedenen Zellfunktionen. Antiandrogene blockieren kompetitiv den Androgenrezeptor. Der Komplex kann nicht mehr mit dem Chromatin in Wechselwirkung treten.

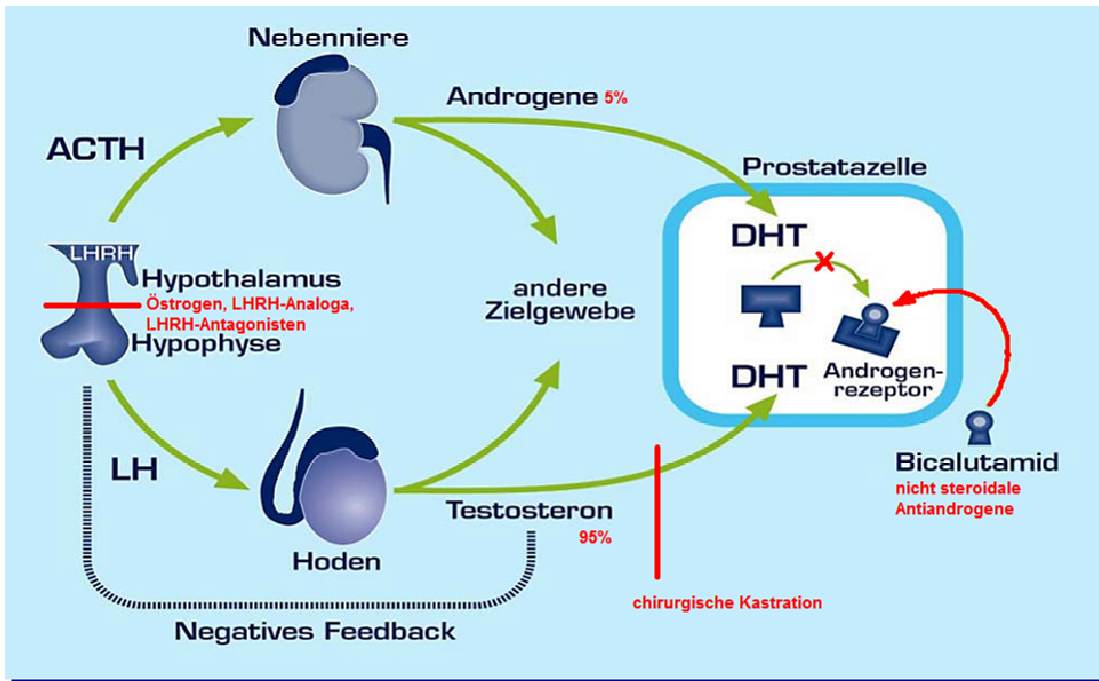


Abb. 2: Darstellung der Möglichkeiten zur Unterbrechung der Hypothalamus–Hypophysen–Gonaden–Achse in Anlehnung an de Voogt (119) als Grundlage der testikulären Hormonablation.

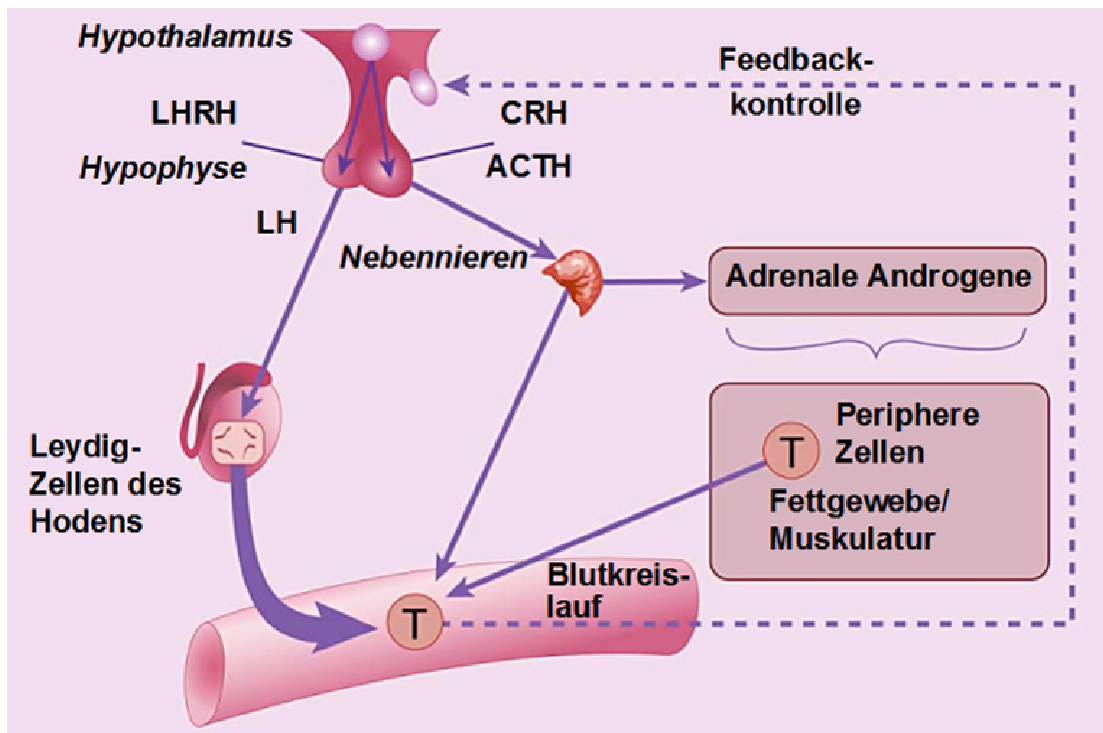


Abb. 3: Bildung und Wirkung der Androgene mit Feedbackkontrolle (T = Testosteron).

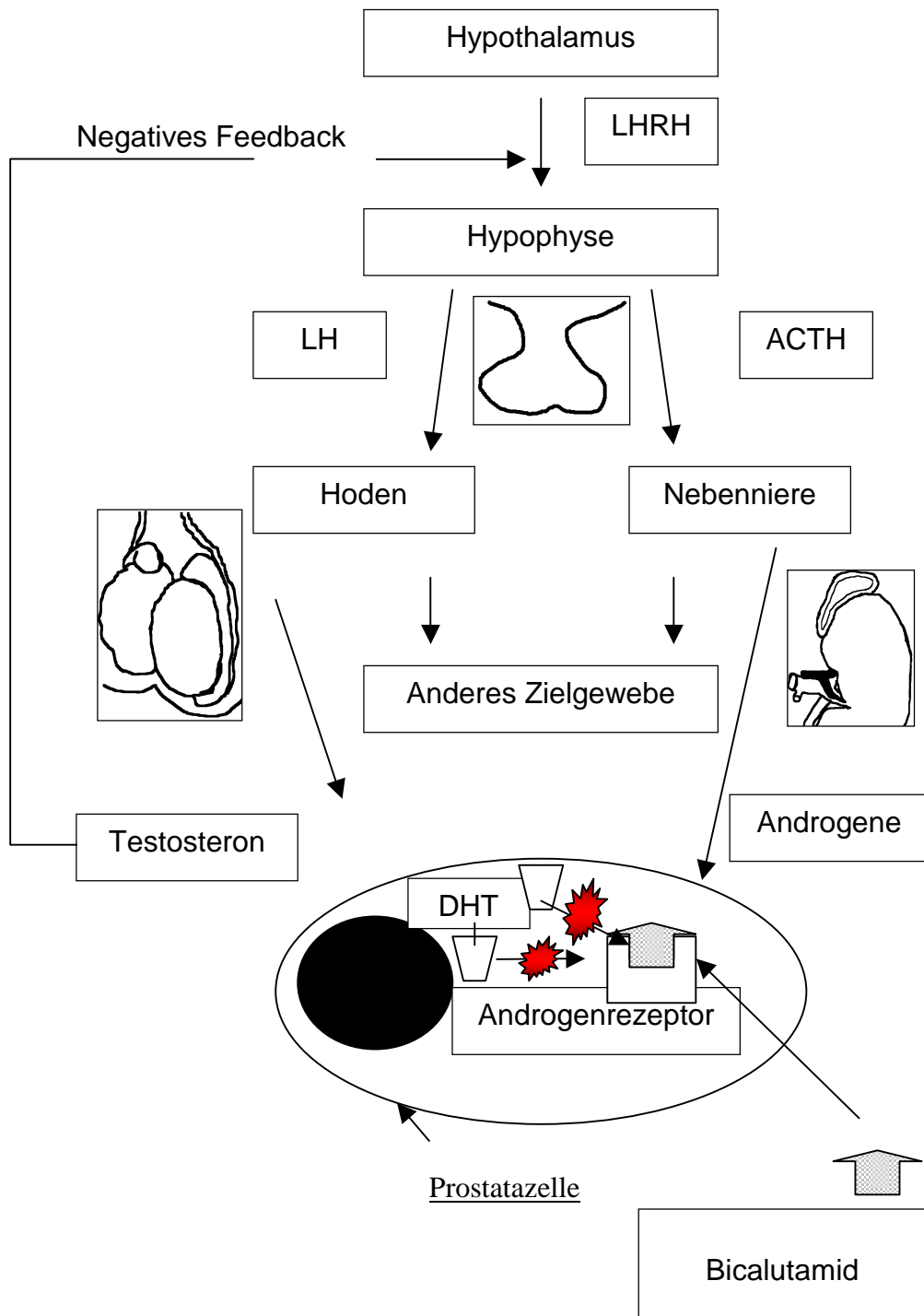


Abb. 4: Bicalutamid in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und sein kompetitiver Wirkmechanismus in Anlehnung an Wolff (120).

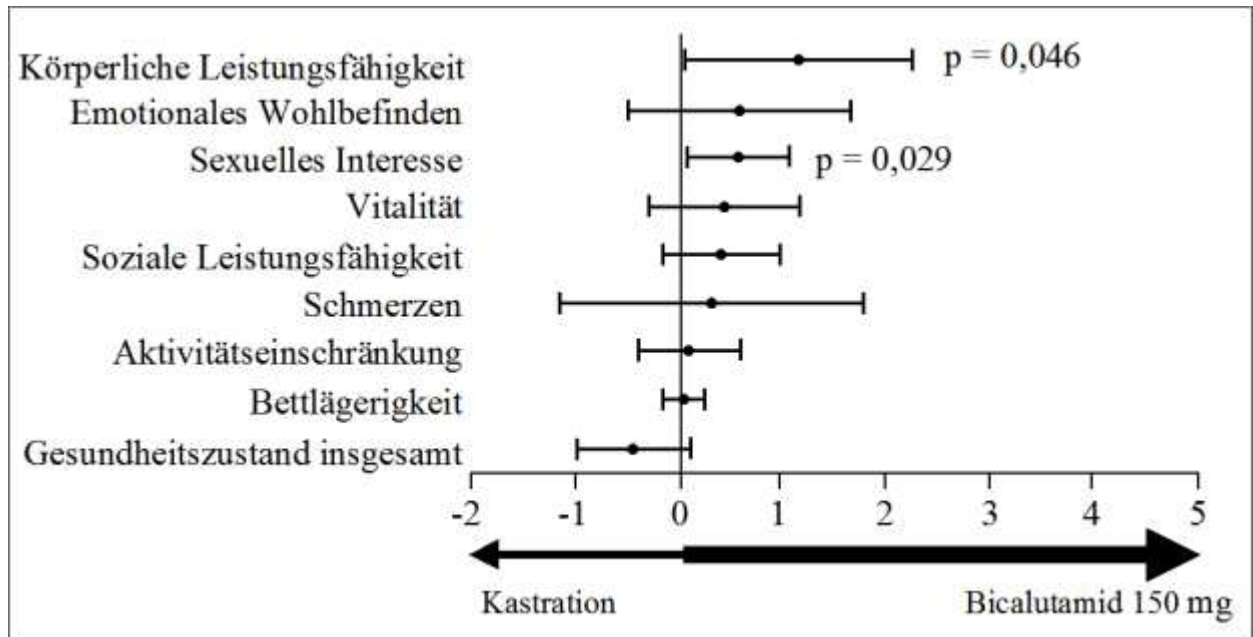
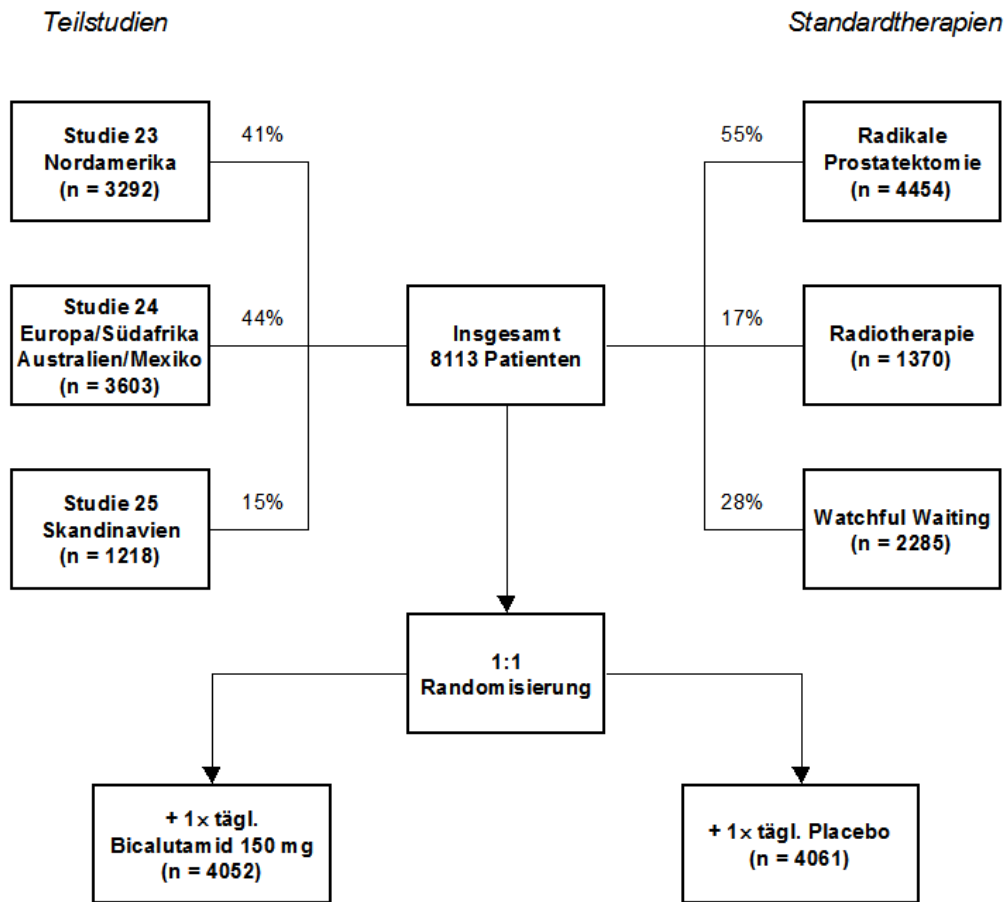


Abb. 5: QOL im Vergleich von Kastration und Antiandrogentherapie beim lokal fortgeschrittenem PCA (M0) nach Iversen für Bicalutamid 150 mg. Quantitative Bewertung mit 95%-igen zweiseitigen Konfidenzintervallen (53).



Untergruppen

Lokal begrenztes Tumorstadium	Lokal fortgeschrittenes Tumorstadium
T1-2;N0-Nx;M0	T3-4;alle N;M0 oder alle T;N+;M0
Strahlentherapie: 1065 Patienten	Strahlentherapie: 305 Patienten
Radikale Prostatektomie: 2735 Patienten	Radikale Prostatektomie: 1719 Patienten
Watchful waiting: 1628 Patienten	Watchful waiting: 657 Patienten

Abb. 6: Studien-Design der EPC-Studie (57) Methodik: 1:1-Randomisierung zwischen Bicalutamid 150 mg/Tag oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Endpunkte: Gesamtüberleben und Zeit bis zur objektiven Progression (objektives PFS) bzw. Unverträglichkeit.

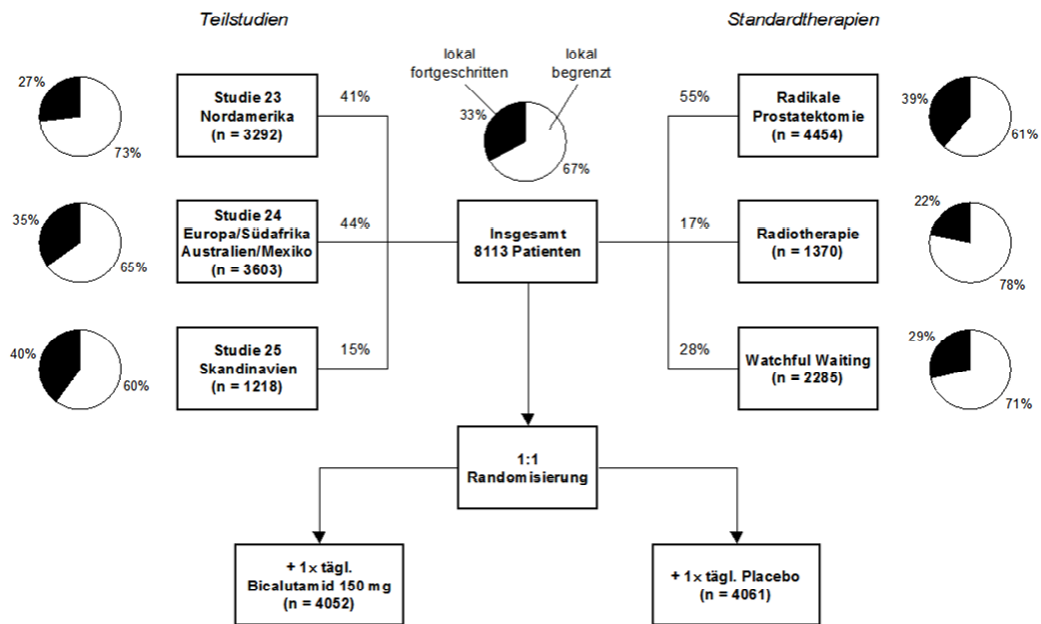


Abb. 7: Verteilung der Untergruppen lokal fortgeschritten/lokal begrenzt im Design der EPC-Studie (57).

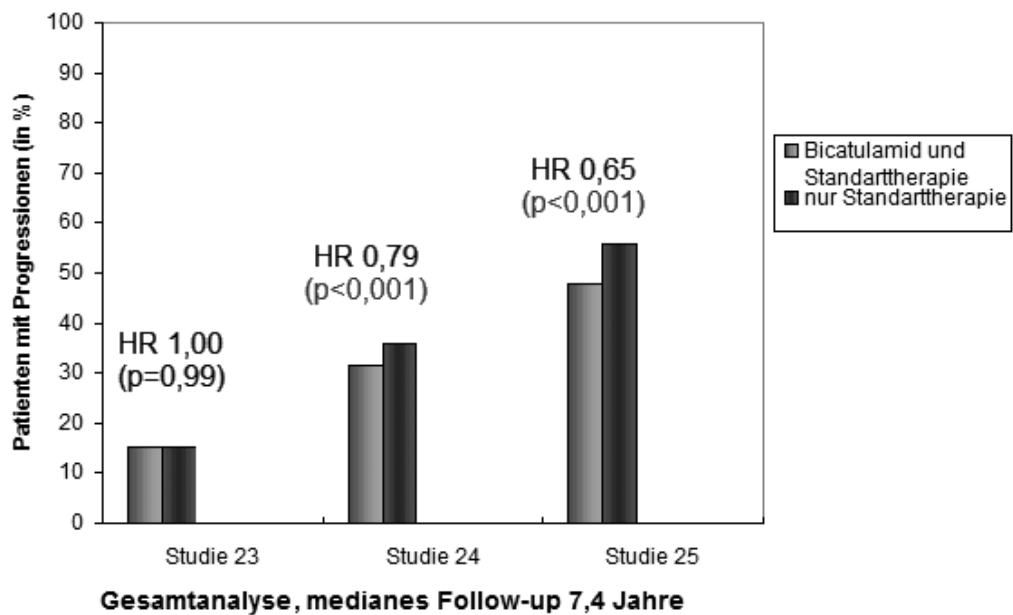


Abb. 8: Progressionshäufigkeit unter Bicalutamid vs. Standardtherapie in der 3. Gesamtanalyse der EPC-Studie bei einem medianen Follow-up von 7,4 Jahren (56).

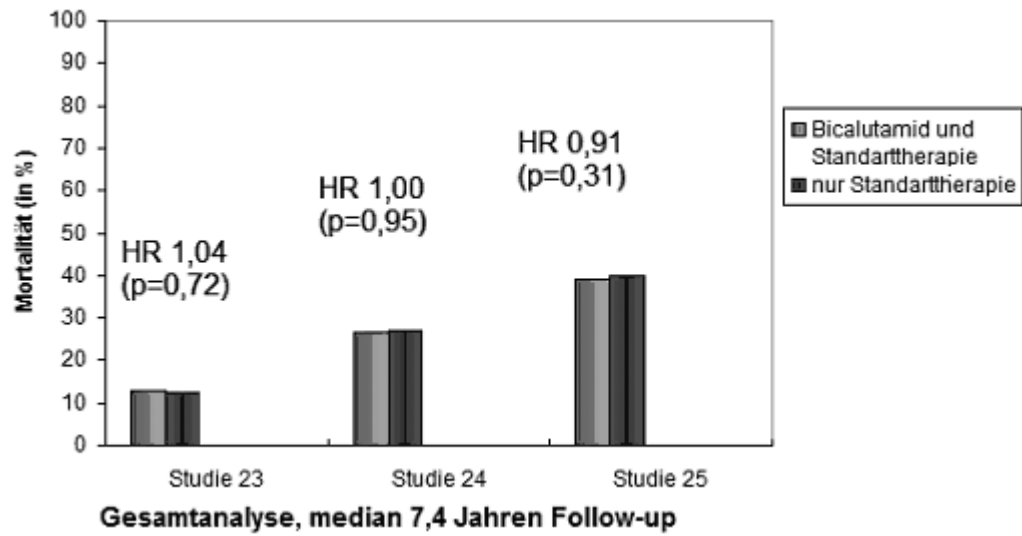


Abb. 9: Mortalität unter Bicalutamid vs. Standardtherapie in der 3. Gesamtanalyse der EPC-Studie bei einem medianen Follow-up von 7,4 Jahren (56).

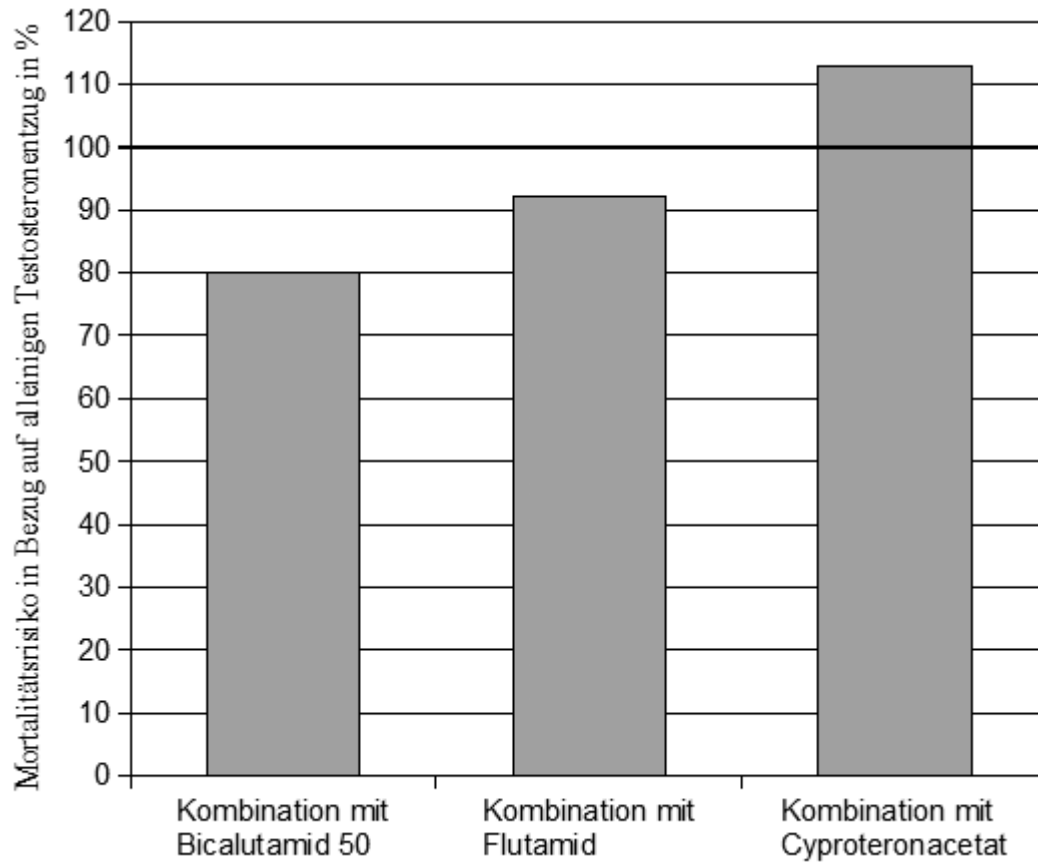


Abb. 10: Überlebensverbesserung durch MAB beim metastasierten PCA (73).

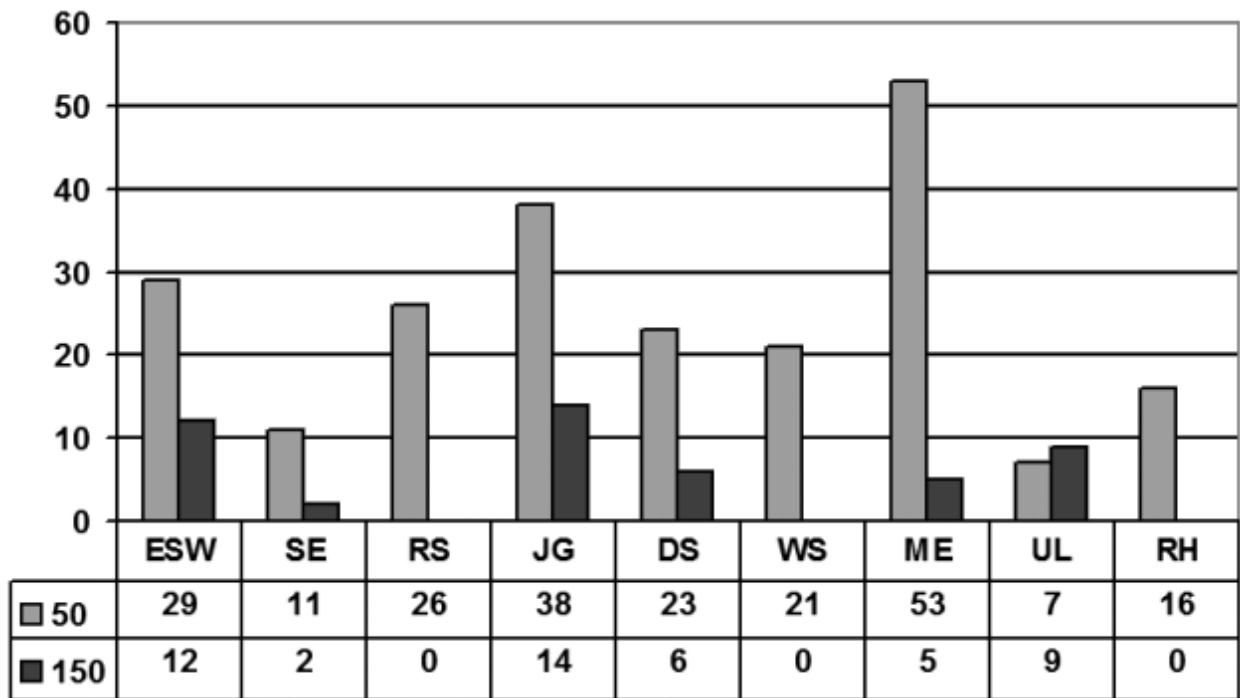


Abb. 11: Anzahl der Verordnungen von Bicalutamid 50 mg und 150 mg in den teilnehmenden Praxen inkl. Flare-up (n = 272 Einheiten, eine Einheit = 1 Behandlungskonzept, Flare-up ist separat eine Einheit, IAB auch eine Einheit).

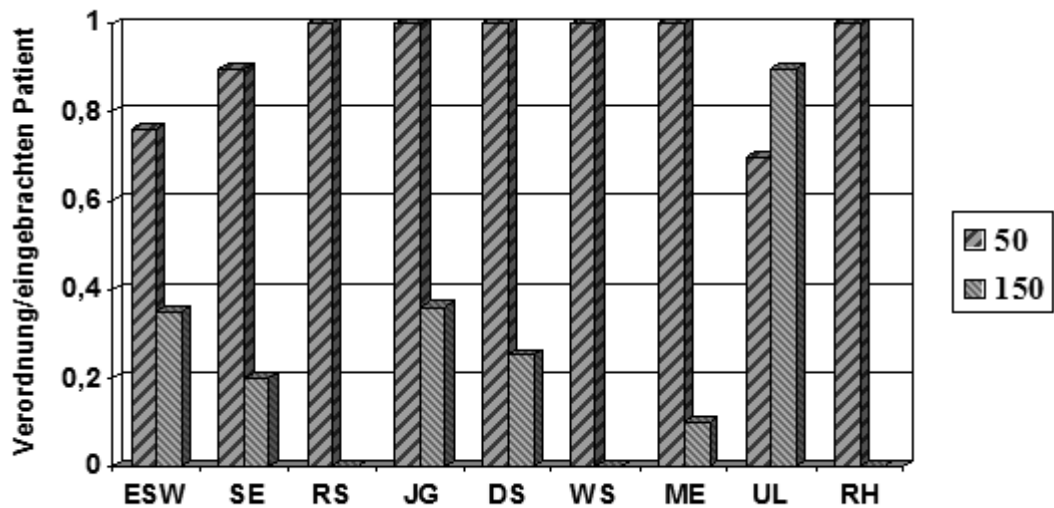


Abb. 12: Verordnungen von Bicalutamid 50 und 150 in den teilnehmenden Praxen in Relation zu den eingebrachten Patienten (inkl. Flare-Up) (n = 272).

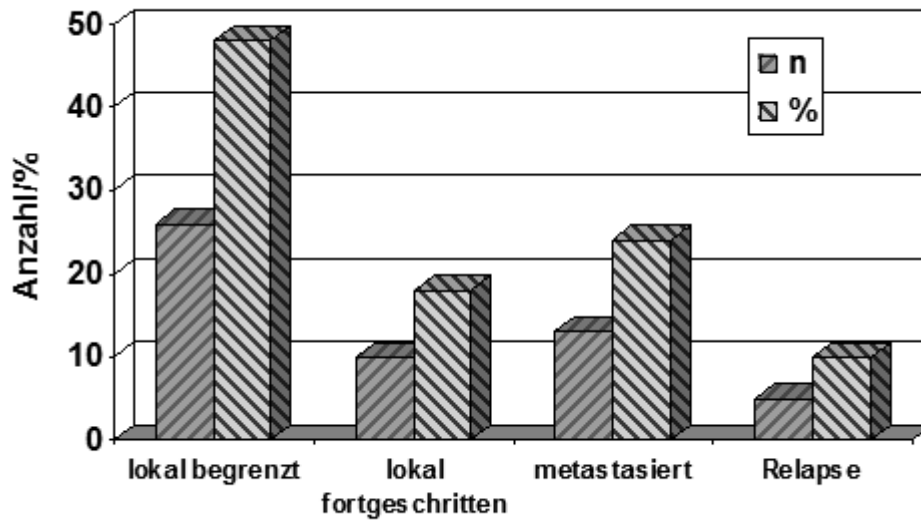


Abb. 13: Verteilung der Indikationen zum Einsatz von Bicalutamid im Rahmen der Flare-up Prophylaxe (n = 54 Zyklen).

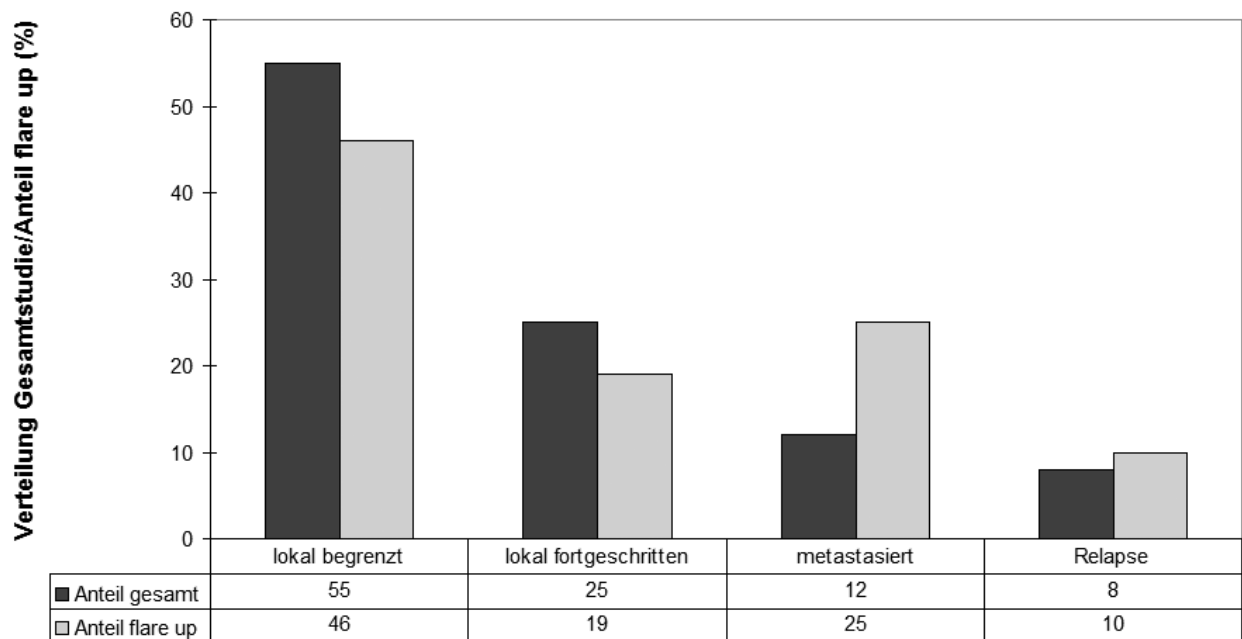


Abb. 14: Einsatz von Bicalutamid zur Flare-up Prophylaxe unter Berücksichtigung des Tumorstadiums (dunkelblau = %-Anteil des Tumorstadiums am Gesamtkollektiv, hellblau = %-Anteil Flare-up im jeweiligen Tumorstadium - im metastasierten Stadium häufigerer Einsatz).

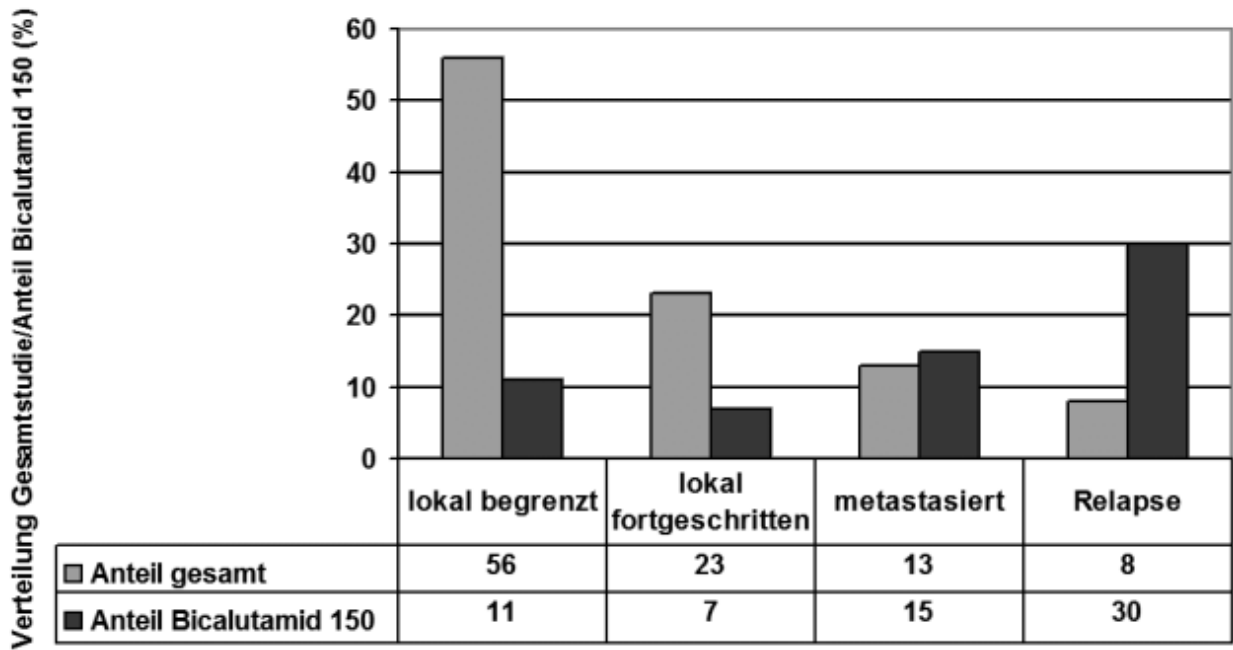


Abb. 15: Die relative Verteilung der Tumorstadien und **prozentualer** Einsatz von Bicalutamid 150 mg in der Monotherapie.

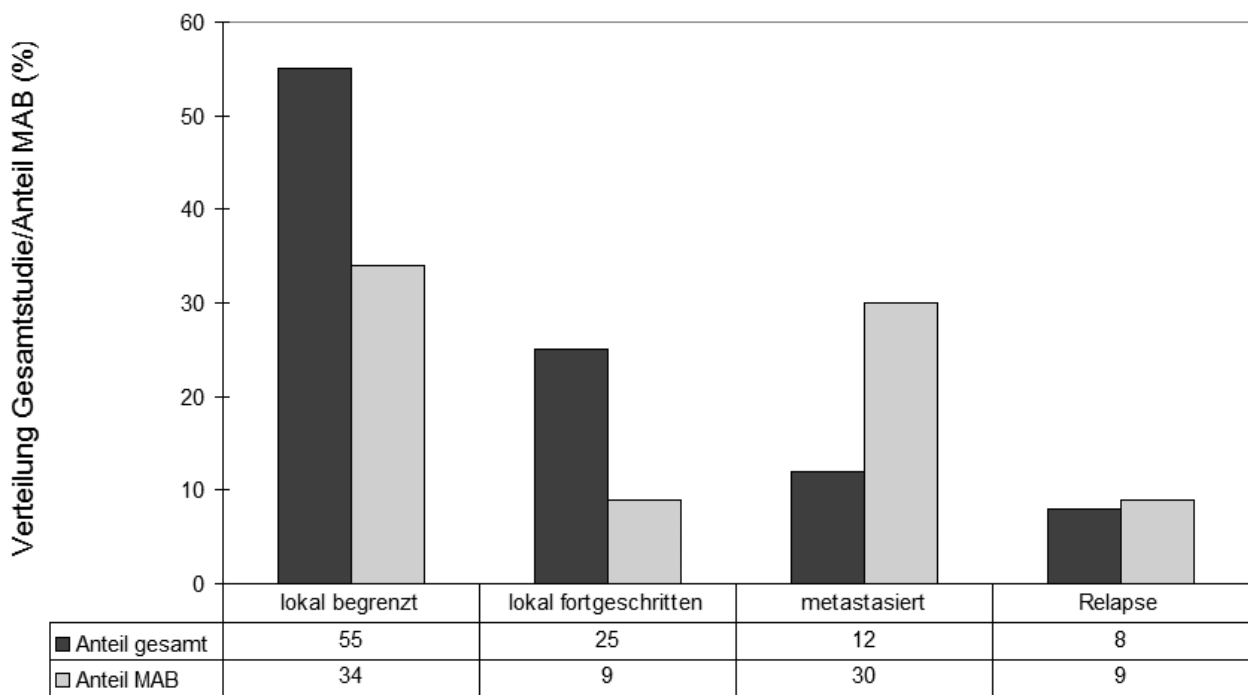


Abb. 16: Die relative Verteilung der Tumorstadien und **prozentualer** Einsatz von Bicalutamid 50 mg in der MAB

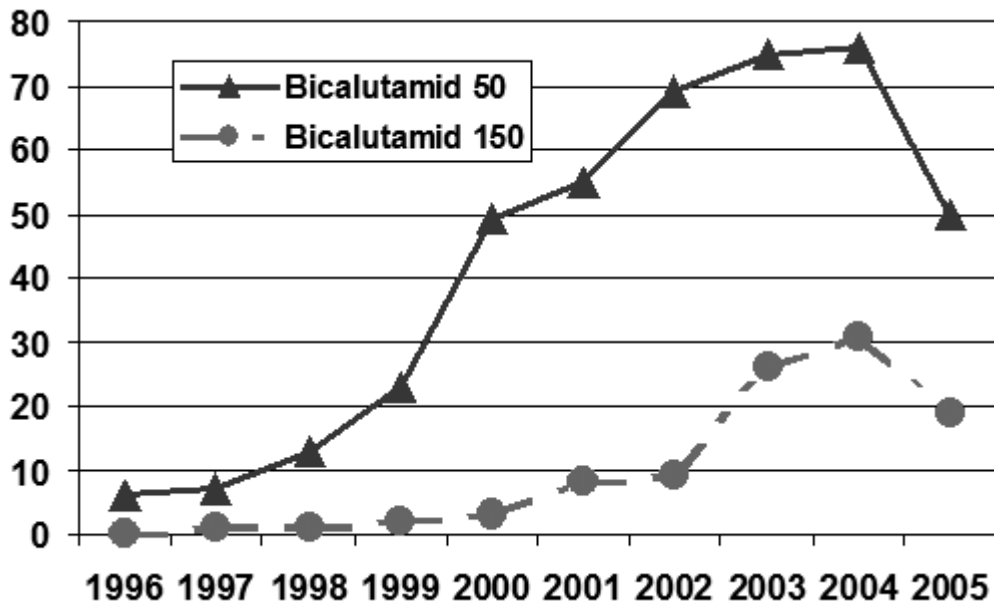


Abb. 17: Anzahl der Patienten, die in den Jahren 1996 bis 2005 Bicalutamid 50 mg/150 mg erhalten hatten (n = 523, d.h. 1 Patient in einem Jahr = 1 Einheit, 2. Jahr 2.Einheit).

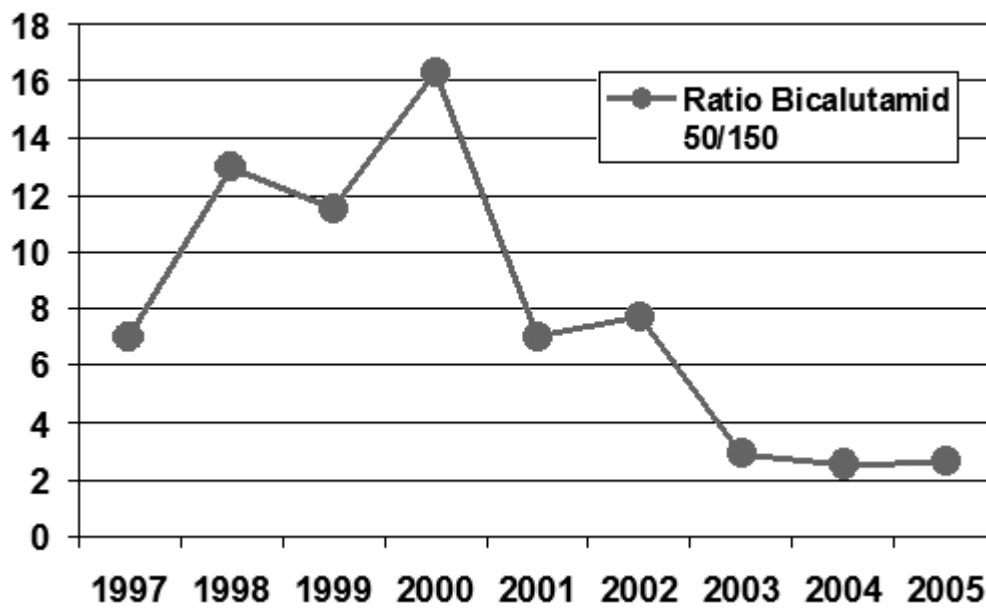


Abb. 18: Relation zwischen Patienten, die von 1997 bis 2005 mit Bicalutamid 50 mg bzw. 150 mg behandelt worden waren (n = 523).

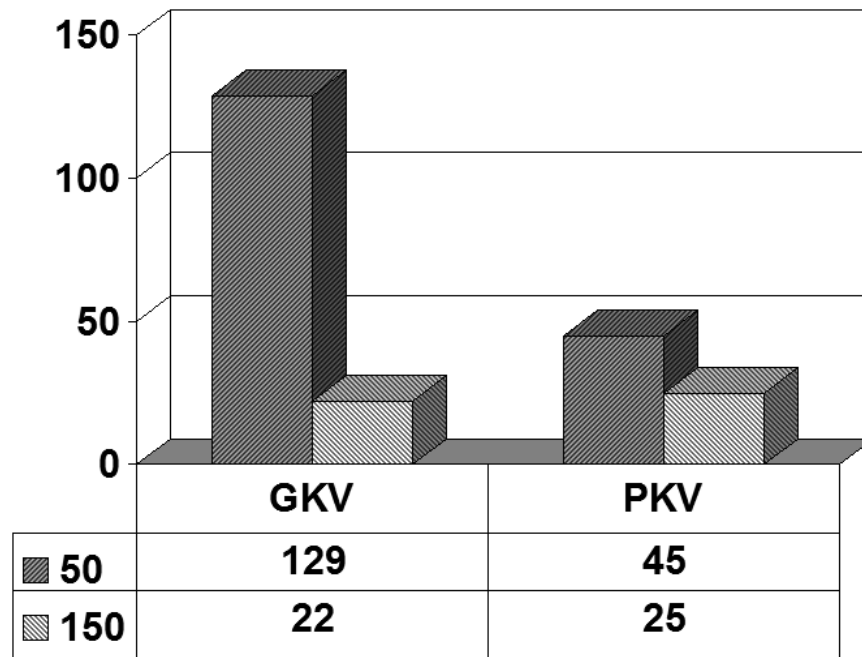


Abb. 19: Verordnungsverhalten für Bicalutamid 50 (n = 174) und 150 (n = 47) in Abhängigkeit vom Versichertenstatus.

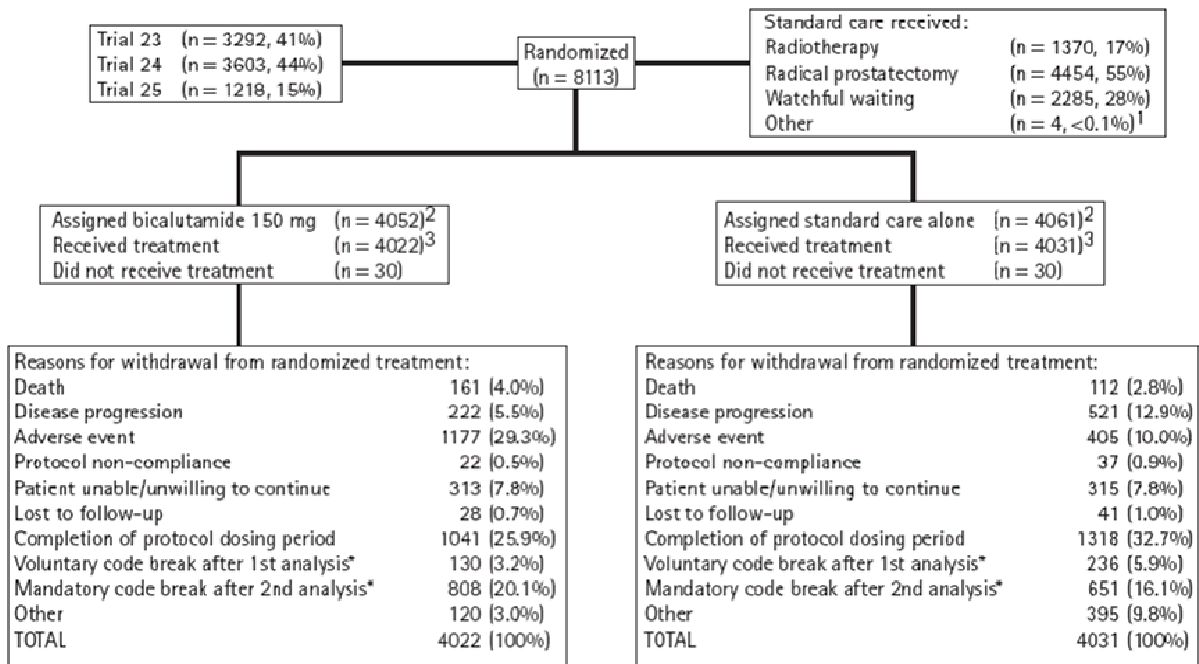


Abb. 20: Behandlung und Resultate innerhalb des EPC-Programms. Ausnahmsweise erhielten drei Patienten Kryotherapie und ein Patient eine kombinierte Hormontherapie. Alle randomisierten Patienten wurden in die Intent-To-Treat Wirksamkeitsanalyse aufgenommen (58).

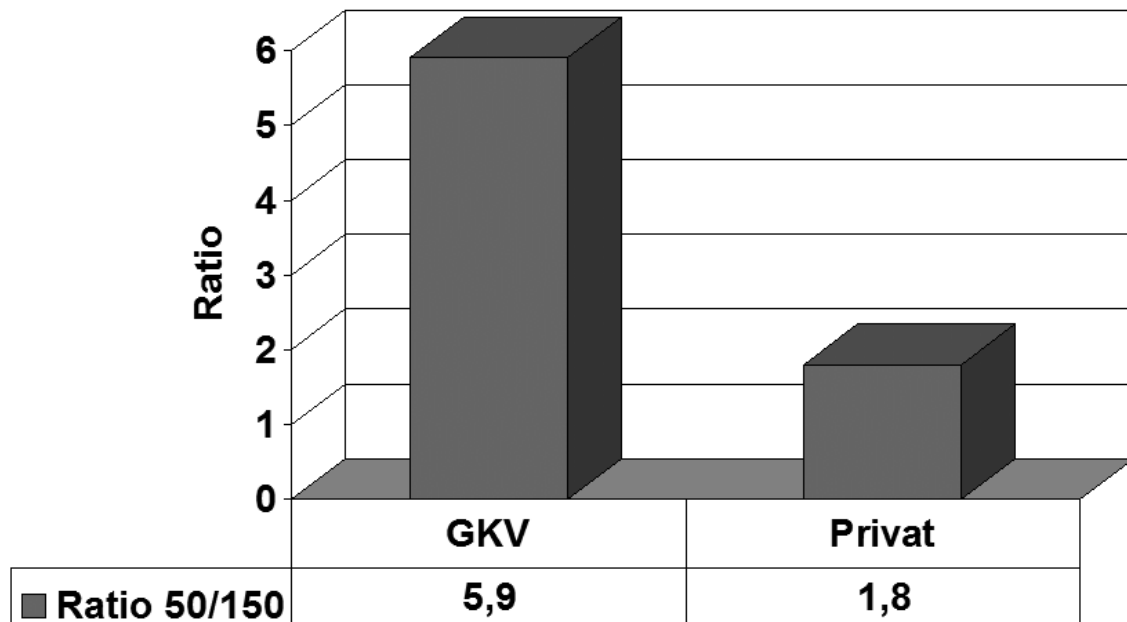


Abb. 21: Relative Verordnung für Bicalutamid 50 mg/150 mg in Abhängigkeit vom Versichererstatus.

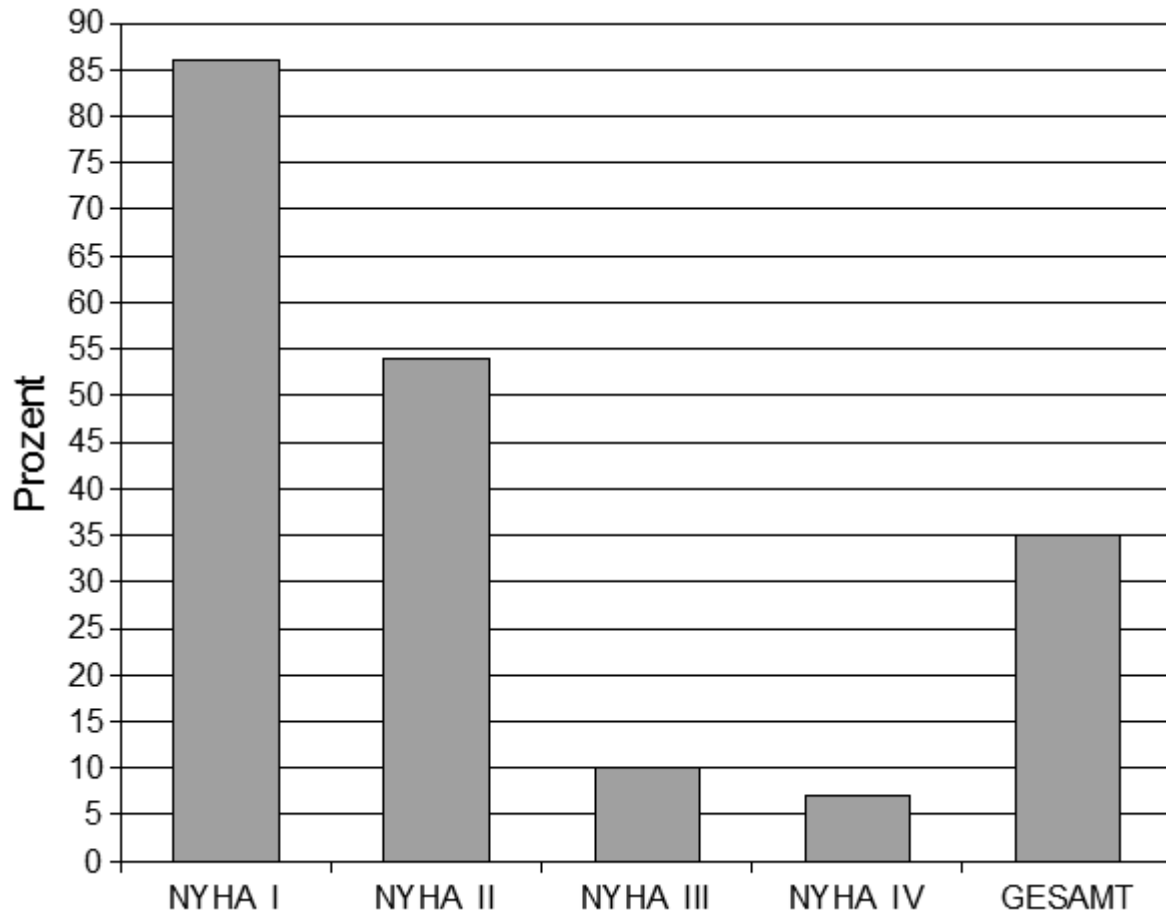


Abb. 22: Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite leitliniengerecht therapierte Patienten mit systolischer Dysfunktion nach NYHA-Klassifizierung im INH- Register Würzburg (112).

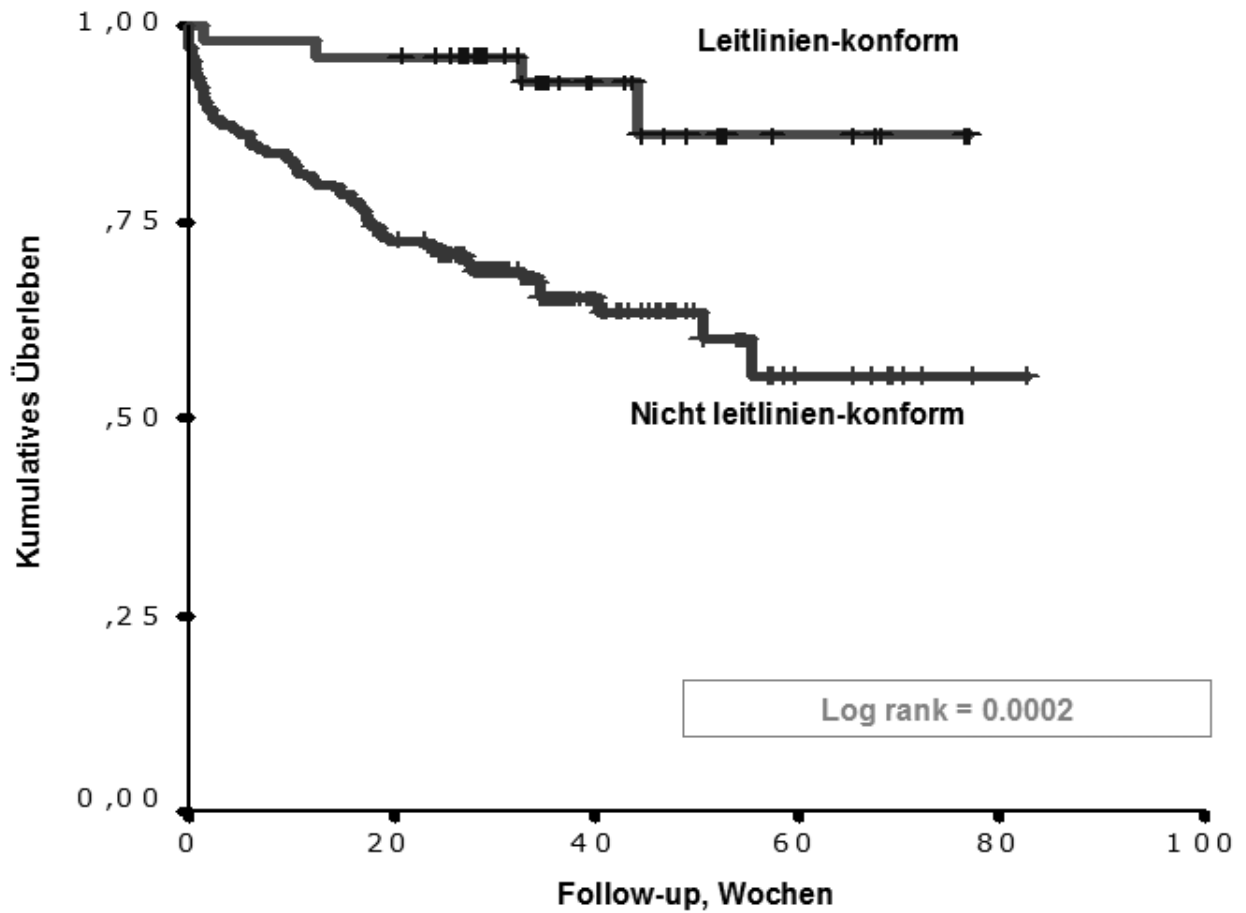


Abb. 23: Relation Mortalität und Leitlinienkonformität bei der Therapie der Herzinsuffizienz gemäß konsekutivem INH- Register der Med. Klinik I Universität Würzburg nach Angaben von Prof. Ertl (112).

9. Literaturverzeichnis

1. Hunter J. Observations on certain parts of animal economy, London, 1786; 105
2. Gruber W. Untersuchungen einiger Organe eines Castraten, Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin: Lytton B., 1847: 463-476
3. Pelikan E.V. Gerichtlich- medicinische Untersuchungen über das Skopzenthum in Rußland nebst historischen Notizen mit 16 chromolithogr. Taf., 3 geograph. Karten und mehreren in den Text gedruckten Holzschnitten. Aus dem Russischen ins Deutsche übersetzt von Iwanoff N., Giessen, St. Petersburg. 1875 Ricker VII, 210: 11
4. White J.W. The present position of the surgery of the hypertrophied prostate, Ann Surg 1893; 18: 152-188
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: 1. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293
6. Schally AV, Nair RM, Redding TW, Arimura A. Isolation of the luteinizing hormone and follicle- stimulating hormone- releasing hormone from porcine hypothalami, J Biol Chem 1971; 246: 7230-7236
7. Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Coy DH, Schally AV. Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone releasing hormone agonist of human chorionic gonadotropin, Biochem Biophys Res Commun 1977; 76: 855-862
8. Scott WW, Menon M, Walsh PC. Hormonal therapy of prostatic cancer, Cancer 1980; 45 Suppl 7: 1929-1936

9. Redding TW, Schally AV, Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp6 analogue of luteinizing hormone- releasing hormone 1981; Proc Natl Acad Sci U.S.A.78: 6509-6512
10. Tolis G, Ackman D, Stellos A, Metha A, Labrie F, Fazekas AT, Comaru- Schally AV. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone- releasing hormone agonists. Proc Natl Acad Sci U.S.A.1982; 79: 1658-1662
11. Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling, DW, Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. Eur Urol 1995; 28: 273-283
12. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. Cancer 1993; 72: 3888-3995
13. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: result of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 1988; 7: 165-170
14. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Richiutti D, Resnick MT. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology 2000; 56: 1021-1024
15. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. Eur Urol 2006; 49: 54-58
16. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005; 294: 238-244
17. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. BJU Int 2002; 90: 427-432

18. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 161: 181-186
19. Morales A, Heaton JP, Carson CC. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163: 705-712
20. Frick J, Jungwirth J, Rován E. Androgens and the prostate. in Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.) *Testosterone-action-deficiency-substitution*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1998; ISBN 3-540-64238-8: 259-291
21. Stenzl A, Prostatakarzinom, Interdisziplinäres Tumorzentrum Universität Tübingen, <http://www.tumorzentrum-tuebingen.de/pdfinhal/prostata.pdf>, 2004
22. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1- 2 trial of DES plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 169-172
23. Altwein JE in *Uro-Onkologie* Hrsg. Rübben H. 1997; ISBN 3-540-61163-0: 345
24. Kühn MW, Weissbach L, Hinke A. Primary therapy of metastatic prostate carcinoma with depot gonadotropin- releasing hormone analogue goserelin versus estramustine phosphate. *Urology* 1994; 43: 61-67
25. Sugiono M, Winkler MH, Okeke AA, Benney M, Gillatt DA. Bicalutamide vs. cyproterone acetate in preventing flare with LHRH analogue therapy for prostate cancer-a pilot study. *Prostate Cancer* 2005; *Prostatic Dis* 8: 91-94
26. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58: 5-9
27. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002 167(4): 1670-1674

28. Mongiat-Artus P, Teillac P. Abarelix: the first gonadotrophin - releasing hormone antagonist for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2171-2179
29. McLeod DG, Zinner N, Tomera K et al. Abarelix Study Group: A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprorelide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 756-761
30. Ayub M, Levell MJ. The effect of ketokonazole related imidazole drugs and antiandrogens on [3H] R 1881 binding to the prostatic androgen receptor and [3H] 5 alpha - dihydrotestosterone and 3 [H] cortisol binding to plasma proteins. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 251-255
31. Altwein JE in *Uro-Onkologie* Hrsg. Rübben H. 1997; ISBN 3-540-61163-0: 349.
32. Soloway MS, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71 Suppl 2: 1083-1088
33. Labrie F, Belanger A, Dupont A. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. *Clin Invest Med* 1993; 16: 475-492
34. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal - the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149: 607-609
35. Small EJ, Carroll PR. Prostate specific antigen decline after Casodex withdrawal - evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43: 408-410
36. Sella A, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate. *Urology* 1998; 52: 1091-1093
37. Breul J, Paul R. Anti-androgen withdrawal syndrome. *Urologe A* 1998; 37: 156-158
38. Wei JT. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology* 1999; 54: 607-611

39. Breul J. Prostatakarzinom in Manual Urogenitale Tumoren. Hrsg. Liedl, B. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt- Verlag, München 2003; ISBN-13: 9783886038200: 1-42
40. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median follow up of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172: 1865-1870
41. Kolvenbag GJ, Blackledge GR, Gotting-Smith K. Bicalutamide (Casodex) in the treatment of prostate cancer: history of clinical development. *Prostate* 1998; 34: 61-72
42. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272-2276
43. Smith MR, Fallon MA, Goode MJ. Cross-Sectional Study of Bone Turnover during Bicalutamide Monotherapy for Prostate Cancer. *Urology* 2003; 61: 127-131
44. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2546-2553
45. Morote J, Martinez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G, Reventós J. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 2003; 44: 661-665
46. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439-444
47. Krupski TL, Smith MR, Lee WC et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 2004; 101: 541-549

48. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 1952-1956
49. Gillatt DA, Bolton CH, Chadwick D, Downs LG, Hopton MI, Gingell JC. Lipoprotein levels following treatment with cyproterone acetate or LHRH analogues. *Br J Urol* 1993; 71: 728-730
50. Jenkins V, Fallowfield L, Edginton T, Payne H, Hamilton E. Preferences of healthy men for two different endocrine treatment options offered for locally advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1329-1335
51. Tyrell CJ, Kaisary AV, Iversen P et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447-456
52. Iversen P, Tyrell CJ, Kaisary AV et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000; 164: 1579-1582
53. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999; 36 Suppl 2: 20-26
54. Iversen P. Update of monotherapy trials with the new anti-androgen casodex, International Casodex investigators. *Eur Urol* 1994; 26 Suppl 1: 5-9
55. Kolvenbag GJ, Iversen P, Newling DW. Antiandrogen monotherapy: a new form of treatment for patients with prostate cancer, review. *Urology* 2001; 58 Suppl1: 16-23
56. Iversen P. The third analysis of the bicalutamide Early Prostate Cancer programme. *BJU Int* 2006 97: 438-439
57. See WA, McLeod D, Iversen P, Wirth M. The bicalutamide Early Prostate Cancer Program. Demography. *Urol Oncol* 2001; 6: 43-47

58. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamid 150 mg plus standard care vs. standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006; 97: 247-254
59. Wirth M, Tyrell C, Delaere K. et al. 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8: 194-200
60. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 267-270
61. McLeod DG, See WA, Klimberg I et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median follow-up. *J Urol* 2006; 176: 75-80
62. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577. Erratum in: *Ann Intern Med* 2005; 143: 764-765
63. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Clin Oncol* 2001; 19: 3750-3757
64. Robinson MR, Smith PH, Richards B, Newling DW, de Pauw M, Sylvester R. The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilbestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1995; 28: 273-283

65. Crawford ED, Wilson SS. Controversies of androgen ablation therapy for metastatic prostate cancer. *Curr Pharm Res* 2006 ; 12: 799-805
66. Dijkman GA, Fernandes del Moral P, Debruyne FM, Janknegt RA. Improved subjective responses to orchiectomy plus nilutamide in comparison to orchiectomy plus placebo in metastatic prostate cancer. International Anandron Study Group. *Eur Urol* 1995 27: 196-201
67. Denis LJ, Carnelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, Depauw M. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993; 42: 119-130
68. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998 33: 144-151
69. Labrie F, Dupont A, Belanger M et al. Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. *J steroid Biochem* 1985; 23: 833-841
70. Tangen CM, Faulkner GR, Crawford ED et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003; 2: 41-45
71. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 1537-1544
72. Labrie F, Candas B. Androgen blockade in prostate cancer. *Lancet* 2000; 356: 341-342
73. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU* 2004; 93: 1177-1182
74. Klotz L, Akakura K, Gillatt D, Solsona E, Tombal B. Advanced Prostate Cancer: Hormones and Beyond. *European Urology* 2007; Suppl 6: 354-364

75. Keine Autoren gelistet. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, *Lancet* 2000; 355: 1491-1498
76. Schellhammer P, Sharifi R, Block N et al. Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone- releasing hormone analogue therapy. *Urology* 1996; 47 Suppl 1A: 54- 60
77. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986; 58: 3546-3550
78. Trachtenberg J. Experimental treatment of prostatic cancer by intermittent hormonal therapy. *J Urol* 1987; 13: 785-788
79. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 80: 2275-2282
80. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors, apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 7: 2782-2790
81. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995; 45: 839- 845
82. Tunn U., Kurek R., Kienle E., Intermittent is as effective as continuous androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy, *J Urol*, 171: 384, 2004
83. Tunn U. The current status of intermittent androgen deprivation (IAD) therapy for prostate cancer: putting IAD under the spotlight. *BJU Int* 2007; 99 Suppl 1: 19-22
84. Tunn U. Studie EC 507 AUA 2007: abstract no. 91183

85. Albrecht W, Collette L, Fava C et al. Intermittent maximal androgen blockade in patients with metastatic prostate cancer: an EORTC feasibility study. *Eur Urol* 2003; 44: 505-511
86. Schasfoort EM, Van De Beek C, Newling DW. Safety and efficacy of a non-steroidal anti-androgen, based on results of a post marketing surveillance of nilutamide. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4: 112-117
87. Calais Da Silva FE, Bono A, Whelan P et al. South European Uro-Oncology Group. Phase 3 study of intermittent MAB versus continuous MAB international cooperative study. *Eur Urol* 2005; 4 abstr 902: 228
88. Calais Da Silva FE, Gonsalves F, Santos A et al. South European UroOncology Group, Phase 3 study intermittent monotherapy versus continuous combined androgen deprivation an international cooperative study. *Eur Urol* 2005; 4 abstr. 903: 228
89. Calais Da Silva FM, Calais Da Silva F, Bono A et al. Phase III intermittent MAB vs continuous MAB , *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2006; 24: 4513
90. Gleave M, Goldenberg SL, Bruchofsky N, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Prostate Cancer prostatic Dis* 1998; 1: 289-296
91. Miller K, Steiner U, Lignau A et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I*. 2007; 25: 5015
92. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48:546-551(Accessed Nov 2005 at http://www.uroweb.nl/files/uploaded_files/2005ProstateCancer.pdf)
93. Dootz H., Kuhlmann A., Hoffmann K. et al. *Rote Liste* ISBN-13: 9783939192107 2007: 86 222

94. See WA, Iversen P, Wirth M, McLeod D, Garside L, Morris T. Immediate Treatment with Bicalutamide 150 mg as Adjuvant Therapy Significantly Reduces the Risk of PSA Progression in Early Prostate Cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 512-518
95. See WA, Wirth M, McLeod DG et al. Casodex Early Prostate Cancer Trialist Group. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol* 2002; 168: 429-435
96. Tyrell CJ, Payne H, See WA et al. Casodex Early Cancer Trialists Group. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the randomized Early Prostate Cancer Program. *Radioth Oncol* 2005; 76: 4-10
97. Iversen P, Johansson JE, Lodding P et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer : 5.3-year median follow up from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172: 1871-1876
98. Kaisary AV, Iversen P, Tyrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with nonmetastatic prostate cancer ? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4: 196-203
99. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002; 60 Suppl 1: 64-71
100. Wittekind C, Meyer H-J, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumore, UICC. Springer Heidelberg 6. Auflage 2003; ISBN-13: 9783540436645
101. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004 ; 57: 358-365

102. Lieberman R. Evidence-based medical perspectives: the evolving role of PSA for early detection, monitoring of treatment response, and as a surrogate end point of efficacy for interventions in men with different clinical risk states for the prevention and progression of prostate cancer. *Am J Ther* 2004; 11: 501-506
103. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Urol* 2005; 173 Suppl A: 671
104. Ray ME, Thames HD, Levy LB et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: A multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 64: 1140-1150
105. Morant R, Bernhard J, Maibach R. Response and palliation in a phase II trial of gemcitabine in hormone-refractory metastatic prostatic carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAAK). *Ann Oncol* 2000; 11: 183-188
106. Consensus statement, guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041
107. Willich SN. Randomisierte kontrollierte Studien: Pragmatische Ansätze erforderlich. *Dtsch Ärztebl* 2006; 103: A 2524-2529
108. Morfeld M, Wirtz M. Methodische Ansätze in der Versorgungsforschung. Das Beispiel Evaluation der Disease-Management-Programme. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2006; 49: 120-129
109. Raspe H. Versorgungsforschung. Das gemeinsame Programm von BMBF und GKV, *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2006; 49:137-140
110. Stephenson R.A. Prostate cancer trends in the era of prostate-specific antigen. An update of incidence, mortality, and clinical factors from the SEER database. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 173-181

111. Seeber S. Ist das Problem der onkologischen „Off-Label“-Therapie lösbar? Forum DKG 2005; 6: 43-46
112. Ertl G., INH- Register Würzburg, Task Force Report der ESC: Eur Heart J 2001; 22: 1527- 1560
113. Pressemitteilung des Bundessozialgerichts Nr. 57/04: Urteil B 1 KR 27/02 R, 2004 (Eingestellt am 20.10.2004 unter <http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-bin/rechtsprechung/document>)
114. Pfützner A, Forst T, März W, Jakob S. Evidenzbasierte Medizin: Theoretische Grundlagen und aktueller Missbrauch zur Kosteneinsparung im Gesundheitswesen, Der Internist 2007; 48: 426- 435
115. Strum SB. The androgen deprivation syndrome: the incidence and severity in prostate cancer patients receiving hormone blockade. ASCO meeting May 19th, 1998, Los Angeles, CA. Proc Amer Soc Clin Oncol 1998; 17: 316A
116. World Health Organization, WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication No.48 Genf 1979; ISBN-13: 9789241700481
117. Crawford ED, Blumenstein BA. Proposed substages for metastatic prostate cancer. Urology 1997; 50: 1027-1028
118. D'Amico AV. Cancer specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2003; 21: 2163-2172
119. de Voogt H.J. Symposium regulation of androgen action. Montreal 1984. Urol Res 1985; 13: 39-40
120. Wolff JM. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom 2005; ISBN 3-89599-830-3 2. Auflage UNI-MED Bremen: 59

121. Handratta VD, Vasaitis TS, Njar VCO et al. Novel C-27-Heteroaryl Steroidal CYP 17 Inhibitors/Antiandrogens: Synthesis, in Vitro Biological Activity, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity in the LAPC4 Human Cancer Xenograft Model. *J Med Chem* 2005; 48: 2972-2984

10. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	= Adreno-korticotropes Hormon
ASCO	= American Society of Clinical Oncology
ASTRO	= American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUO	= Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie
CR	= Komplette Remission
CRH	= Corticotropes Releasing Hormon
DES	= Diethylstilbestrol
DGU	= Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHT	= Dihydrotestosteron
DKG	= Deutsche Krankenhausgesellschaft
DNA	= Desoxyribonukleinsäure
EAU	= European Association of Urology
EBM	= Evidenced based medicine
EORTC	= European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPC	= Early Prostate Cancer Programme
FDA	= Federal Drug Administration
GBA	= Gemeinsamer Bundesausschuß Ärzte- Krankenkassen
GKV	= Gesetzliche Krankenversicherung
HR	= Hazard ratio
IAB	= Intermittierende Androgenblockade
IQWiG	= Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LH	= Luteinisierendes Hormon
LH-RH	= LH-Releasing Hormon
MAB	= Maximale Androgenblockade
PCA	= Prostatakarzinom
PFS	= Progression free survival
PSA	= Prostata spezifisches Antigen
QOL	= Quality of Life
RCT	= Randomized clinical trial
RELAPSE	= Abfall
WHO	= World Health Organization

11. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Lothar Weißbach für die Überlassung des Themas, seine fachlichen Anregungen und seine motivierende Kritik bei der Erstellung der Arbeit.

Auch den Professoren Dr. med. Thomas Ebert und Dr. med. Bernd Schmitz- Dräger danke ich für zusätzliche Anregungen im Rahmen der Fränkischen Studiengemeinschaft und ihre Gesprächsbereitschaft bei besonderen Fragestellungen.

Frau Emmer danke ich im Rahmen ihrer Tätigkeit als study nurse für die Unterstützung bei der statistischen Aufbereitung der Daten und Frau Metschukat für die liebenswürdige Terminkoordination.

Besonders bedanke ich mich bei meinem Sohn Siegfried für die Unterstützung bei Problemen mit dem Computer und bei meiner Familie für ihre Geduld und ihr Verständnis.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Promotionsverfahren durchgeführt wurde
- die vorgelegte Promotionsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Promotionsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift

ANHANG 1: In Deutschland verfügbare LHRH(Gonadotalin)-Analoge(Agonisten)

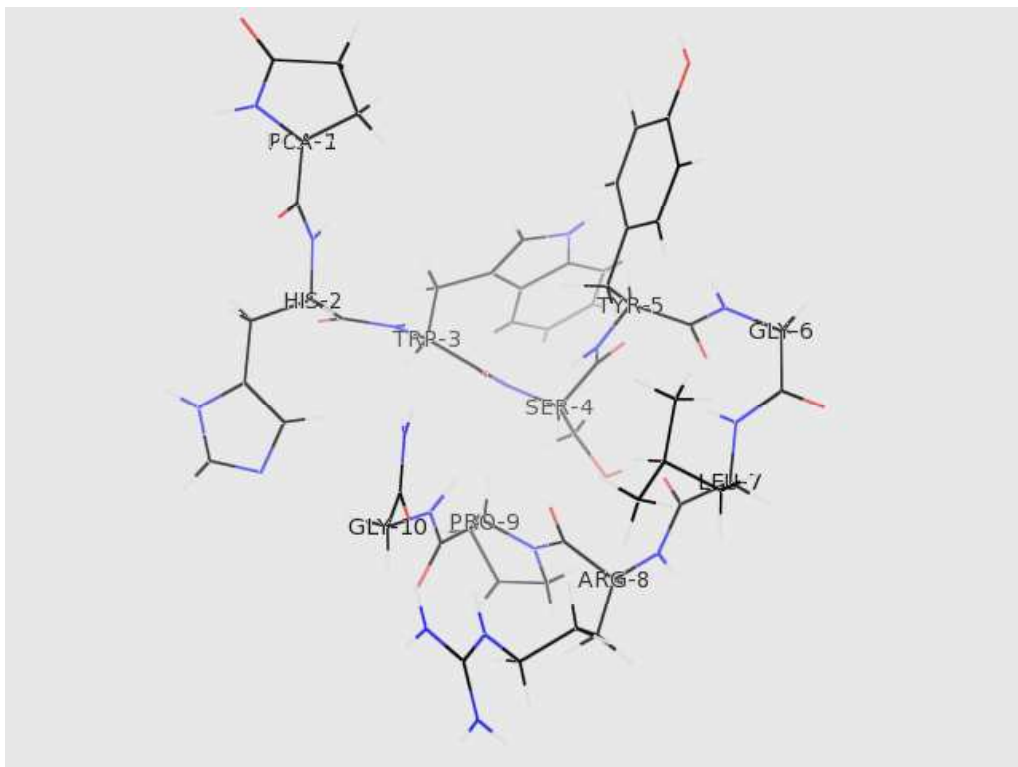
Generischer Name	Handelsname	Zulassung für	Apothekenabgabepreis in Euro
Buserelin	Profact [®] Depot 2-/3- Monats- implantat (6,3mg/9,45mg)	fortgeschrittenes hormonempfindliches Prostatakarzinom	381,09 (Fertigspritze 2-Monatsimplantat) 509,66 (Fertigspritze 3-Monatsimplantat) 1009,97 (2 Fertigspritzen 3-Monatsimplantat)
	Profact [®] nasal (=0,1mg pro 100mg Lsg.= 1 Sprühstoß)		241,96 (4 Flaschen à 10g Lsg. + 4 Dosierpumpen zum einsprühen in die Nase)
	Profact [®] pro injectione (1mg)	Hormonsuppression bei fortgeschrittenem hormonempfindlichem Prostatakarzinom	80,10
Triptorelin	Decapeptyl [®] (0,1mg/-0,5mg) Injektionslösung	fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom. zur differentialdiagnostischen Abklärung der Hormonabhängigkeit eines Prostatakarzinoms	79,77 (7 Fertigspritzen à 0,1mg) 279,68 (28 Fertigspritzen à 0,1mg) Preis auf Anfrage bei 7 Fertigspritzen a 0,5mg)
	Pamorelin [®] LA (3,75mg)	fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostatakarzinom	179,06 (1 Durchstechflasche mit 3,75mg Triptorelin + 2ml Lösungsmittel + 1 Spritze und 2 Nadeln im Blister)
	Pamorelin [®] LA (11,25mg)		481,34 (1 Durchstechflasche mit 11,25mg Triptorelin und o. g. Zubehör zur Herstellung einer Injektionssuspension(i.m., seit 01.03.06 auch zur s.c. Injektion))

Generischer Name	Handelsname	Zulassung für	Apothekenabgabepreis in Euro
Leuprorelin	Eligard® (7,5mg/-22,5mg)	palliative Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	186,20 (1 Spritze à 7,5mg + 1 Spritze Lösungsmittel) 524,91 (3 Spritzen à 7,5mg + 3 Spritzen Lösungsmittel) 460,23 (1 Spritze à 22,5mg und 1 Spritze Lösungsmittel) 881,61 (2 Spritzen à 22,5mg und 2 Spritzen Lösungsmittel)
	Enantone® Monatsdepot (3,57mg)	Diagnostik: Prüfung der Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms zur Beurteilung der Notwendigkeit von hormonsupprimierenden/hormonablativen Maßnahmen	193,95 (1 Zweikammerspritze à 3,75mg Leuprolelinacetat)
	Trenantone® (10,72mg)	symptomatische Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. Prüfung der Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms zur Beurteilung der Notwendigkeit von hormonsupprimierenden/hormonablativen Maßnahmen.	511,37 (1 Zweikammerspritze mit 130mg Retardmikrokapseln und 1ml Suspensionsmittel) 1013,36 (2 Zweikammerspritzen wie oben)
Goserelin	Zoladex® (3,6mg)	Fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem eine endokrine Behandlung angezeigt ist	193,95 (1 Fertigspritze mit Sicherheitssystem m. Implantat) 546,79 (3 Fertigspritzen wie oben)
	Zoladex® (10,8mg)		511,37 (1 Fertigspritze mit Sicherheitssystem m. Implantat) 1013,36 (2 Fertigspritzen wie oben)

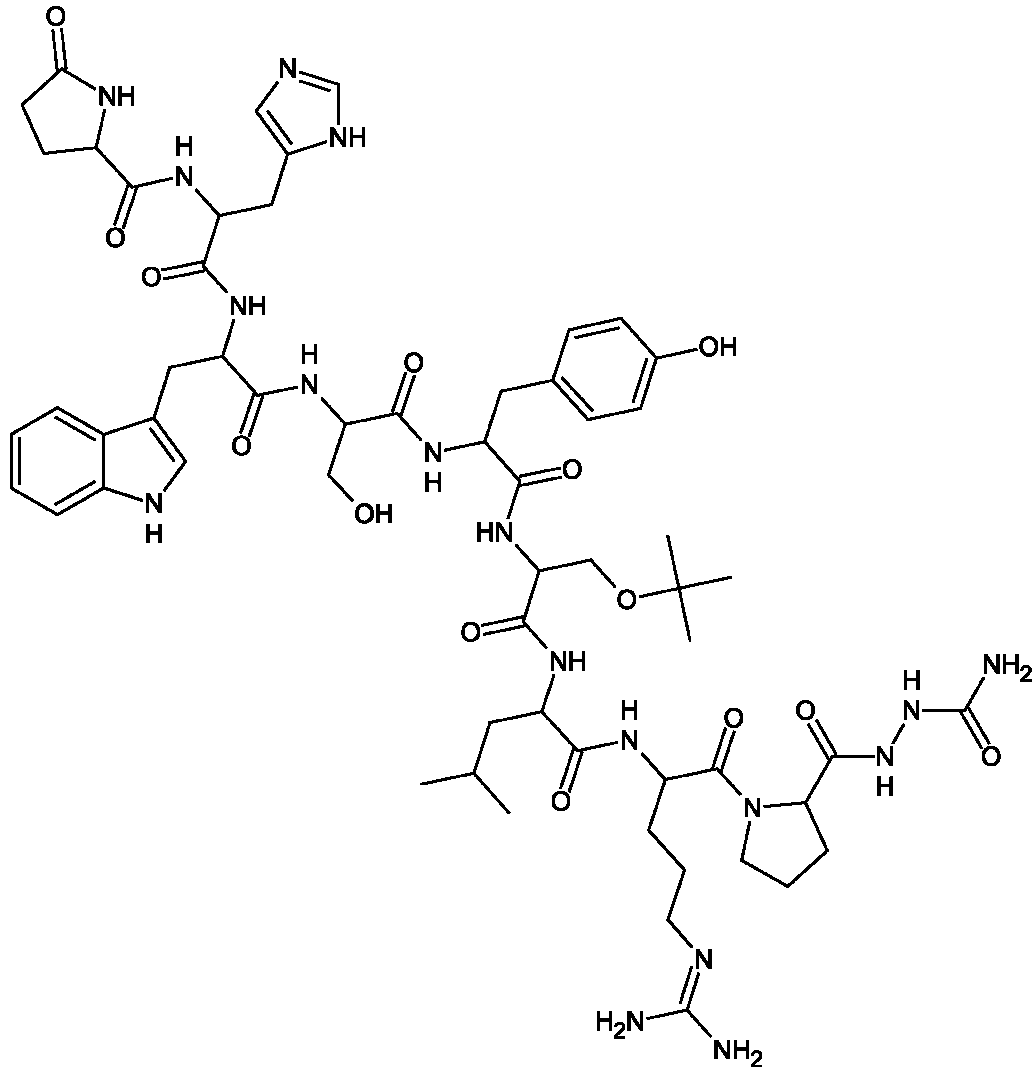
Aminosäuresequenz – Position

Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LHRH	pGlu	Hist	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH₂
Triptorelin	pGlu	Hist	Trp	Ser	Tyr	D-Trp₆	Leu	Arg	Pro	Gly-NH₂
Leuprorelin	pGlu	Hist	Trp	Ser	Tyr	D-Leu₆	Leu	Arg	Pro	Ethylamid
Goserelin	pGlu	Hist	Trp	Ser	Tyr	D-Ser(But)₆	Leu	Arg	Pro	Az-Gly-NH₂
Buserelin	pGlu	Hist	Trp	Ser	Tyr	D-Ser(But)₆	Leu	Arg	Pro	Ethylamid

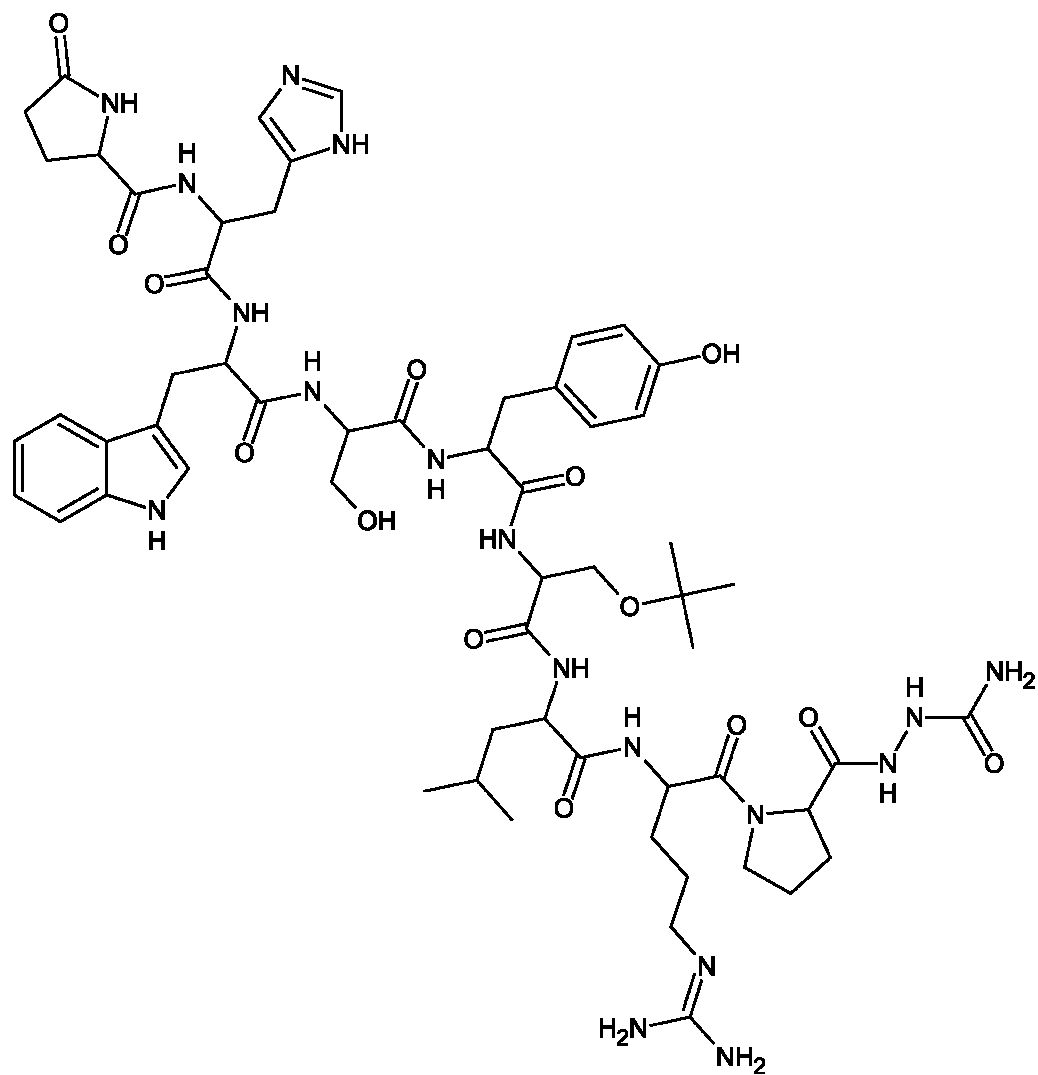
Aminosäuresequenz von LHRH und dessen Agonisten



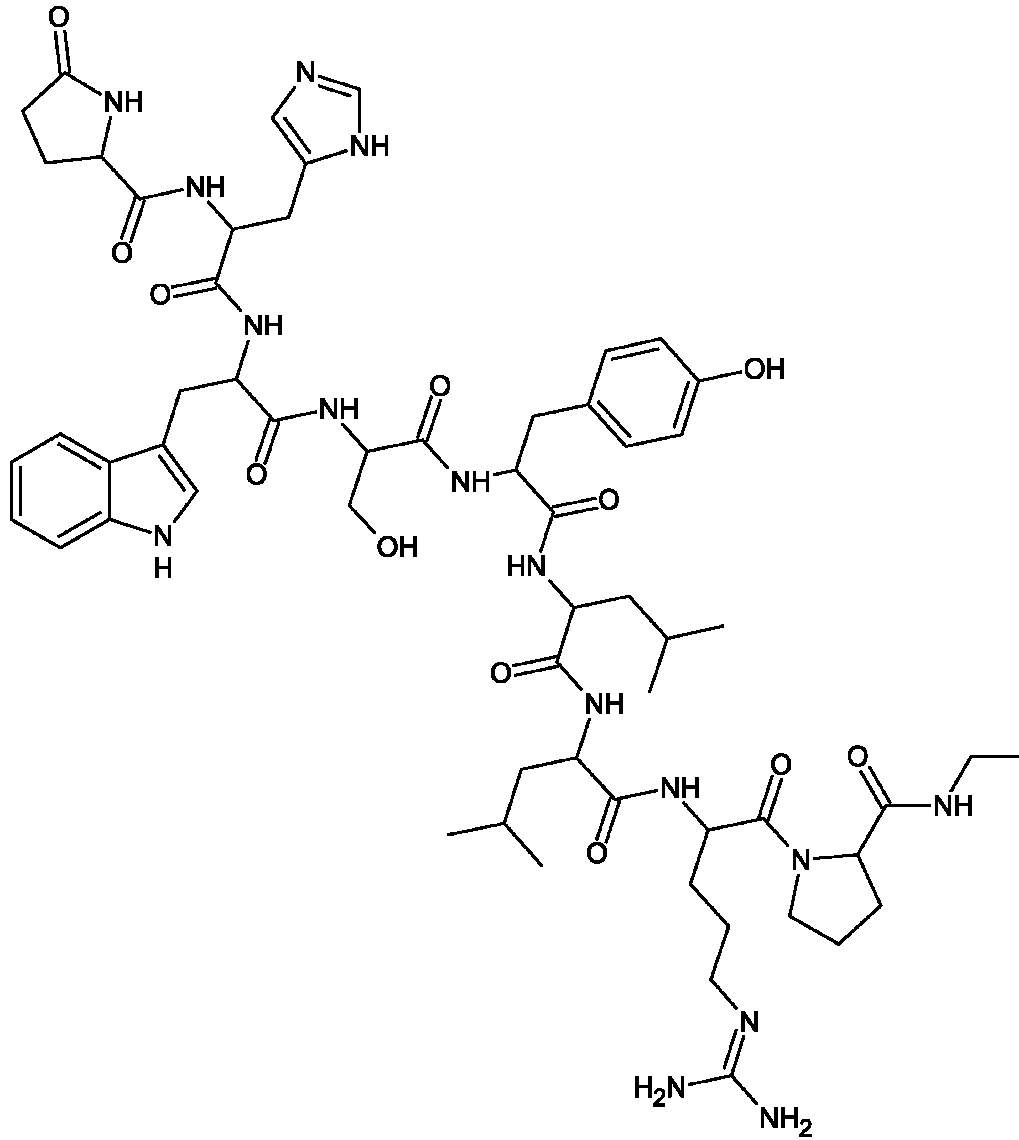
Struktur 1: GNRH



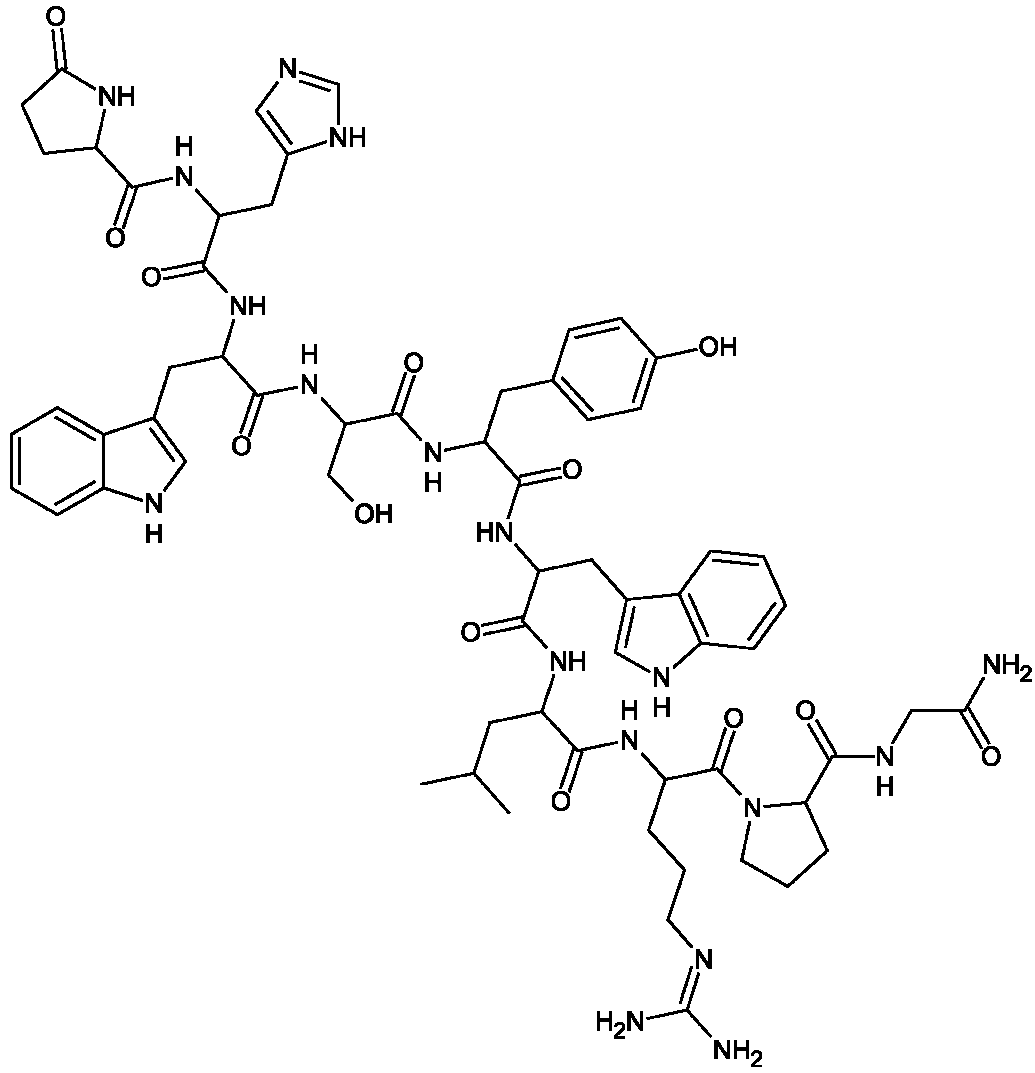
Struktur 2: Buserelin



Struktur 3: Goserelin



Struktur 4: Leuprorelin



Struktur 5: Triptorelin

ANHANG 2: In Deutschland verfügbare Antiandrogene

a) Steroidale Antiandrogene

Generische Bezeichnung	Handelsname	Zulassung für	Apothekenabgabepreis in Euro
Cyproteron-acetat	Androcur [®] (50mg Tabl.)	palliative Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	35,59 (20 Tbl.-N1) 72,48 (50 Tbl.-N2) 128,37(100 Tbl.-N3)
	Androcur [®] Depot (300mg in öliger Lsg.)		60,38 (3 Amp. N2 zu je 3 ml)
	Virilit [®] (50mg Tbl.)	Palliative Behandlung des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, Vermeidung des anfänglichen Anstiegs der Sexualhormone zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten, Hitzewallungen unter Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodentfernung	35,59 (20 Tbl.-N1) 72,48 (50 Tbl.-N2) 128,37(100 Tbl.-N3)

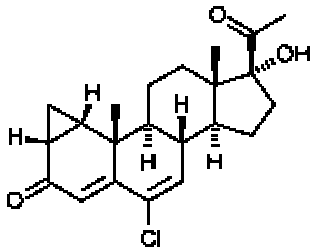
b) Nicht steroidale Antiandrogene

Generische Bezeichnung	Handelsname	Zulassung für	Apothekenabgabepreis in Euro
Flutamid	Flumid [®] (250mg)	fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem eine Suppression der Testosteronwirkung indiziert ist	14,65 (21 Tbl.-N1) 32,45 (84 Tbl.-N3)

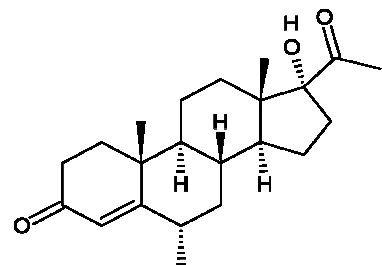
Generische Bezeichnung	Handelsname	Zulassung für	Apothekenabgabepreis in Euro
	FLUTA-cell [®] (250mg)	fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist, als Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH Analogon oder in Verbindung mit Orchiectomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Pat., die bereits mit einem LH-RH Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist.	15,15 (21 Tbl.-N1) 36,23 (84 Tbl.-N3)
	Fluta-GRYI [®] (250mg)	dto	15,38 (21 Tbl.-N1) 36,30 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid 250-1A-Pharma [®]	dto	14,64 (21 Tbl.-N1) 32,43 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid AL 250 [®]	dto	14,64 (21 Tbl.-N1) 32,43 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid-CT 250 mg Tablet-	dto	14,65 (21 Tbl.-N1) 32,45 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid Kanooldt [®] (250mg)	dto	37,93 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid- [®] Ratiopharm	dto	15,60 (21 Tbl.-N1) 36,40 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid Sandoz 250 mg Tablet-	dto	36,03 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid STADA [®]	dto	15,74 (21 Tbl.-N1) 36,40 (84 Tbl.-N3)
	Flutamid WÖRWAG [®] (250mg)	dto	14,65 (21 Tbl.-N1) 32,45 (84 Tbl.-N3)

Generische Bezeichnung	Handelsname	Zulassung für	Apothekenabgabepreis in Euro
	Fugerel [®] (250mg)	dto	16,01 (21 Tbl.-N1) 37,93 (84 Tbl.-N3)
	Prostica [®] (250mg)	dto	15,95 (21 Tbl.-N1) 37,89 (84 Tbl.-N3)
Bicalutamid	Casodex [®] (50mg)	fortgeschrittenes Prostatakarzinom, bei dem in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine MAB erreicht werden soll	225,57 (30 Tbl.-N1) 629,28 (90 Tbl.-N3)

Aufstellung nach „Rote Liste 2006“ ISBN: 3-939192-00-7

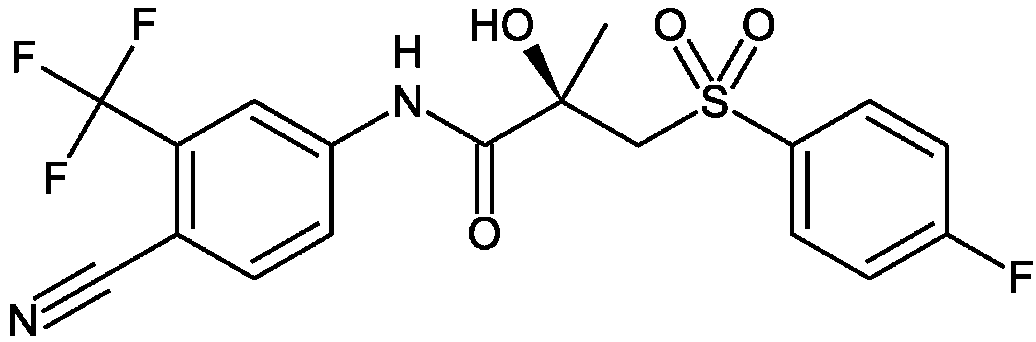


Cyproteronacetat

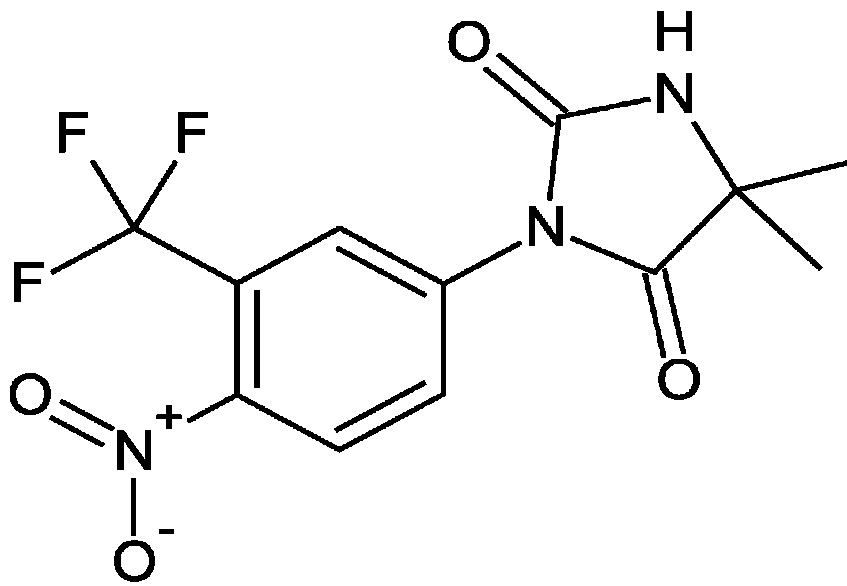


Medroxyprogesteron

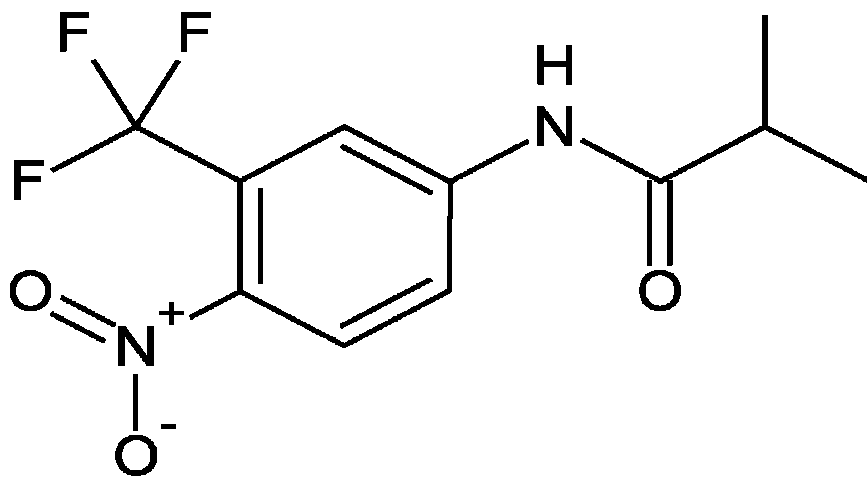
Steroidale Antiandrogene



Bicalutamid

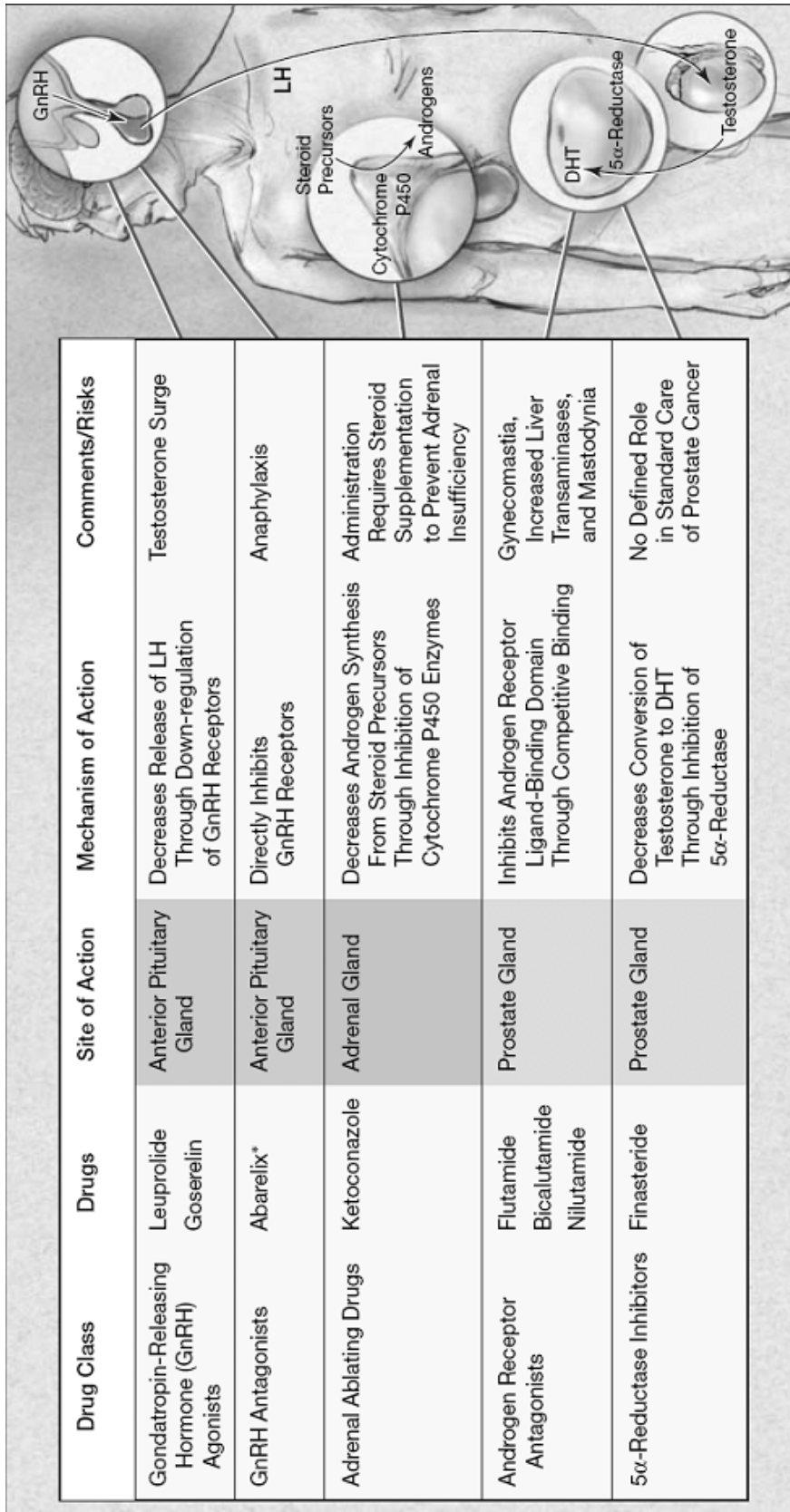


Nilutamid



Flutamid

Nichtsteroidale Antiandrogene



Hormonelle Eingriffsmöglichkeiten im Rahmen der endokrinen Achse beim Prostatakarzinom mit Angriffspunkten, Wirkmechanismus und Risiken der spezifischen Hormontherapeutika im Überblick (121)