Orchiektomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Orchiectomy versus medical therapy with LH-RH analogues for the treatment of advanced prostatic carcinoma

Abstract

Background

In Germany prostatic cancer is the most frequent cancer in men. The therapy of advanced prostatic cancer has changed significantly from the sub capsulate and / or total orchiectomy to the medical LH-RH analogues therapy during the last ten years, which has considerable effects on results and on costs. Both treatment procedures are based on a slowing down regulation of the growth of the hormone sensitive, neoplastic prostatic cells by the withdrawal of testosterone, which is clinically accompanied by a slowed tumor progression.

Objectives

This health technology assessment depicts and evaluates international data of medical effectiveness and efficiency of orchiectomy and medical therapy with LH-RH-analogue in patients with advanced prostate cancer.

Methods

A systematic, diversified literature analysis in the common medical, economic and HTA data bases and further media was conducted.

Results

Five identified, randomized and controlled studies concerning the application of LH-RH analogues showed the same medical effectiveness of orchiectomy and treatment with LH-RH analogues. Four different studies regarding the quality of life revealed no significant difference between the treatment with LH-RH analogues and the therapy with orchiectomy.

Dealing with health economic aspects seven cost-minimizing studies and one cost effectiveness study could be identified. All cost-minimizing studies show methodological restrictions. In general all studies draw the conclusion that the treatment of advanced prostatic cancer with orchiectomy is the most cost effective method, if one assumes a remaining life expectancy of more than one year.

Conclusions

According to available studies, there is clear evidence for the equivalent effectiveness of LH-RH analogues and orchiectomy. Until now the studies - due to immense methodological restrictions - could not supply sufficient scientific evidence concerning the aspects of quality of life. In cases of a remaining life expectancy of more than one year, the orchiectomy is the more cost-effective alternative of therapy.

Volker Rohde¹
Kristin Grabein²
Franz Hessel²
Uwe Siebert³
Jürgen Wasem²

¹ Urologische Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland
² Alfried Krupp von Bohlen und Halbach, Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Fachbereich 5 Wirtschaftswissenschaften, Duisburg-Essen, Deutschland
³ Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik, Hall, Österreich
Zusammenfassung

Hintergrund
Das Prostatakarzinom zählt in Deutschland zu den häufigsten Tumorерkrankungen beim Mann. In der Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms vollzog sich in den letzten zehn Jahren ein signifikanter Wechsel von der subkapsulären bzw. totalen Orchietomie zur medikamentösen LH-RH-Analoga-Therapie, der sowohl auf der Outcome- als auch auf der Kostenseite mit erheblichen Konsequenzen verbunden sein kann. Das Prinzip beider Behandlungsverfahren besteht in einer Verlangsamung des Wachstums der hormonsensitiven, neoplastischen Prostatazellen durch den Entzug des Testosterons, das klinisch mit einer verlangsamten Tumorprogression einhergeht.

Ziele
In diesem HTA-Bericht wird die internationale Datenlage zur Effektivität und Wirtschaftlichkeit der Hormondeprivation durch LH-RH-Analoga und der Orchietomie zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms berichtet und bewertet.

Methoden
Zur Erschließung des Datenmaterials wurde eine systematische, breit angelegte Literaturrecherche in den gängigen medizinischen, ökonomischen und HTA-Datenbanken und weiteren Medien durchgeführt.

Ergebnisse
In den fünf identifizierten, randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von LH-RH-Analoga zeigte sich die gleiche medizinische Wirksamkeit gegenüber dem Prostatakarzinom wie bei einer Behandlung mit einer Orchietomie. Hinsichtlich der Lebensqualität konnte in vier Studien unterschiedlichen Studiendesigns kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit LH-RH-Analoga und einer Therapie mit Orchietomie gezeigt werden.

Zu gesundheitsökonomischen Aspekten konnten insgesamt sieben Kostenminimierungs- und eine Kosteneffektivitätsanalyse identifiziert werden. Die Kostenminimierungsanalysen zeigen allesamt methodische Mängel auf. Insgesamt kommen alle Studien zu dem Schluss, dass aus gesundheitsökonomischer Sicht die Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit einer Orchietomie die kostengünstigere Variante darstellt, wenn man von einer Restüberlebenszeit von mehr als einem Jahr ausgeht.

Schlussfolgerungen
Nach der gegenwärtig vorliegenden Studienlage gibt es klare Belege für die äquivalente Wirksamkeit von LH-RH-Analoga und einer Orchietomie zur Therapie eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Zu den Aspekten der Lebensqualität konnten die Studien - nicht zuletzt aufgrund der starken methodischen Limitationen - noch keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz liefern. Bei einer Restüberlebenszeit von mehr als einem Jahr ist die Orchietomie die kostengünstigere Versorgungsalternative.
Executive Summary

1. Background

Prostatic cancer ranks is the most frequent tumor disease. With 40,670 incidents in 2000, the prostatic cancer is the most frequent malign tumor in men in Germany. In cases of locally limited prostatic carcinomas, radical prostatectomy, radiotherapy or the wait-and-see strategy can be considered. The radical prostatectomy is indicated, if the preoperative findings show a probable organ-limited tumour growth, and a remaining life expectancy of at least ten years is presumed. In the case of advanced and/or metastatic prostatic carcinoma progression, local deprivation of hormones is the therapy of first choice. These are used either as primary mono therapy or as combined therapy in the context of a total androgen blockade. For the primary mono therapy, surgical orchietomy and LH-RH analogues are available for medical interventions. Further modifications concerning the choice of the therapy time are practiced (immediate versus deferred). The treatment of the hormone refractory prostatic carcinoma is usually limited to an effective palliation of a usually symptomatic disease progress.

2. Objectives

This health technology assessment (HTA) compares the medical effectiveness and the efficiency of the therapy with LH-RH analogues and/or the treatment with orchietomy in cases of advanced prostatic carcinoma. The available HTA is subdivided into two sections: the medical evaluation and the health-economic evaluation. The medical evaluation deals as well with medical effectiveness as with aspects of quality of life and poses the following questions:

- How large is the number of systematic reviews and primary studies? What can be said about the quality of these studies?
- Which differences between the two compared procedures could be determined in respect of survival rates?
- Which differences between the two compared procedures could be determined concerning the health-related quality of life of the patients?
- How is the medical evidence to be judged for the surgical and/or medical therapy of prostatic carcinoma?
- Which side effects show the examined therapy options?
- Which conclusions and/or restrictions can be stated regarding the transferability of the existing results to Germany?
- In which fields is a need for further research?

The health-economic part of this HTA examines in particular the questions, which therapy may lead to savings in the long run and how the ratio between the medical benefit and extra costs of a specific treatment is. The following research questions are treated here:

- Number and quality of published studies regarding the economic evaluation of the orchietomy and the therapy with LH-RH analogues?
- What are the costs of the therapy?
- How can the scientific evidence regarding the health-economic efficiency of these therapies be judged. Besides the efficiency of the technology the costs and the relation between the costs and affiance are considered.
- Evaluation of the economic efficiency of the technology
- In which fields is a need for further research?

3. Methods

A systematic, diversified literature analysis in the following medical, economic, and HTA literature data bases was conducted: in Medline, EMBASE, BIOSIS Previews, SCISEARCH, HECLINET, SOMED, AMED, Elsevier Biobase, IPA, CAB, BiotechnoBase, CATFILEplus, EUROETHICS, ETHMED and GEROLIT were identified primary studies, controlled studies, systematic and non-systematic reviews as well as Meta analyses. Further documents could be identified in the IHTA data bases like the Cochrane Library. References of the identified publications, non-systematic reviews and relevant scientific books were analyzed. There were no restrictions in respect of the publication date of the publications.

4. Results

15 publications which compare the medical effectiveness of the mono therapy of LH-RH analogues and of the orchietomy, were identified altogether. Here three detailed HTA-reports, one systematic review, one systematic review with Meta analysis as well as ten publications of controlled studies of the therapy with LH-RH analogues were considered. In all five identified studies dealing with the medical effectiveness of LH-RH analogues in comparison to orchietomy, the patients were divided randomly into intervention and control groups. However, the procedure of randomization was not specified. The control groups were treated with orchietomy and/or with diethylstilbestrol. All studies chose the serum testosterone levels, survival rates and the side effects as objective parameters. No advantages for the intervention group could be recognized. In all intervention and control groups, the therapy objective of reducing the serum testosterone level to the castration level was reached independently from the form of therapy chosen. Altogether, no statistically significant advantage concerning the survival rate and probability of survival of the LH-RH analogues could be determined in any of the studies. The identified studies were all multicenter studies of high-specialized hospitals. The study population consisted of men of North American and European ethnicity; indeed, none of the studies took place in Germany. There are, however, no reasons for the assumption that the results cannot be applied to Germany. Altogether four studies containing the evaluation of aspects of quality of...
life were analyzed: one randomized three non-randomized, controlled studies. No further particulars about the kind of randomization were given. One study seized the quality of life only as a unique point measurement without baseline and without process control. The other two studies were a study of feasibility and a cross-sectional study. None of the authors formulated an a priori hypothesis concerning the quality of life. Altogether, the trend can be noticed that the health-related quality of life of the patients improves in the course of the studies. This applies to all forms of treatments. However, important conclusions cannot be drawn from the evaluated publications, since all studies show methodological restrictions. Most studies use the aspect of quality of life only as a key-word or merely collect information about the symptoms or the general state. Only two studies used reliable and valid questionnaires about quality of life assessment. A real baseline collection before the beginning of the therapy, which is indispensable for therapy comparisons, is only found in one publication. In all publications the examined collectives - usually already at the beginning of the analysis - are heterogeneous. Therefore none of the four studies can prove that the quality of life differs after a treatment with LH-RH analogues from the quality of life after a treatment with orchiectomy. Due to strong methodological restrictions and the missing significance, the authors think that the question does not arise whether the results can be transferred to a broader application to Germany.

Eight publications dealing with health-economic aspects of a treatment with LH-RH analogues in comparison to a treatment with orchiectomy, could be found. Seven of those studies contain cost-minimizing analyses, which compare the costs of orchiectomy and the costs of treatment with a LH-RH analogue. One further study evaluated the cost-effectiveness with a decision-analytic model. Additionally, this study evaluates the cost-effectiveness of diethylstilbestrol, nonsteroidal antiandrogens (NSAA) and/or the complete androgen blockade with LH-RH analogues + NSAA and/or with LH-RH analogues + orchiectomy. The population of the studies regarding ethnicity (predominantly white population of Western and North American industrialized countries), age and (with the exception of two studies) the disease status (metastatic and/or advanced prostate carcinoma) seem to be comparable - as far as the data is available.

In cases of advanced prostatic cancer the therapy with orchiectomy could be identified as the most economical treatment in all seven cost-minimizing studies with a duration between six months and ten years. The study which deals with the aspect of cost-effectiveness uses a decision-analytic Markov model with a space of time of 20 years and proves that orchiectomy is the most cost-effective androgen withdrawal therapy - the three enclosed HTA reports arrive at this conclusion too. Considering economic aspects survival is an important factor since orchiectomy causes one-time costs whereas the medication causes continuous costs. In cases of a remaining life expectancy of more than one year, orchiectomy is cheaper.

In the German system the costs of orchiectomy are paid via the DRG system whereas the therapy with LH-RH analogues is considered as an ambulant treatment which is charged within the EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab). In the EBM the costs are paid without any restrictions concerning time of reimbursement. Hence the results probably can be transferred to the German health system.

5. Conclusions

According to the present available studies, there is clear evidence for an equivalent effectiveness of LH-RH analogues and orchiectomy. This is accompanied by lower costs for orchiectomy, if a remaining life expectancy of more than one year can be assumed. Conclusions regarding the evaluation of both therapies from the patient's point of view (health-related quality of life) cannot be drawn on the basis of the available studies. There is urgent need for research in the field of quality of life.

The available studies dealing with the health-economic evaluation of orchiectomy and therapy with a LH-RH analogue do not seem to be sufficient in respect of the cost-efficiency of both therapies. In this field there is further need for research.
Wissenschaftliche Kurzfassung

1. Hintergrund

Das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten Tumorerkrankungen in Deutschland. Mit 40670 Neuerkrankungen für 2000 ist das Prostatakarzinom der häufigste bösartige Tumor bei Männern in der Bundesrepublik. Handelt es sich um ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, so kann eine radikale Prostatektomie, eine Strahlentherapie oder eine "Wait and See"-Strategie in Betracht gezogen werden. Die Indikation zur radikalen Prostatektomie wird gestellt, wenn die präoperativen Befunde ein organbegrenztes Tumorwachstum wahrscheinlicher erscheinen lassen und eine mindestens zehnjährige Lebenserwartung besteht.

Im Fall eines lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten Prostatakarzinoms sind Formen der Hormondepolarisation Therapie der ersten Wahl. Diese werden entweder als primäre Monotherapie oder als Kombinationstherapie im Rahmen einer totalen Androgenblockade eingesetzt. Für die primäre Monotherapie stehen die Orchiektomie als chirurgische und die LH-RH-Analoga als medikamentöse Intervention zur Verfügung. Weitere Modifikationen werden bei der Wahl des Therapiezeitpunkts praktiziert (sofortiger versus verzögerter Beginn). Die chemotherapeutische Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms ist meist auf eine effektive Palliation des meist symptomatischen Krankheitsprogresses beschränkt.

2. Ziele

Ziel dieses Health Technology Assessment (HTA)-Berichts ist die Untersuchung der medizinischen Effektivität und der Wirtschaftlichkeit einer Therapie mit LH-RH-Analoga bzw. einer Behandlung mit einer Orchiektomie bei einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Der vorliegende HTA-Bericht gliedert sich daher in zwei inhaltliche Teilbereiche: der medizinischen und der gesundheitsökonomischen Evaluation. Im Einzelnen werden in der medizinischen Evaluation, in die neben der medizinischen Effektivität auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten miteinbezogen wurde, die folgenden Forschungsfragen untersucht:

• Wie groß sind die Anzahl der systematischen Über-sichtsarbeiten und Primärstudien zur Anwendung der Orchiektomie und LH-RH-Analoga bei der Therapie eines Prostatakarzinoms? Was lässt sich über die Qualität dieser Studien sagen?
• Welche Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Verfahren konnten in den Überlebensraten festgestellt werden?
• Welche Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Verfahren konnten bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten festgestellt werden?
• Wie ist die medizinische Evidenz zur chirurgischen bzw. medikamentösen Therapie des Prostatakarzinoms zu beurteilen?
• Welche Nebenwirkungen zeigen die untersuchten Therapieoptionen?
• Welche Folgerungen bzw. Einschränkungen ergeben sich im Hinblick auf die Übertragbarkeit der vorhandenen Ergebnisse nach Deutschland?
• In welchen Bereichen liegt der größte weitere Forschungsbedarf?

Im gesundheitsökonomischen Teil dieses HTA-Berichts stellen sich insbesondere die Fragen, welche der Therapieoptionen auf längere Sicht zu Einsparungen führen, und in welchem Verhältnis der Gewinn an medizinischem Nutzen zu den Mehrkosten der medikamentösen Behandlung steht. Folgende Forschungsfragen werden hier gestellt:

• Wie ist die Datenlage für eine ökonomische Beurteilung der Orchiektomie bzw. medikamentösen Hormonentzugtherapie?
• Was kostet die Durchführung dieser Behandlungen?
• Wie ist die die wissenschaftliche Evidenz bzgl. der gesundheitsökonomischen Effektivität dieser Behandlungen zu beurteilen? Neben der Frage nach der Effektivität der Technologie sind hierbei insbesondere die Kosten und die Relation zwischen Kosten und Effektivität zu berücksichtigen.
• Wie ist die Wirtschaftlichkeit der Technologien zu bewerten?
• In welchen Bereichen besteht weiterer Forschungsbedarf?

3. Methoden

Zur Erschließung des Datenmaterials wurde eine systematische, breit angelegte Literaturrecherche in den gängigen medizinischen, ökonomischen und HTA-Datenbanken durchgeführt. Es wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews, SCISEARCH, SOMED, AMED, Elsevier Biobase, IPA, CAB, Biotechnology, CATFILEplus, EUROETHICS, HECLINET, ETHMED und GEROLIT Primärstudien, kontrollierte Studien, systematische und nicht-systematische Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen identifiziert. Weitere Dokumente konnten durch Recherche in den Datenbanken IHTA sowie der Cochrane Library identifiziert werden. Referenzlisten der zunächst identifizierten Artikel, von Übersichtsartikeln und Fachbüchern wurden ausgewertet. Eine Einschränkung der Literaturrecherche auf einen bestimmten Zeitraum erfolgte nicht.

4. Ergebnisse

Zur medizinischen Wirksamkeit der Monotherapie von LH-RH-Analoga im Vergleich zur Orchiektomie in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Prostatakarzinoms wurden insgesamt 15 Literaturstellen identifiziert. Berücksichtigt wurden drei ausführliche HTA-
Nach der gegenwärtig vorliegenden Studienlage gibt es klare Belege für eine äquivalente Wirksamkeit von LH-RH-Analoga im Vergleich zur Orchietomie. Dies geht mit geringeren Kosten der Orchietomie einher, sofern von einer Restlebenserwartung von mehr als einem Jahr ausgegangen werden kann. Schlussfolgerungen zur Bewertung der Therapieoptionen aus Patientenperspektive (gesundheitsbezogene Lebens-
qualität) lassen sich aus den vorliegenden Studien nicht ziehen. Es besteht daher insbesondere in dem Bereich der Lebensqualität weiterer Forschungsbedarf. Die Studienlage zur gesundheitsökonomischen Bewertung der Orchietomie und LH-RH-Analogatherapie erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt bezüglich der Kosteneffektivität der Verfahren ebenfalls noch nicht ausreichend, so dass auch hier weiterer Forschungsbedarf gesehen wird.

Korrespondenzadresse:
Volker Rohde
Urologische Klinik, Justus-Liebig-Universität Gießen, Ludwigstraße 23, 35390 Gießen, Deutschland
vrohde@gmx.de

Bitte zitieren als
Rohde V, Grabein K, Hessel F, Siebert U, Wasem J. Orchietomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakzinoms. GMS Health Technol Assess. 2006;2:Doc13.

Artikel online frei zugänglich unter
http://www.egms.de/en/journals/hta/2006-2/hta000026.shtml

Veröffentlicht: 26.05.2006

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta140_bericht_de.pdf

Copyright
©2006 Rohde et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.