Heike Schön
Dr. med Dietrich Schnell
Prof. Lothar Weißbach

HAROW: Versorgungsstudie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom

Abstract

Jedes Jahr wird in Deutschland bei rund 60.000 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert, meist mit einem Tumor im frühen Stadium und niedrigem Progressionsrisiko. Die Behandlungsoptionen sind sehr unterschiedlich, ohne dass bisher klar ist, mit welchen Vor- und Nachteilen abwartende und invasive Strategien einhergehen. HAROW ist die erste Versorgungsforschungsstudie, die diese Fragestellung unter Alltagsbedingungen der urologischen Praxis untersucht. Seit 2008 nehmen über 2.000 Patienten von 240 Ärzten teil und werden über fünf Jahre beobachtet. Die Datenerhebung erfolgt sowohl über den Arzt (klinische Parameter) als auch über den Patienten (Lebensqualität, Kosten, Arzt-Patient-Interaktion). Im Juni 2011 wurde der dritte Jahresbericht erstellt, dessen wichtigste Ergebnisse in diesem Artikel zusammengefasst werden.

Keywords

Prostatakarzinom, lokal-begrenzt, Progressionsrisiko, Lebensqualität, Therapiestrategien, Prostatektomie, Active Surveillace, Watchful Waiting

HAROW ist eine Studie auf dem Gebiet der urologischen Versorgungsforschung und zugleich die größte Studie zum lokal begrenzten Prostatakarzinom (PCa) in Deutschland. Der Name leitet sich ab aus den Anfangsbuchstaben der bei einem PCa anwendbaren Behandlungsoptionen, Hormontherapie, Active Surveillance, Radiotherapie, Operation und Watchful Waiting. HAROW dokumentiert den Verlauf der unterschiedlichen Therapiestrategien unter Alltagsbedingungen. Sie erfasst die medizinischen Verlaufsdaten, Angaben zur Kommunikation zwischen Arzt und Patient, zu Nebenwirkungen und zur Therapieakzeptanz sowie die Kosten einer Behandlung unter Alltagsbedingungen. Die Besonderheit besteht darin, dass erstmals in Deutschland mit Active Surveillance und Watchful Waiting defensive Strategien in den Behandlungsvergleich einbezogen werden. Ziel ist es, die Verteilung auf die verschiedenen Behandlungsarme, den Ressourcenverbrauch und Nutzen sowie die Akzeptanz der Therapien unter Alltagsbedingungen zu erfassen. Der folgende Artikel stellt Konzept und Struktur der Studie dar und teilt einige der ausgewerteten Ergebnisse mit.

>> Das PCa ist die häufigste Krebsart beim Mann. Durch die PSA-basierte Früherkennung und die standardisierte Serienbiopsie nimmt die Inzidenz zu. Das Robert Koch Institut (RKI) hat 40.876 Neuerkrankte im Jahr 1996 und 60.118 im Jahr 2006 geschätzt. Mit der zunehmend häufigen Diagnose ist ein entsprechender Anstieg der Behandlungen und damit auch des Ressourcenverbrauchs verbunden. Von 1990 bis 2003 nahm z. B. die Zahl der stationären Reha-Maßnahmen für Prostatakrebspatienten von 59.579 auf 396.798 Fälle zu, also um mehr als das Sechsfache. Dem vermehrten Aufwand in Diagnose und Therapie stehen Nebenwirkungen und bisher kein erfassbarer Nutzen gegenüber. Die Mortalität der Erkrankung hat sich nicht verändert. 11.417 am PCa Verstorbene meldet das RKI in 1998 und 11.448 in 2007. Eine Mehrzahl der im Rahmen der Früherkennung festgestellten Neuerkrankungen hat ein lokal begrenztes PCa mit niedrigem Progressionsrisiko. Viele dieser Tumoren entwickeln über Jahre keinen Progress. Zugleich gibt es welche, die trotz rechtzeitiger Behandlung früh fortschreiten. Der Benefit einer kurativen Behandlung beschränkt sich auf einen verhältnismäßig kleinen Teil der neu diagnostizierten PCa. Zugleich gibt es ein sehr unterschiedliches Therapieangebot von invasiven Verfahren wie Operation und Bestrahlung, wenig invasiven Therapien wie z. B. die LDR-Brachytherapie und von abwartenden Strategien wie z. B. Active Surveillance und Watchful Waiting. Es ist derzeit unklar, wer von einer Behandlung in welcher Invasivität profitiert.

Wissenschaftlich ausgerichtete Urologen fordern, diese Fragen im Rahmen prospektiv, randomisierter Studien nach evidenzbasierten Kriterien zu prüfen. Entsprechende Studien rekrutieren, z. B. die amerikanische PIVOT (1994-2009), die britische ProtecT (2001-2013) und die multinationale START (2007-2023). Die Versorgungsstudie HAROW basiert auf der fortlaufenden Dokumentation anfallender Daten, die zu jedem Zeitpunkt ausgewertet werden können. Die Kriterien für einzelne Parameter sind im Vergleich zu einer randomisierten Studie unschärfer, haben aber den Anspruch, die ärztliche Routine stärker zu reflektieren. Auch bei HAROW gibt es den Wunsch, Verläufe über fünf oder zehn Jahre zu dokumentieren und zu beurteilen. Die Studienleitung hofft, dass eine Weiterbeobachtung und somit kontinuierliche Zwischenauswertungen möglich sein werden.

Risikoklassifikationen
Risikostratifizierung nach Chism
low risk: alle T2 und PSA < 10 und Gleason Summe ≤ 6 intermediate risk: alle T2 und PSA 10-20 oder Gleason 7 high risk: alle T2 und PSA > 20 oder Gleason > 7
Risikostratifizierung nach d'Amico
low risk: T2a und PSA < 10 und Gleason Summe ≤ 6 intermediate risk: T2b und PSA 10-20 oder Gleason 7 high risk: T2c oder PSA > 20 oder Gleason > 7

Tab. 1: Risikoklassifikationen.

Studiendesign, -struktur und Methodik

HAROW dokumentiert fortlaufend ab dem Zeitpunkt der Diagnose die Behandlungsmaßnahmen und den Krankheitsverlauf eines lokal begrenzten PCa. Die Datenerhebung ist aufgeteilt in Parameter von ärztlichem (Arztdokumentation) und von patientenbezogenem Interesse (Patientendokumentation). Patienten beantworten die an sie gestellten Fragen unabhängig, ohne sich mit ihrem behandelnden Arzt abzustimmen. HAROW möchte die Versorgung von Patienten mit PCa vor allem dort abbilden, wo die Therapie entschieden wird – in den urologischen Praxen - und nicht allein die Situation in Spezialkliniken betrachten. Die Studie spricht niedergelassene Urologen und Strahlentherapeuten an; Kliniken bzw. Spezialambulanzen können gleichermaßen teilnehmen. Die halbjährliche ärztliche Dokumentation beinhaltet die Angaben zum Tumor, zum Patienten und seiner Komorbidität (Charlson-Index) und zum Verlauf. Die Tumordaten erlauben eine Differenzierung zwischen Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Progressionsrisiko (low, intermediate, high risk). Die Risikostratifizierung folgt innerhalb der Studie den Kriterien von Chism, um die Daten leichter mit Ergebnissen der holländischen PRIAS Studie vergleichen zu können. HAROW ist mit PRIAS eine Kooperation eingegangen, um später die Daten gemeinsam auswerten zu können. Die Chism-Risikostratifizierung unterscheidet sich bei der Berücksichtigung des Tastbefundes von der bekannten Aufteilung nach d'Amico (Tab. 1). Die Gleason-Summe und die PSA-Bereiche

werden in beiden Klassifikationen gleich bewertet.

Die Patientendokumentation wird ebenfalls halbjährlich eingefordert. Der Patient berichtet, ob und inwieweit er über die Erkrankung, ihren Verlauf sowie über Therapiemöglichkeiten und über supportive Maßnahmen informiert wird. Er dokumentiert eventuelle Änderungen seiner Lebensqualität und mögliche Nebenwirkungen seiner Behandlung. Zudem macht er Angaben zu Reha-Maßnahmen, stationären Aufenthalten, Medikamenten sowie dem Heil- und Hilfsmittelverbrauch. Daraus können die Kosten der Behandlung abgeleitet werden. Die Daten aus der Arzt- und Patientendokumentation können jeweils mit den fünf verschiedenen Behandlungsmaßnahmen sowie mit dem Progressionsrisiko low, intermediate und high risik korreliert werden. Die Strategie Active Surveillance ist in Deutschland noch wenig etabliert. Zumindest bei einem Teil der niedergelassenen Urologen bestehen Unsicherheiten, wer für die Strategie geeignet und wie sie umzusetzen ist, obwohl die Leitlinie hierauf ausdrücklich eingeht. HAROW bietet deshalb Beratungen durch einen telefonisch erreichbaren Arzt an. Es ist nicht seine Aufgabe, die Therapieentscheidung zu beeinflussen.

HAROW wird von Gazprom Germania finanziert. Der Konzern nimmt auf die Studie selbst keinen Einfluss. Er hat die Stiftung Männergesundheit mit der Durchführung der Studie beauftragt. Sie steht über ein Studienbüro mit den Ärzten und den einzelnen Patienten in Kontakt. Der ärztliche Dokumentationsaufwand wird erstattet. Die Firma CSG erstellt im Auftrag der Stiftung den monatlichen Statusbericht, die jährliche Zwischenauswertung und organisiert die Logistik der Studie, wie z. B. das Versenden von Studienunterlagen, die logistische Betreuung der teilnehmenden Studienzentren, die Qualitätskontrolle der Daten sowie das Zusammenführen und Auswerten der Daten. Zusätzlich gibt es eine Fachaufsicht, die der wissenschaftliche Beirat führt (Vorsitz Prof. Dr. Dr. h.c. Rübben, Prof. Dr. Wullich als Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Dr. Schröder als Vertreter des Berufsverbandes der Deutschen Urologen, Herr Fiebrandt als Vertreter des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe und Frau PD Dr. Dietrich aus dem Bereich Public Health). Zwei Urologen beraten bei Bedarf die Ärzte bei der Therapiestrategie Active Surveillance per Telefon. Die Datendokumentation ist papiergebunden und elektronisch möglich. Die erforderliche Dokumentations-Software wurde von Docxcellence Berlin entwickelt.

Studienbeginn war 2008. Vorgesehen ist eine Laufzeit von fünf Jahren, d. h. bis 2013. Drei der jährlich zu erstellenden Zwischenberichte sind bisher herausgegeben. Die nachfolgenden Ergebnisse sind Auszüge aus dem Zwischenbericht 2011.

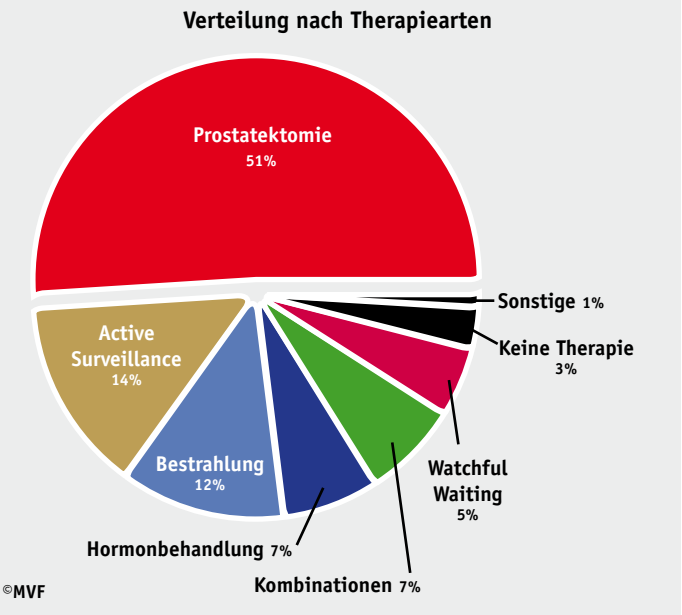


Abb. 1: Verteilung nach Therapiearten, 31.3.2011 ©CSG mbH

Ergebnisse

Bis April 2011 haben 240 an der Studie teilnehmende Ärzte 2.042 Patienten gemeldet. Im Durchschnitt werden 50 bis 60 Patienten je Monat neu rekrutiert. 1.038 (51%) hatten sich für eine Operation, 270 (13%) für Active Surveillance, 239 (12%) für eine Bestrahlung, 150 (7%) für eine Hormonbehandlung und 93 (5%) für Watchful Waiting entschieden. 7% der Patienten haben sich einer kombinierten Behandlung aus Hormontherapie und Bestrahlung oder Operation oder einer Operation und Bestrahlung unterzogen. HAROW-Patienten sind im Durchschnitt 67,3 Jahre alt und haben eine geringe Komorbidität mit einem mittleren Wert für den Charlson-Index von 0,5.

Der Tumor ist in der Mehrzahl der Fälle durch ein erhöhtes PSA und eine Serienbiopsie aufgefallen (53% T1c), in 7 % wurde er zufällig im Rahmen einer transurethralen Resektion (TUR-P) diagnostiziert (T1a und T1b). Nur bei 39 % der Patienten hat ein tastbarer Tumor vorgelegen (T2a, b, c). Die Diagnose ist bei den meisten Patienten in einer Serienbiopsie aus ≥ 12 Einzelbiopsien gestellt worden. Nur bei einer Minderheit von 7% wird die Diagnose mit dem früheren Standard, einer Sechsfachbiopsie gesichert. 72% der HAROW-Patienten haben ein PCa mit niedrigem Progressionsrisi-

Literatur

Donovan, J.; Hamdy, F.; Neal D.; ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment) über http://www.epi.bris.ac.uk/protect/ vom 30.04.2011
Klotz, L.; Surveillance Therapy Against Radical Treatment or START trial (PR.11): http://www.cancer.ca/canada-wide/cancer%20research/clinical%20trials/how%20to%20find%20clinical%20trials/evaluating%20the%20need%20to%20start%20prostate%20cancer%20treatment.aspx#ixzz1L0FB7m3A vom 30.04.2011
Kraywinkel, K.; Lehnert, M.; Semjonow, A.; Hense, H.-W. (2008) Aktuelle Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms. Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster, Urologe (2008) 47:853–859
Schröder, FH; Hugosson, J.; Roobol, MJ.; Tammela, TL.; Ciatto, S., Nelen, V, Kwiatkowski, M.; Lujan, M., Lilja, H.; Zappa, M.; Denis, LJ.; Recker, F; Berenguer, A.; Määttänen, L.; Bangma, CH.; Aus G: Villers, A.; Rebillard, X; van der Kwast, T.; Blijenberg, BG.; Moss, SM.; de Koning, HJ.; Auvinen, A.; ERSPC Investigators. (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. In: N Engl J Med. 360(13):1320-8
O'Donnell, H.; Parker, C. (2008) What is low-risk prostate cancer and what is its natural history? In: BJU Int. World J Urol.; 26(5):415-22.
Weißbach, L.; Altwein, JE; (2009) Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom? In: Dtsch. Ärzteblatt Int 2009; 106(22): 371-6
Wilt, TJ.; Brawer, MK.; Barry, MJ.; Jones, KM: Kwon, Y.; Gingrich, JR.; Aronson, WJ.; Nsouli, I.; Iyer, P.; Cartagena, R.; Snider, G.; Roehrborn, C.; Fox, S.; (2009) The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. In: Contemp Clin Trials. 2009 Jan;30(1):81-7.
HAROW Zwischenbericht 2011, Stiftung Männergesundheit, Reinhardtstr. 2, 10117 Berlin, 1-60; auf Anfrage
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.(2009) Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); Version 1.00-September 2009
Prospective validation of active surveillance in prostate cancer: the PRIAS study. van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, Roobol W, Schröder FH, Bangma CH. (2007) In: Eur Urol. 2007 Dec;52(6):1560-3.
Robert Koch Institut, Krebsentwicklung in Deutschland, Prostatakrebs (C61), Fallzahlen, Europabevölkerung, Männer, Inzidenz, 0 – 85+, Abfrage vom 20.04.2011: http://www.rki.de/cln_169/nn_197444/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Datenabfragen__formular.html?__nnn=true vom 30.04.2011
Robert Koch Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36, Prostataerkrankungen (2007), 1-30 über www.rki.de/gdbeDownloads vom 30.04.2011.

HAROW: Health care research study for locally confined prostate cancerl.)

Each year in about 60.000 men in Germany prostate cancer is diagnosed, with locally confined tumors and low risk of progression in the majority of them. Treatment options vary widely. However, it is still unclear which disadvantages and benefits are connected with either waiting or invasive strategies. HAROW is the first heath care resaerch study investigating this question under day to day conditions of urological practice. Since 2008 more than 2000 patients of 240 physicians have been participating for a planned 5 years' observational period. Data are assessed from physicians (clinical parameters) as well as from patients (quality of life, costs, patient-physician interaction). In June 2011 the third interim report was prepared. Its most important results are summarized in this article.

Keywords

Prostate cancer, locally confined, risk of progression, quality of life, therapeutic strategies, prostatectomy, active surveillance, watchful waiting

ko, 17% tragen ein intermediäres und 7% ein hohes Risiko. Angaben zur Lebensqualität werden allgemein (EQ 5D), allgemein krebsbezogen (QLQ C30) und prostatakrebsspezifisch (QLQ PR 25) erhoben. Eine Mehrheit der Patienten gibt an, sich mit Erkrankung und Therapie bzw. Therapiefolgen zu arrangieren. Patienten mit Einschränkungen ihrer Lebensqualität geben am häufigsten Schmerzen, Schlaflosigkeit/Sorgen, harnbezogene (Inkontinenz), sexuelle (erektile Dysfunktion) und hormonbezogene Therapienebenwirkungen an. Die Einzelauswertung zeigt das unterschiedliche Auftreten von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Therapieform. Die Arzt-Patienten-Interaktion wird von den Patienten ganz überwiegend positiv wahrgenommen und wertgeschätzt. Im Detail können Verbesserungserfordernisse in der Kommunikation identifiziert werden.

Diskussion

Die HAROW-Studie ist ein Beispiel für Studien, die mit Ansätzen der Versorgungsforschung qualitativ hochwertige Studien unter Real-Llife-Bedingungen gestalten. HAROW ist eine nicht medikamentöse und nicht-interventionelle Studie. Mit diesem Konzept würden andere Studienansätze wie z.B. randomisierte Studien der Fragestellung zu den unterschiedlichen Behandlungsmethoden nicht gerecht werden, da diese Studien auch die Inhomogenität der Patienten, wie sie in der HAROW-Studie repräsentiert sind, nicht zulassen könnten.

Eine randomisierte Studie hat klar definierte Kriterien für alle Standards, d. h. alle Bestimmungs- und Beurteilungsverfahren und Einteilungen. Die Vergangenheit hat gezeigt, dass sich beim Prostatakarzinom in einem 10- bis 15-Jahres-Zeitraum alle für eine Beurteilung und Entscheidung wichtigen Parameter geändert haben. Wir haben eine Änderung bei der PSA-Bestimmung, bei der Beurteilung der Gleason-Summe und in der Zahl der als notwendig erachteten Biopsien. Eine randomisierte Studie muss bei ihren definierten Kriterien bleiben und ist deshalb über einen langen Zeitraum nicht aufrecht zu erhalten. Selbst wenn eine solche Studie abgeschlossen wird, sind die Ergebnisse nicht mehr auf die tägliche Behandlungspraxis übertragbar. Die fortlaufende Dokumentation und Auswertung von Daten aus der täglichen medizinischen Routine – somit versorgungsmedizinische Studien – toleriert Änderungen in der Diagnostik und ist damit zukunftsfähig.

Fazit

Die Frage, welcher Patient mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom zu welchem Zeitpunkt mit welcher Invasivität behandelt werden muss, kann am ehesten von versorgungsmedizinischen Untersuchungen beantwortet werden. Diese Untersuchungen mit versorgungsmedizinischen Fragestellungen zeigen erst nach einer langen Beobachtungsdauer belastbare Ergebnisse bei diesem Tumor, die auch zu weiteren Erkenntnissen und Behandlungsempfehlungen führen können. Unabdingbar für den Erfolg dieser Studienansätze sind ein Langzeitfinanzierungskonzept, regelmäßige Zwischenauswertungen und eine kontinuierliche Qualitätskontrolle der Daten. <<

Heike Schön



ist seit 2007 Geschäftsführerin der CSG mbH, einer Contract Research-Organization (CRO) in Berlin, spezialisiert auf die Durchführung von klinischen Studien unter Berücksichtigung von gesundheitsökonomischen und epidemiologischen Fragestellungen. Davor war sie in mehreren global aktiven CROs tätig und hatte verschiedene europäische und internationale Leitungspositionen in den Bereichen Clinical Operations und Business Development. Sie ist aktives Mitglied der ACRP (Association of Clinical Research Professionals), seit 2005 in deren globalen Vorstand und hatte 2010 den Vorstandsvorsitz. Frau Schön ist Psychologin und hat den MBA.

Dr. med. Dietrich Schnell

ist Arzt und Sanitätsoffizier bei der Bundeswehr, Oberstarzt, Urologe und Arzt für Allgemeinmedizin, aktuell befindet er sich in einer Weiterbildung in der Rettungsmedizin, davon Mai-Juli 2011 Einsatzlazarett ISAF, Masar-i-Sharif, Afghanistan. Seit 2004 Mitarbeit bei Projekten der Stiftung Männergesundheit. Seit 2008 beratender Arzt in der Studie HAROW.

Prof. Dr. med. Lothar Weißbach



studierte an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und schloss 1972 seine urologische Facharztausbildung ab. Er habilitierte wenige Jahre später und wurde dann als Leitender Oberarzt an die Urologische Klinik nach Bonn berufen. Mitte der 80er Jahre leitete er zunächst die urologische Fachabteilung des Urbankrankenhauses in Berlin und übernahm ab 1988 die Verantwortung des gesamten Hauses. Seit 1996 ist er wissenschaftlicher Vorstand der Stiftung Männergesundheit und seit 2009 zusätzlich am MännerGesundheitsZentrum der Berliner MEOCLINIC tätig.