

CENA HORMONÁLNÍ LÉČBY KARCINOMU PROSTATY – FARMAKOEKONOMICKÉ ASPEKTY INDIKACÍ LÉČBY

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum, Praha

Hormonální léčba karcinomu prostaty (CaP) patří mezi základní terapeutické modalitty. Indikační zásady jsou obecně známy a přijaty, pouze je diskutována vhodnost nasazení léčby a její forma, tedy zda léčba časná nebo odložená, kontinuální nebo intermitentní. Zatím žádná modalita nemá přesvědčivé priority podložené důkazy EBM (evidence based medicine). Vedle těchto medicínských argumentů nelze přehlédnout i značnou nákladnost léčby, danou cenou preparátů, i dlouhodobým podáváním. Tento problém řeší i země se silnější ekonomikou.

Klíčová slova: karcinom prostaty, hormonální léčba, ekonomika.

THE COST OF HORMONAL THERAPY FOR PROSTATE CANCER – PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF TREATMENT INDICATIONS

Hormonal therapy for prostate cancer (CaP) is among the primary therapeutic modalities. Since indication principles have been well established, the only issues which remain controversial are the initiation of therapy and the type of therapy, i. e., early versus delayed and continuous versus intermittent. To date, no modality has been shown to have superior features supported by EBM (evidence based medicine). In addition to these medical drawbacks, one cannot ignore the high cost of the therapy resulting from both the price of medications and their long-term use. This is an issue addressed even in economically strong countries.

Key words: prostate cancer, hormonal therapy, economy.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(1): 24–27

Úvod

Endokrinní léčba patří k nejstarším z pohledu historie systémové terapie nádorových onemocnění. Až v roce 1966 byli Nobelovou cenou oceněni Hodges a Huggins za objev endokrinní závislosti karcinomu prostaty. Svůj objev vlivu orchiektomie na metastazující karcinom prostaty popsali již v roce 1941.

Od poznání léčebného vlivu kastrace jsou patrné snahy nahradit tento mutilující a psychologicky deprivující výkon farmakologicky. Až 75 % pacientů si zvolí léčbu LHRH analogy před orchiektomií, pokud jim tuto alternativu nabídneme (4).

Volbu výrazně ovlivňuje cena léčby. Nově akceptované postupy jako intermitentní androgenní suprese (IAS) jsou farmakoeconomicky přijatelné.

Karcinom prostaty (CaP)

Incidence CaP trvale stoupá. Mortalita však tento trend nesleduje, stoupá jen mírně, dokonce v roce 2005 lehce poklesla. Data Národního onkologického registru jsou k dispozici z roku 2005. Incidence dosáhla 97,1/100 000, tzn. že nově bylo onemocnění zjištěno u 4846 mužů. Počet nově hlášených ZN prostaty poprvé přesáhl počet nově zjištěných karcinomů plic. Karcinom prostaty se stal nejčastějším nádorem mužské populace v České republice při vyloučení diagnózy C44 (tedy především bazocelulárního karcinomu kůže). Stejně jako v ČR vzrůstá incidence i v rámci Evropské unie. Nárůst je dán aktivním preventivním přístupem (osvětovými akcemi), plošným používáním PSA a ofenzivně používanou

biopickou diagnostikou. Stálý nárůst incidence a téměř stabilní mortalita vyvolávají odborné diskuze zaměřené na skutečnost, jak výstižný je histologický odhad maligního náboje karcinomu a jak adekvátní je naše léčba. Nádory prostaty tak představují jeden z globálních problémů mužské populace.

Hormonální prostření prostaty a možnosti jejího ovlivnění

Karcinomy prostaty charakterizuje dlouhý doubling time, tedy pomalý nádorový růst a hormonální závislost (alespoň po určitou dobu). Biologická charakteristika dává nádorům prostaty zcela zvláštní postavení mezi ostatními solidními zhoubnými nádory a odlišuje je od nich.

Jen necelých 20 % zhoubných nádorů prostaty je v době diagnózy hormonálně independentních či refrakterních. Ostatní jsou závislé na androgenní stimulaci. Rozhodujícím faktorem při působení androgenů na prostatickou buňku je androgenní receptor. Základním stimulem buněčné replikace prostatické buňky je testosteron (T), androgen produkovaný Leydigovými buňkami varlete. Vyváženost produkce testosteronu je řízena hypotalamo-hypofyzárně-testikulární osou prostřednictvím gonadotropin releasing hormonů (GnRH), působící uvolňování LH (lutropin) s FSH a zpětnovazebními mechanismy. Testikulární produkce přesahuje 92 %, asi 5 % testosteronu pochází z kůry nadledvin a 2 % vznikají periferní konverzí v tukové tkáni z estradiolu. Nejúčinnějším androgenem je di-

hydrotestosteron (DHT) konvertovaný enzymem 5 α reduktázou z testosteronu v prostatické buňce. 5 α reduktáza existuje ve dvou izomerech, především typ II dosahuje vysoké koncentrace v prostatě, kůži i tukové tkáni. DHT vazbou na specifické androgenní receptory vytváří komplex DHT-AR a spouští kaskádu proteosyntézy a replikace buňky. Cíleným zásahem na jednom nebo několika místech bráníme buněčné replikaci a navodíme apoptózu citlivých nádorových buněk. Složitý mitogenní proces je řízen podle dnešních představ signální cestou přes androgenní receptory a signální transdukční cestou zvanou fosforylační kaskáda. Vyvážený vztah mezi oběma signálními cestami je nezbytný pro náležitou androgenní odpověď normální i nádorové epiteliální prostatické buňky.

Prakticky na každé z uvedených etází je možné léčebně zasáhnout.

Hormonální léčba

Eliminace tvorby androgenů nebo blokování jejich účinkem je principem hormonální léčby. Redukci hladin androgenů lze dosáhnout chirurgicky nebo farmakologicky. Chirurgická kastrace navodí promptní pokles hladin testosteronu ke kastracím hodnotám. Tedy snížení hladin testosteronu pod 0,7 nmol/l. Shodný efekt můžeme navodit farmakologickou kastrací. Ekvivalentním k chirurgické kastraci je podání LHRH analog, LHRH antagonistů, estrogenů a vysokodávkových steroidních antiandrogenů. Podle guidelines je standardem ve farmakolo-

gickém přístupu podání LHRH analog. Další lékové skupiny – estrogény a LHRH antagonisté – nejsou na našem trhu k dispozici. Kompetitivní vazbou k androgenními receptoru se vážou antiandrogeny, a tím blokují účinek testosteronu, resp. dihydrotestosteronu. Zatímco steroidní antiandrogeny svým duálním účinkem inhibují produkci LH a FSH, vedou k snížení testosteronu a estradiolu s následnou atrofií Leydigových buněk varlete a prostatické žlázy, působí čisté nesteroidní antiandrogeny potlačením zpětnovazebních mechanismů k nárůstu LH a testosteronu. Nárůst testosteronu při podávání nesteroidních antiandrogenů bývá i několikanásobný proti výchozí hodnotě, shodně i vzestup LH. Ten byl po podávání flutamidu popsán až 200násobný.

Kastrace vede k syndromu z nedostatku androgenů. Dochází ke vzniku a akcentaci osteoporózy, rozvoji anémie, abdominálního typu obezity, ke vzniku metabolického syndromu, jednoznačný je i dopad do psychické a psychologické oblasti a poruchy kognitivních funkcí. Současně má kastrace významný dopad v oblasti sexuální, s poklesem libida a vznikem impotence. Navíc při iritaci termoregulačního centra dochází k velmi obtěžujícím hot flushes, nebo-li návalům horka. Ve snaze omezit symptomy z nedostatku androgenů bývají informovaným nemocným podávány antiandrogeny. A to především u nemocných, kteří preferují zachování sexuálního života. Monoterapie nesteroidními antiandrogeny je možnou, ne však z onkologického hlediska zcela bezpečnou alternativou.

Hormonální léčba představuje léčebný standard pro pokročilá a generalizovaná stadia onemocnění. Stále častěji se využívá i v adjuvantním či konkomitantním režimu u lokalizovaných stadií, především u pacientů s rizikovými faktory. Biochemický relaps po základní léčbě (radikální prostatektomii nebo radioterapii) je považován za známku pokročilého onemocnění. U pokročilých a generalizovaných stadií řešíme tři základní otázky:

1. kdo má být léčen?
2. jaký typ hormonální léčby má být podán?
3. jaký timing léčby má být zvolen?

Podle rozsahu onemocnění, věku pacienta, Gleasonova skóre, event. rizikových faktorů a preference poučeného pacienta volíme typ a způsob endokrinní manipulace. Hrubou orientaci v problému ukazuje schéma, kdy pro nemocné s nízkým nádorovým grade a Gleasonovým skóre ve vyšším věku preferujeme watchful waiting, pro mladší nemocné s dlouhou předpokládanou dobou života bývá metodou volby radikální prostatektomie. Pro ostatní radioterapie samostatně či s konkomitantním podáváním hormonální terapie. S přechodem ke III. stadiu, kdy nádor přechází přes pouzdro prostaty, přestává být

Tabulka 1. Ceny hormonálních přípravků používaných v léčbě CaP

	DDD (CZK)	12 týdenní léčba (CZK)	roční léčba (CZK)
Orchiektomie	3 000	-	-
LHRH analogy	11 095,05	11 095,05	44 380,20
CPA	47,48	8 746,5 (s OE) 12 819,5 (bez OE)	34 986 (s OE) 51 278 (bez OE)
bicalutamid 50 mg	90,81	8 172,9	33 145,65
bicalutamid 150 mg	83,41	22 520,7	91 333,95

nádor kurabilní a léčba je i přes možnou radikalitu pouze léčbou paliativní. Zůstává nedořešenou otázkou, zda hormonální supresi zahájit ihned při průkazu generalizace nebo až při klinických projevech. Pro oba postupy jsou četné argumenty pro a proti. Jednoznačné odpovědi zatím nejsou k dispozici, i když nyní se pomyslný jazyček vah více kloní k léčbě časně. Poslední slovo v léčbě karcinomu prostaty vždy patří poučenému pacientovi, který musí spolu s ošetřujícím lékařem zvažovat všechna pro a proti, včetně ovlivnění kvality života.

Jistotou však je, že vždy zahajujeme **monoterapií**. Samotná aplikace LHRH analog, orchiektomie, či HD steroidní antiandrogeny jsou zcela dostatečné. Tzv. maximální androgenní blokáda významně zvyšuje cenu léčby, zvyšuje nežádoucí účinky terapie a její benefit je na základě metaanalýz pouze pro necelé 1 % nemocných.

Fenomén vysazení antiandrogeny byl popsán při aplikaci čistých antiandrogenů, podávaných v rámci MAB. Spočívá v klinickém i laboratorním zlepšení po vysazení antiandrogeny s průměrným trváním 5 měsíců.

Endokrinní supresi lze s výjimkou chirurgické kastrace aplikovat kontinuálně nebo intermitentně (IAS). IAS byla v mezinárodním měřítku postavena na roveň jako ostatní modalita na ASCO 2005, dříve již byla pro definovanou skupinu pacientů přijata výborem ČUS. **Intermitentní androgenní suprese (IAS)** spočívá v přerušení kontinuální suprese androgenů s cílem zabránit vzniku a selekci androgen independentních klonů buněk. Prostředí dlouhodobě chudé na androgeny navozuje apoptózu diferencovaných nádorových buněk a hypersenzitivitu AR. Neovlivněny jsou buňky intermediální a neuroendokrinní, které expandují v androgen independentní populaci. Adaptací nádorových kmenových buněk dochází k selekci androgen nezávislých buněk. Doplnění androgenů po cyklu apoptotické regrese vede k regeneraci diferencovaných nádorových buněk se schopností nové odpovědi vůči endokrinní manipulaci. Kromě prodloužení předpokládané doby senzitivity vůči hormonální manipulaci a zlepšení kvality života se od IAS očekává snížení nákladů na léčbu.

Ekonomická data

Do současné doby neproběhla v České republice žádná farmakoekonomická analýza. Můžeme

jen srovnat současné ceny podle platného číselníku VZP. Vzhledem k rozdílným vstupům (cena práce a materiálové náklady) nelze srovnávat data z naší země s obdobnými dostupnými daty z USA či jiných západoevropských zemí.

Podle platného číselníku VZP jsme vypočetli cenu 12 týdenní a roční léčby přípravky dostupnými na našem trhu (tabulka 1, graf 1). Podle platných cen není rozdíl v tom, zda použijeme originální přípravek nebo přípravek generický.

K dispozici na českém trhu jsou LHRH analogy (goserelin, leuprorelin, buserelin a triptorelin). Nikdy nebyla provedena srovnávací studie mezi jednotlivými přípravky. Při volbě přípravku vycházíme spíše ze zkušenosti. Pro výběr je potřebné znát, jak vede přípravek k dosažení kastrační hladiny testosteronu, a zda ji udrží po předpokládanou dobu k příští aplikaci. V současné době je při použití imunoeseje hladina testosteronu považována za kastrační při hodnotě nižší než 0,7 nmol/l. Radioizotopové metody jsou méně citlivé a při jejich použití je hladina testosteronu vyšší. Ke sledování účinnosti je kromě monitorování nádorových markerů (tedy PSA nebo sPSA) vhodné určit i hladinu testosteronu. Monitorování hladin testosteronu umožňuje detekovat tzv. miniflare fenomén nebo únik z hormonální kontroly.

Pouze pro srovnání uvádím cenu radikální prostatektomie (cca 30 000 Kč) a radikální zevní radioterapie (cca 85 000 Kč). Intersticiální brachyterapie nebyla nikdy oficiálně kalkulována a její cena dosahuje 250 tisíc korun, pokud se pacient rozhodne léčbu podstoupit v Německu.

Podáváme-li léčbu podle guidelines, tedy zahajujeme monoterapii u pacienta, který nesouhlasí s orchiektomií, pak aplikujeme LHRH analogy nebo HD cyproteron acetát (CPA). Pro aplikaci LHRH analog je v platnosti omezení „P“. Výklad symbolu viz tabulka 2. Doba kontinuálního podávání nesmí překročit 3 roky, u pacientů je pak vhodné léčbu přerušit a konvertovat na intermitentní režim. Při léčbě biochemického relapsu je doporučena aplikace šestiměsíční. Doba podávání v konkomitantním režimu s radiací závisí na přítomnosti rizikových faktorů a pohybuje se od šesti měsíců do tří let. Zatímco před pár lety byla intermitentní androgenní suprese více otázkou klinických studií, na ASCO v roce 2005 byla již experty zrovnoprávněna s ostatními postupy. Výsledky studií dokládají, že progression-free sur-

Tabulka 2. Vyhláška o léčivech a léčivých přípravcích, výklad symbolu P

112	ostatní pohlavní hormony, androgeny a modulatory hormonů						
112.0		ostatní pohlavní hormony, androgeny a modulatory hormonu dále neuvedené	veškeré	1.00	BA	0,01	
112.1	G03HA01	cyproteron	parent.	0.10	GM	114,59	L/PSY, SEX, URN
0023342	ANDROCUR DEPOT	inj sol 3x3 ml/300 mg			SAG	D	
112.2	G03HA01	cyproteron (do 10 mg v jedné tabletě včetně)	p. o.	0.10	GM	162,43	
112.3	G03HA01	cyproteron (nad 10 mg v jedné tabletě)	p. o.	0.10	GM	47,48	
0003783	ANDROCUR-50	tbl 50x50mg			SAG	D	
0032094	CYPROPLEX	por tbl nob 30x50 mg			PHM	NL	
0059354	ANDROCUR 100	tbl obd 50x100 mg			SUE	F	
179.5	L02BB01	flutamid	p. o.	0.75	GM	63,98	L/ONK, URN, SEX, END
0016036	APO-FLUTAMIDE	tbl obd 100x250 mg			CMG	IRL	
0016579	APO-FLUTAMIDE	tbl obd 100x250 mg			KAT	NL	
0031736	FLUTAPLEX	por tbl nob 100x250 mg			PHM	NL	
0054521	ANDRAXAN	tbl obd 100x250 mg			MCI	CZ	
0058741	APO-FLUTAMIDE	tbl obd 100x250 mg			APT	CND	
179.6	L02BB03	bicalutamid do 50 mg včetně	p. o.	50.00	MG	90,81	P
0025068	BICALUPLEX 50 MG	por tbl flm 28x50 mg			TEW	H	
179.7	L02BB03	bicalutamid nad 50 mg	p. o.	50.00	MG	83,41	P

Bicalutamid 50 mg je indikován u pacientů s karcinomem prostaty, u kterých léčba flutamidem vede k rozvoji závažných nežádoucích účinků.

Bicalutamid 150 mg předepisuje urolog a onkolog jako časnou adjuvantní léčbu nemocných s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty po radikální prostatektomii s rizikovými faktory (Gleason skóre ≥ 7 , perineurální šíření nádoru, pozitivní chirurgické okraje), nebo u nemocných s klinicky lokalizovaným karcinomem prostaty jako konkomitantní a adjuvantní léčba k radioterapii.

0025084	BICALUPLEX 150 MG	por tbl flm 28x150 mg			TEW	H	
178.6	L02AE01	buserelin	inhal.	1.00	MG	227,99	P
178.7	L02AE01	buserelin	parent.	1.00	MG	247,26	K/P
178.8	L02AE01	buserelin (depotní lékové formy aplikované 1x měsíčně)	parent.	1.00	MG	1 546,29	K/P
178.9	L02AE01	buserelin (depotní lékové formy aplikované 1x za tři měsíce)	parent.	1.00	MG	1 417,63	K/P
178.10	L02AE02	leuprorelin	parent.	1.00	MG	247,26	K/P
178.11	L02AE02	leuprorelin (depotní lékové formy aplikované 1x měsíčně)	parent.	1.00	DF	3 770,76	K/P
178.12	L02AE02	leuprorelin (depotní lékové formy aplikované 1x za tři měsíce)	parent.	1.00	DF	11 092,05	K/P
178.13	L02AE03	goserelin (depotní lékové formy aplikované 1x měsíčně)	parent.	1.00	DF	3 770,76	K/P
178.14	L02AE03	goserelin (depotní lékové formy aplikované 1x za tři měsíce)	parent.	1.00	DF	11 092,05	K/P
178.15	L02AE04	triptorelin	parent.	1.00	DF	221,55	K/P
178.16	L02AE04	triptorelin (depotní lékové formy aplikované 1x měsíčně)	parent.	1.00	DF	3 770,76	K/P
178.17	L02AE04	triptorelin (depotní lékové formy aplikované 1x za tři měsíce)	parent.	1.00	DF	11 092,05	K/P

Buserelin, leuprorelin, goserelin a triptorelin předepisuje onkolog, urolog, endokrinolog, dětský endokrinolog nebo gynekolog k:

a) léčbě karcinomu prsní žlázy u premenopauzálních a perimenopauzálních žen jen po dobu adjuvantní chemo- a radioterapie (goserelin);

b) (buserelin, leuprorelin, goserelin, triptorelin);

Léčba lokálně pokročilého a metastazujícího karcinomu prostaty:

- hormonální ablaci jako primární monoterapie, kontinuální nebo intermitentní, kontinuální nesmí přesáhnout tři roky,
- ve druhé linii jako součást maximální adrogenní blokády při selhávání primární monoterapie,
- při biochemickém relapsu po radikální chirurgické nebo radiační léčbě na dobu maximálně 6 měsíců,
- konkomitantní režim (jen lokálně pokročilý ca) tj. radiační léčba s hormonální supresí,
- neoadjuvantní podání u lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty léčeného radioterapií.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění se nehradí u symptomatických pacientů s mnohočetnou generalizací a neoadjuvantní léčba před RAPE.

c) léčbě myomatózy spojené s poruchou fertility nebo její těžké formy vyžadující předoperační redukci nálezu (leuprorelin, goserelin, triptorelin).

vival je obdobný u pacientů s kontinuální i intermitentní léčbou.

Podání nesteroidních antiandrogenů je považováno za méně bezpečné z onkologického pohledu. Podle závěrů studie EPC je benefit pro přežití při podání nesteroidních antiandrogenů (bicalutamid 150) pouze ve skupině pacientů, kteří současně podstoupili radiační léčbu. Shodně tak i platný číselník VZP omezuje možnost aplikace bicalutamidu v obou terapeutických silách. Zatímco bicalutamid 50 mg nahradí flutamid při GIT intoleranci, jsou více definována omezení bicalutamidu 150. Jednoznačně upravuje podávání nemocným s lokalizovaným, resp. lokálně pokročilým

CaP. Bicalutamid 150 nemá být podáván pacientům s generalizovaným onemocněním a překročení může být sankcionováno zdravotní pojišťovnou.

Možné rozšíření farmakologické léčby karcinomu prostaty přináší intermitentní forma podání. Pacient je při aplikaci standardním způsobem sledován laboratorně i klinicky. Doba iniciálního trvání farmakologické suprese trvá šest měsíců. Indikací k možné IAS je rychlá odpověď vůči hormonální supresi a dosažení nadiru. Za nadir považujeme hladiny PSA nižší o 80 % oproti výchozí hladině nebo hladinu PSA < 4 ng/ml u nemocných s pokročilým nebo generalizovaným onemocněním. Hladina PSA

se selháním po RAPE, event. radikální radioterapii s poklesem pod 0,5, resp. 1 ng/ml. Po fázi apoptotické regrese dochází k zrestaurování hladin testosteronu. Podle našich zkušeností však nedosahuje hladin před zahájením léčby. Čas zahájení dalšího cyklu léčby je stanoven empiricky. Je odlišný pro jednotlivé skupiny pacientů. Zatímco u pacientů primárně léčených hormonální léčbou je indikací ke znovuzahájení léčby hodnota PSA mezi 15–20 ng/ml, u pacientů po předchozí radikální léčbě (RAPE, RT) jsou to hodnoty mezi 3–6 ng/ml. Reindukční léčba je shodná s léčbou použitou pro zahájení terapie, tedy šestiměsíční podání LHRH analog nebo HD CPA.

Doba trvání jednotlivých cyklů léčby se obvykle zkracuje. Z našich i literárních zkušeností se pohybuje první cyklus kolem 18 měsíců, další cykly se zkracují. U nemocných s biochemickým selháním po radikální léčbě trvá první cyklus významně déle (nezřídka i několik let) než u nemocných s primární hormonální léčbou. Druhý cyklus bývá kolem 12 měsíců, třetí obvykle kolem 9 měsíců.

Kromě zlepšení kvality života však IAS vede i k významným ekonomickým úsporám. Zatímco dvouletá kontinuální léčba LHRH analogy je podle současného číselníku vyčíslena částkou 88 760 Kč, v případě úspěšné intermitentní léčby bychom zaplatili 22 190 Kč, resp. 33 285 Kč. Stejně i při použití CPA jsou náklady na léčbu významně nižší. V době mezi cykly navíc odpadá i nutnost další podpůrné farmakoterapie, např. podání antiestrogenů při léčbě či prevenci gynekomastie apod.

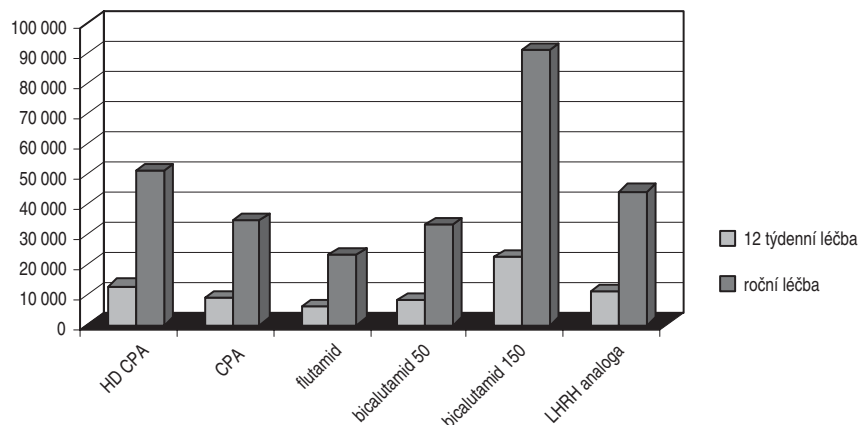
Z farmakoekonomické studie z USA vyplývá, že při srovnání tzv. incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) je neefektivnější orchiektomie a podávání LHRH analog. Naopak nejméně efektivní je kombinovaná léčba s použitím vysokých dávek nesteroidních antiandrogenů (graf 2). V USA za pětinašobné náklady získáme pouze omezeně lepšího účinku ve smyslu prodloužení přežití (5,13 vs. 5,1).

Srovnání efektivity léčby a její ceny z USA předkládá graf 2.

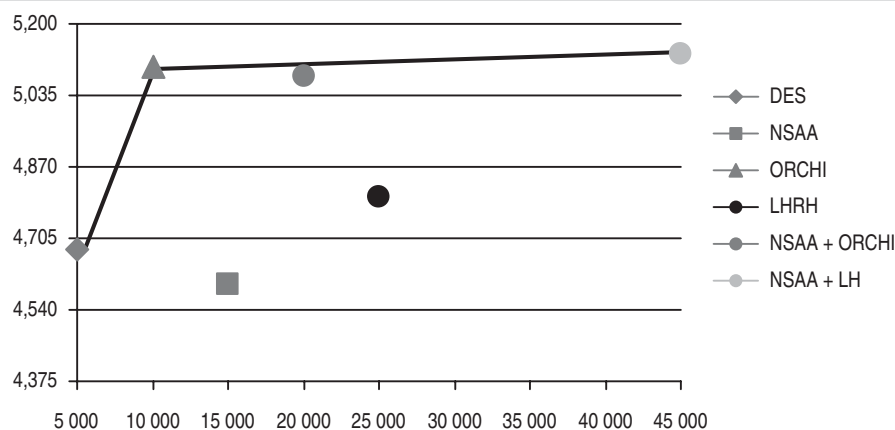
Závěr

Farmakoekonomická data porovnávající nákladovost a účinnost léčby karcinomu prostaty v České republice nejsou známa. Při narůstající incidenci ZN prostaty i v nižších věkových skupinách bude nepochybně orchiektomie nepřijatelná ze zřejmých důvodů pro stále více nemocných. Pro mladší nemocné pro negativní ovlivnění sexuální aktivity, u starších vzhledem k navození projevů chronického hypogo-

Graf 1. Ceny hormonálních přípravků v ČR používaných v léčbě CaP



Graf 2. ICERs ve farmakoterapii CaP



nadizmu. Farmakologická léčba u velké části našich nemocných může při zachování velmi uspokojivé kvality života zajistit i bezpečnou onkologickou léčbu zhoubného nádorového onemocnění. Jednu z možných cest, která i z ekonomického pohledu bude přijatelná, představuje intermitentní androgenní suprese (IAS). V mnoha případech je u nás výběr

léčebné modality ovlivněn ekonomickými důvody, a to není vůči pacientům vždy ospravedlnitelné.

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum

Karlovo náměstí 3, 120 00 Praha 2

e-mail: matouskova@urocentrum.cz

Literatura

1. Bayoumi AH, Brown AD, Gerber AM. Cost effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Nat Can Int.* 2000; 92(21).
2. Calais da Silva F, Calais de Silva FM, Bono A et al. Phase III intermitent MAB vs. continuous MAB. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl 18): 4513.
3. Dušek P, Kawaciuk I, Jarolím L a kol. Intermitentní androgenní suprese u karcinomu prostaty – desetileté zkušenosti. In: Abrahámová J. Vybrané otázky z onkologie. Praha: Galén, 2007: 77–79.
4. Hillner BE, Roberts JD. Role of perspective and other uncertainties in cost-effectiveness assessments in advanced prostate cancer. *J Nat Can Int.* 2000; 92(21).

5. Matoušková M, Hanuš M. Intermitentní androgenní suprese (IAS) v léčbě karcinomu prostaty. *Czech Urol* 2003; 7: 11–15.
6. 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.
7. Vyhláška o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní účely. Sbírka zákonů č. 63/2007 ze dne 22. 3. 2007, Praha: Tiskárna Ministerstva vnitra: 646–836.