

# Wirksamkeit und Verträglichkeit der 6-Monats-Depotformulierung eines LHRH-Agonisten zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

G. Geiges\*, C. Knoepfel, U. Behrendt

## Zusammenfassung

Wir untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer 6-Monats-Retardmikrokapsel-Formulierung des LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. In diese nicht-interventionelle Studie (NIS) wurden 480 Patienten aus 62 urologischen Praxen eingeschlossen, von denen 471 Patienten auswertbar waren. Die Studie hatte einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten und es wurden aufgrund der unterschiedlichen Vorbehandlungen folgende Patienten-Subgruppen gebildet: Erstdiagnose, Watchful Waiting, Radikale Prostatektomie, Strahlentherapie, endokrine Therapie generell und LHRHa-Therapie. Im Rahmen dieser Veröffentlichung haben wir zwei dieser Subgruppen näher untersucht: Zum Einen die Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung ohne endokrine Vorbehandlung (Gruppe 1; n = 60) und solche, die bereits vorher mit einem LHRHa (LHRH-Agonisten/-Antagonisten) behandelt worden waren (Gruppe 2; n = 277). Nach der Behandlung mit einer 6-Monats-Depotspritze Leuprorelinacetat waren bei den Patienten der Gruppe 1 (ohne endokrine Vorbehandlungen) die Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) von 5,8 ng/ml (median) auf 0,5 ng/ml gefallen; bei den Patienten der Gruppe 2 (mit LHRHa vorbehandelte Patienten; mediane Behandlungsdauer 30,6 Monate) war der PSA-Spiegel weiter rückläufig (median 0,4 ng/ml vs. 0,7 ng/ml zu Behandlungsbeginn). In Gruppe 1 wurde der Testosteronspiegel von median 2,5 auf 0,12 ng/ml supprimiert. In der Gesamtgruppe mit verfügbaren Testosteron-Daten (n = 152) nahm der Testosteronspiegel statistisch signifikant von median 0,25 auf 0,10 ng/ml ab (p = 0,0001). Nur bei 6% aller Patienten (2% in Gruppe 1) wurde nach EORTC-Kriterien eine Progression der Erkrankung festgestellt. An unerwünschten Ereignissen traten Hitzewallungen (1,46%) und Rötungen an der Einstichstelle (1,04%) auf. Die Behandlung führte zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von Körpergewicht, Body-Mass-Index und Laborwerten und war gut verträglich.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit einer 6-Monats-Depotspritze des LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat zu einem therapeutisch gewünschten signifikanten Rückgang der PSA-Werte führte; ebenso wurden die Testosteronspiegel zuverlässig unter das Kastrationsniveau gesenkt. Insgesamt war die Remissionsrate hoch und die Verträglichkeit gut. Von der Depot-Spritze profitierten sowohl Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung als auch solche, bei denen bereits mit einem LHRHa vortheraPIert wurde und bei denen nun die Therapie mit dem 6-Monats-Depot fortgesetzt wurde.

**Schlüsselwörter:** EORTC-Kriterien · fortgeschrittenes hormonsensitives Prostatakarzinom · Kastrationsniveau · Leuprorelinacetat · LHRH-Agonist · Testosteronspiegel

\* für den Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V. (IQuO)

**Korrespondenzautor:** Dr. Goetz Geiges, Lietzenburger Str. 54, D-10719 Berlin, Fax: +49-30-88550934; Tel.: +49-160-7400065; Email: goetz.geiges@freenet.de

## 1. Einleitung

Nach einer Schätzung des Robert Koch Instituts wird in Deutschland jedes Jahr bei ca. 64000 Männern ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert. Es ist daher bei Männern die häufigste Krebserkrankung. Mit einer jährlichen Mortalität von ca. 13000 ist es auch die dritthäufigste Krebstodesursache in der männlichen Bevölkerung Deutschlands.<sup>1</sup>

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) empfehlen die Hormontherapie mit LHRH-Agonisten als Standard für die systemische Langzeittherapie des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms.<sup>2</sup> Die kontinuierliche Behandlung mit einem LHRH-Agonisten führt zu einer Blockade der Testosteronsynthese im Hoden und ist in ihrer klinischen Wirksamkeit der Orchiektomie vergleichbar.<sup>3</sup> Allerdings hilft die medikamentöse Therapie, die psychologische Belastung, die oft mit dem chirurgischen Eingriff verbunden ist, zu vermeiden; außerdem hat sie den Vorteil der Reversibilität.

LHRH-Agonisten liegen als Depotpräparate mit 1-Monats-, 2-Monats-, 3-Monats- und auch 6-Monats-Depotformulierungen vor.<sup>4</sup> Eine 6-Monats-Depotformulierung reduziert nicht nur die Zahl der Injektionen, sondern auch den mit solchen Injektionen verbundenen psychischen und körperlichen Stress in einer Patientenpopulation zumeist fortgeschrittenen Alters.<sup>4</sup> In der vorliegenden Studie wurde eine 6-Monats-Depotspritze von Leuprorelinacetat in Form von Retardmikrokapseln (Sixantone®) geprüft. Untersuchungsgegenstand waren die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Formulierung in einer großen Population von Patienten mit fortgeschrittenem, teilweise mehrfach vorbehandeltem Prostatakarzinom, die ambulant von niedergelassenen Uro-Onkologen behandelt wurden.

## 2. Patienten und Methoden

Das Design der Studie sah den Einschluss von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom vor, deren

Erkrankung neu diagnostiziert wurde oder die bereits in der einen oder anderen Weise vorbehandelt waren. Es handelte sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie (nicht-interventionelle Studie), an der sich 62 urologische Praxen aus dem Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V. (IQOu) beteiligten. Geplant war eine Stichprobengröße von 500 Patienten bei einer angenommenen Ausfallquote von 20%. Einschlusskriterium war die Diagnose eines fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Die Urologen konnten alle entsprechenden Patienten aufnehmen, die für eine 6-Monats-Behandlung mit einem LHRH-Agonisten in Betracht kamen. Die Patienten konnten mit einer radikalen Prostatektomie, jeglicher Art von Hormontherapie und/oder Strahlentherapie vorbehandelt worden sein. Ausgeschlossen waren lediglich Patienten, die vor Studienbeginn einer Orchiektomie unterzogen worden waren. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Verabreichung der 6-Monats-Depotspritze des LHRH-Agonisten Sixantone® (Takeda GmbH) in die Studie aufgenommen und wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten nachbeobachtet.

Die demographischen Daten und Krankheitsmerkmale wie der Gleason-Score<sup>5</sup> und das TNM-Stadium<sup>6</sup> wurden zu Studienbeginn, alle anderen Parameter wie klinisches Ansprechen nach EORTC-Kriterien<sup>7</sup>, Karnofsky-Index<sup>8</sup> und WHO-Per-

**Tabelle 1.** Details zur Vorbehandlung mit LHRHa (jeder Patient konnte mehrere Wirkstoffe erhalten haben)

Wirkstoff	Handelsname	n (%)
<b>Gesamt</b>		<b>277 (100)</b>
Buserelin	(Nur generische Bezeichnung)	3 (1)
	Profact	35 (13)
Leuprorelin	(Nur generische Bezeichnung)	29 (10)
	Enantone	6 (2)
	Trenantone	138 (50)
	Sixantone	30 (11)
	Eligard	21 (8)
	Leuprorelin Hexal/Leuprone	7 (3)
Goserelin	(Nur generische Bezeichnung)	1 (< 1)
	Zoladex	30 (11)
Triptorelin	(Nur generische Bezeichnung)	-
	Decapeptyl	1 (< 1)
	Pamorelin	3 (1)
	Uropeptyl	1 (< 1)
Degarelix	(Nur generische Bezeichnung)	-
	Firmagon	8 (3)
Abarelix	(Nur generische Bezeichnung)	-
	Plenaxis	1 (< 1)

**Tabelle 2.** TNM-Stadium der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms

T-Stadium, n (%)		N-Stadium, n (%)		M-Stadium, n (%)	
<b>Gesamt</b>	<b>480 (100)</b>	<b>Gesamt</b>	<b>480 (100)</b>	<b>Gesamt</b>	<b>480 (100)</b>
T0	3 (1)	N0	148 (31)	M0	206 (43)
T1a	20 (4)	N1	25 (5)	M1a	15 (3)
T1b	20 (4)	Nx	307 (64)	M1b	12 (2)
T1c	124 (26)			M1c	6 (1)
T2a	48 (10)			Mx	241 (50)
T2b	35 (7)				
T2c	59 (12)				
T3a	47 (10)				
T3b	47 (10)				
T4	38 (8)				
Tx	39 (8)				

formance-Status<sup>9</sup> wurden zu Studienbeginn und nach einem Follow-up von 6 Monaten ausgewertet. Bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 6 Monaten wurden auch die Spiegel von prostataspezifischem Antigen (PSA) und Testosteron gemessen. Die Laborwerte Hämoglobin (Hb), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT bzw. Aspartat-Aminotransferase ASAT/AST), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT bzw. Alanin-Aminotransferase ALAT/ALT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase ( $\gamma$ GT), alkalische Phosphatase und Kreatinin wurden in lokalen Laboratorien bestimmt. Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) wurden ebenfalls gemessen. Alle unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen wurden bei der Abschlussuntersuchung in dem entsprechenden Teil des Patientenerhebungsbogens dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß deutscher Gesetzgebung vom Auftragsforschungsinstitut zeitnah erfasst. Die behandelnden Ärzte gaben für jeden einzelnen Patienten eine Gesamtbewertung der 6-Monats-Depotbehandlung mit dem LHRH-Agonisten ab, ebenso eine Bewertung der Verträglichkeit der Therapie.

Entsprechend dem nicht-interventionellen Charakter der Studie erfolgte die Auswertung deskriptiv unter Verwendung von Standardmethoden zur Berechnung und graphischen Darstellung der Daten und ihrer Verteilung. Im Falle zusätzlicher statistischer Tests für Unterschiede von Messwerten zwischen verschiedenen Zeitpunkten, Behandlungsgruppen oder prognostischen Subgruppen dienten diese (und die Berechnung entsprechender p-Werte) nicht der Überprüfung spezieller Hypothesen, sondern als Zusatzinformation zu den deskriptiven Daten und u. U. zur Hypothesenbildung. Formale Korrekturen für Mehrfachtests wurden nicht durchgeführt. Sofern nicht

anders angegeben, wurden für die Auswertung zweiseitige Tests verwendet.

**Klinisches Studienregister:** Die Studie wurde im Register für nicht-interventionelle Studien des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) unter der Studienidentifikationsnummer SIX E002 / DE-N-LEU-017 registriert (Datum der Registrierung: 28.10.2009).

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 480 Patienten eingeschlossen, von denen 471 am Ende der Studie auswertbar waren. Alle Studienteilnehmer litten an einem fortgeschrittenen Prostatakarzinom, zum Teil waren sie mehrfach vorbehandelt. 60 Patienten (12%) hatten eine neu diagnostizierte Erkrankung, bei 35 Patienten (7%) war zuvor kontrolliert zugewartet worden („watchful waiting“), 91 Patienten (19%) waren einer radikalen Prostatektomie, 90 (19%) einer Strahlentherapie und 348 (72%) einer endokrinen Therapieform, davon 277 (58%) einer Behandlung mit einem LHRHa, unterzogen worden. Das am häufigsten eingesetzte LHRHa war Leuprorelinacetat; die Hälfte dieser Patienten war zuvor mit der 3-Monats-Depotformulierung Trenantone® behandelt worden (Tabelle 1).

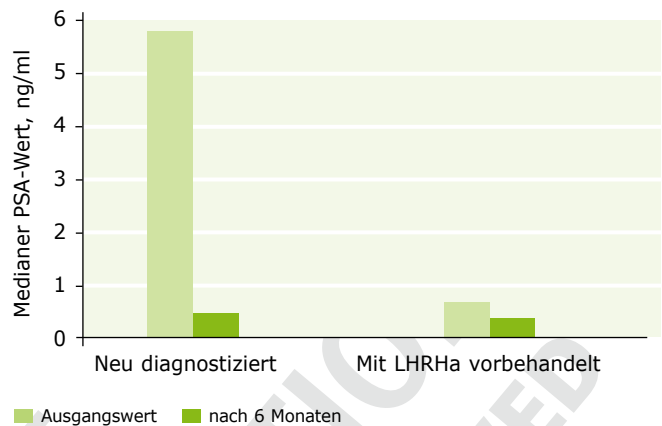
Die Studienteilnehmer waren im Mittel  $76,2 \pm 8,5$  Jahre alt, hatten eine Durchschnittsgröße von  $174,2 \pm 6,2$  cm und ein mittleres Körpergewicht von  $82,2 \pm 12,2$  kg. Die mediane Krankheitsdauer [Interquartilbereich] betrug 2,2 [0,3–6,4] Jahre. Die TNM-Stadien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Von 308 Patienten, bei denen ein histopathologisches Tumorgading durchgeführt wurde, hatten 85% einen G2- oder G3-Tumor. Von 403 Patienten, bei denen der Gleason-Score bestimmt wurde, hatten 59% einen Gleason-Score von  $\geq 7$ .

Die 60 Patienten der Gruppe 1 (12 %) mit der Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms – die somit ohne Vorbehandlung waren – hatten 6 Monate nach subkutaner Injektion des 6-Monats-Depots des LHRH-Agonisten deutlich niedrigere PSA-Werte als vor Behandlungsbeginn (Median [Interquartilbereich] 0,5 [0,1–2,3] ng/ml vs. 5,8 [1,6–19,8] ng/ml). Aber auch bei den 277 Patienten der Gruppe 2 (58 %), die vorher für die Dauer von median 30,6 [8,9–69,2] Monaten mit einem LHRHa behandelt worden waren, setzte sich der Rückgang des PSA-Werts unter Behandlung mit dem 6-Monats-Depot des Studienpräparats fort, und zwar von median 0,7 [0,1–2,7] ng/ml zu Studienbeginn auf 0,4 [0–1,9] ng/ml nach 6 Monaten; dieses Ergebnis kann als weiterer Beleg für die Wirksamkeit des Studienpräparats angesehen werden (**Abbildung 1**). In der gesamten Studienpopulation von 471 Patienten war der Rückgang des PSA-Werts von median 1,3 [0,1–6,1] ng/ml auf 0,4 [0,1–1,7] ng/ml statistisch hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ).

Während der PSA-Wert bei allen Patienten bestimmt wurde, lagen Messungen des Testosteronspiegels (zu Beginn und am Ende der Studie) nur von 152 Patienten vor. Bei 19 (4 %) neu diagnostizierten Patienten senkte die 6-Monats-Spritze des LHRH-Agonisten den Testosteronspiegel von median 2,5 [0,4–4,1] ng/ml zu Studienbeginn auf 0,12 [0,1–0,2] ng/ml bei der Abschlussuntersuchung. In der Gesamtpopulation von 152 Patienten mit verfügbaren Messwerten fiel der Testosteronspiegel von median 0,25 [0,1–1,9] ng/ml zu Studienbeginn auf einen Endwert von 0,10 [0–0,2] ng/ml ab; dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Das angestrebte Kastrationsniveau des Testosteronspiegels ( $< 0,5$  ng/ml) wurde nach 6-monatiger Behandlung mit der 6-Monats-Depotspritze des LHRH-Agonisten bei 94 % der Patienten erreicht. Am Ende der 6-monatigen Beobachtungszeit zeigten nur 6 % der Patienten eine Tumorprogression gemäß EORTC-Kriterien (**Abbildung 2**). In der Subgruppe der neu diagnostizierten Patienten hatten nur 2 % eine progrediente Erkrankung. Diese hohe Rate progressionsfreier Krankheitsverläufe nach EORTC-Kriterien (komplette oder partielle Remission oder Tumorstabilisierung) ist als Ausdruck der hohen klinischen Wirksamkeit der 6-Monats-Depotformulierung des LHRH-Agonisten zu werten.

Am Ende des Beobachtungszeitraums ergab die Auswertung des WHO-Performance-Status (464 Patienten) und des Karnofsky-Index (471 Patienten) bei 74 % (zu Studienbeginn 75 %) der Patienten einen WHO-Performance-Status von 0 oder 1 und bei 68 % (zu Studienbeginn 70 %) der Patienten einen Karnofsky-Index zwischen 80 % und 100 %. Bei den Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung hatten am Ende der Beob-



**Abbildung 1.** Rückgang des PSA-Werts unter Behandlung mit Leuprorelinacetat als 6-Monats-Depotspritze in mikroverkapselter Form. Vergleich von neu diagnostizierten, unvorbehandelten Patienten (Gruppe 1;  $n = 60$ , 12 %) und Patienten, die mit einem LHRHa vorbehandelt waren (Gruppe 2;  $n = 277$ , 58 %). Angegeben sind die medianen PSA-Werte vor Behandlungsbeginn und nach 6 Monaten

achtungszeit 88 % (zu Studienbeginn 85 %) der Patienten einen WHO-Performance-Status von 0 oder 1 und 84 % (zu Studienbeginn 83 %) einen Karnofsky-Index von 80 % bis 100 %.

Die Behandlung mit dem 6-Monats-Depot des LHRH-Agonisten führte zu keiner klinisch relevanten Veränderung von Körpergewicht oder BMI ( $27,1 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup> zu Studienbeginn vs.  $27,1 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> nach 6 Monaten) und den kontrollierten Laborwerten (Hb, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, alkalische Phosphatase, Kreatinin) und war insgesamt gut verträglich. Die einzigen unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 1 % der Patienten eintraten, waren Hitzewallungen (1,46 %) und Rötungen an der Injektionsstelle (1,04 %).

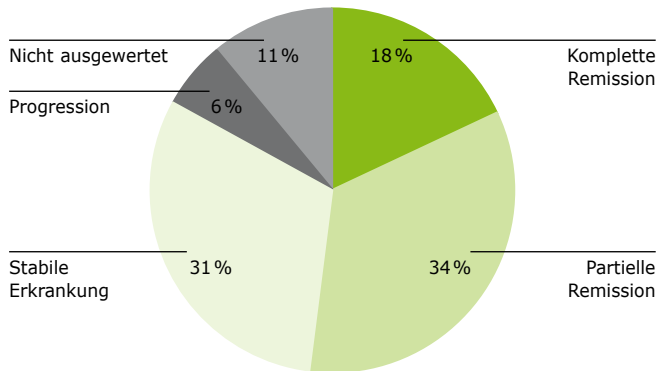
Das Gesamturteil der Ärzte zur 6-Monats-Depotbehandlung mit dem LHRH-Agonisten lautete für 86 % der Patienten ( $n = 404$ ) „sehr gut“ oder „gut“. Außerdem wurde die Verträglichkeit der Behandlung bei 95 % der Patienten ( $n = 445$ ) mit „sehr gut“ oder „gut“ bewertet (**Abbildung 3**).

#### 4. Diskussion

Frühere Studien haben gezeigt, dass 1-, 3- und 6-Monats-Depotformulierungen von Leuprorelinacetat in Mikrokapseln gleiche Wirksamkeit und Sicherheitsprofile besitzen.<sup>4,10</sup>

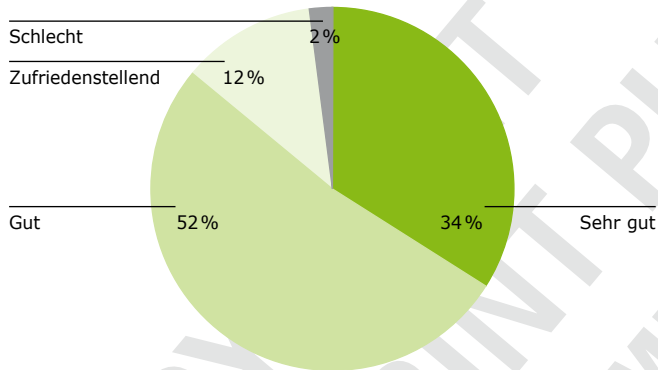
Tunn et al.<sup>4</sup> berichteten über eine Ansprechrate von 85 % gemäß EORTC-Kriterien bei Prostatakarzinompatienten, die 12 Monate mit 6-Monats-Depotspritzen von Leuprorelin-

**Klinisches Ansprechen nach EORTC-Kriterien**

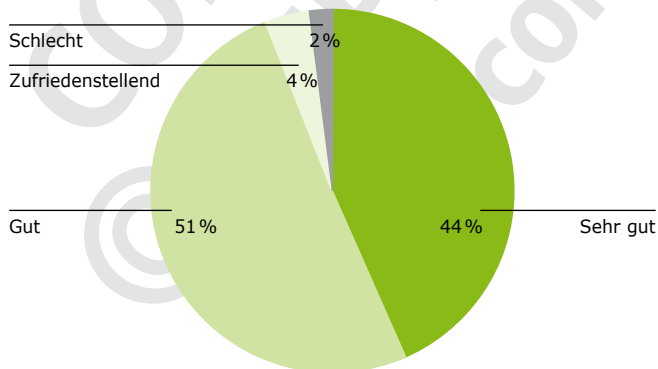


**Abbildung 2.** Tumorstatus 6 Monate nach Verabreichung einer 6-Monats-Depotspritze eines LHRH-Agonisten

**Gesamtbewertung der Therapie**



**Verträglichkeit der Therapie\***



\* %-Angaben sind gerundete Werte

**Abbildung 3.** Gesamtbewertung der Therapie mit dem 6-Monats-Depot des LHRH-Agonisten und Einschätzung der Verträglichkeit durch die behandelnden Ärzte

acetat behandelt wurden. In der vorliegenden Studie betrug die Progressionsrate gemäß den EORTC-Kriterien nach 6 Monaten nur 6%.

Tunn et al.<sup>4</sup> zeigten weiterhin eine Ansprechrate des Testosteronspiegels auf Werte unterhalb des Kastrationsniveaus bei 98% der Patienten nach 12 Monaten; der mediane PSA-Wert betrug 1,1 ng/ml. In der vorliegenden nicht-interventionellen Studie waren die Ergebnisse vergleichbar. Nach 6 Monaten hatten 94% der Patienten einen Testosteronspiegel unter dem Kastrationsniveau und der mediane PSA-Wert lag bei 0,4 ng/ml.

Der Altersmedian der Patienten in der vorliegenden Studienpopulation war mit 76,2 Jahren etwas höher als in der von Tunn et al. untersuchten Kohorte (Altersmedian 73,6 Jahre)<sup>4</sup>; außerdem hatten nur 12% der Patienten ein neu diagnostiziertes Prostatakarzinom gegenüber 85,8% bei Tunn et al.. Diese Unterschiede könnten den insgesamt ungünstigeren WHO-Performance-Status in unserer Studie erklären; dieser betrug bei 74% der Patienten 0 oder 1 gegenüber 91,6% der Patienten bei Tunn et al.. In der Subgruppe der neu diagnostizierten Patienten hatten in unserer nicht-interventionellen Studie dagegen 88% einen Performance-Status von 0 oder 1, was weitgehend dem Ergebnis in der Kohorte von Tunn et al. entspricht.

In der vorliegenden Studie bewerteten die Ärzte die Behandlung bei 95% der Patienten mit sehr gut oder gut; dies steht im Einklang mit der geringen Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, wie bei Tunn et al. bereits beschrieben.<sup>4</sup>

Bei allen Einschränkungen, die eine nicht-interventionelle Studie mit sich bringt, kann die deskriptive Auswertung der vorliegenden Studienergebnisse doch klar aufzeigen, dass die mikroverkapselte 6-Monats-Depotformulierung von Leuprorelinacetat eine ebenfalls gute Wirksamkeit und Verträglichkeit wie in der von Tunn et al.<sup>4</sup> publizierten Studie aufweist. Ärzte können daher zwischen 1-, 3- und 6-Monats-Depots wählen, um die Behandlung optimal auf den einzelnen Patienten und die gewünschte Häufigkeit seiner Arztbesuche abzustimmen.

**5. Schlussfolgerungen**

Die mikroverkapselte 6-Monats-Depotformulierung von Leuprorelinacetat (Sixantone®) eröffnet den Urologen wie auch den Patienten ein hohes Maß an Flexibilität für die Behandlung mit einem LHRH-Agonisten im Sinne einer individuelleren und patientenzentrierteren Ausrichtung der Therapie. Insbesondere sind 3- und 6-Monats-Depotspritzen ideal für die klinische Routineversorgung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitiven Prostatakarzinom in der Uro-Onkologie, da diese Patienten in der Regel ihren Urologen alle 3 bis 6 Monate aufsuchen.

Eine 6-Monats-Depotspritze verringert die Zahl der erforderlichen Injektionen und damit die Häufigkeit injektionsbedingter Nebenwirkungen, sie reduziert aber auch die für den Patienten damit verbundenen psychischen und körperlichen Belastungen und die Konfrontation der zumeist älteren Patienten mit ihrer Krankheit; dies kann zur Verbesserung der Lebensqualität und einer höheren Akzeptanz der Behandlung beitragen.

### Danksagung

Die Autoren danken der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG für die Unterstützung bei der Durchführung dieser nicht-interventionellen Studie.

### Offenlegung

Alle Autoren bestätigen, dass bei Ihnen keine Interessenkonflikte bestehen.

## Fazit für die Praxis

- Die mehr als 20-jährige Erfahrung mit der Anwendung einer mikroverkapselten Depotform von Leuprorelinacetat hat gezeigt, dass diese Behandlung beim Prostatakarzinom hochwirksam ist.
- Auch für die 6-Monats-Depotspritze ergab sich in allen Patientensubgruppen eine zuverlässige Wirkung bei guter Verträglichkeit. Dieses Präparat erweitert damit das verfügbare Spektrum bewährter Depotformulierungen.
- Die Wahl zugunsten einer 1-, 3- oder 6-Monatsspritze kann von Fall zu Fall auf individueller Basis getroffen werden, je nachdem, wie oft ein Patient seinen Arzt aufsuchen muss oder möchte.

## Literatur

- 1 Robert Koch Institut. www.Krebsdaten.de, Stand: 25.03.2015
- 2 Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2011; 35:565-79.
- 3 Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132:566-77.
- 4 Tunn UW, Wiedey K. Safety and clinical efficacy of a new 6-month depot formulation of leuprorelin acetate in patients with prostate cancer in Europe. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12:83-7.
- 5 Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
- 6 Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th Edition. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009. ISBN: 978-1-4443-3241-4
- 7 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response valuation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47.
- 8 Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia Univ Press, 1949:196.
- 9 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
- 10 Tunn UW, Bargelloni U, Cosciani S, et al. Comparison of LH-RH analogue 1-month depot and 3-month depot by their hormone levels and pharmacokinetic profile in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 1998; 60 Suppl 1: 9-16.