

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Langzeit-Hormontherapie beim
Prostatakarzinom - Hohe
Lebensqualität durch optimales
Therapiemanagement**

Weckermann D, Harzmann R

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2004; 11 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich), 12-15

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

LANGZEIT-HORMONTHERAPIE BEIM PROSTATAKARZINOM – HOHE LEBENS- QUALITÄT DURCH OPTIMALES THERAPIE- MANAGEMENT

Seit mehr als 50 Jahren wird das fortgeschrittene bzw. metastasierte Prostatakarzinom antihormonell behandelt. Wegen der nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen dieser meistens über Jahre notwendigen Therapie wurden neue Präparate eingeführt und die Behandlungszeiten variiert. Eine medikamentöse Kastration mit akzeptablen Nebenwirkungen gelingt heute mit Östrogenen, LHRH-Analoga, Antiandrogenen und GnRH-Antagonisten.

ÖSTROGENE

Östrogene supprimieren die LHRH-Sekretion und haben darüber hinaus möglicherweise einen direkten zytotoxischen Effekt. Trotz hoher Wirksamkeit werden sie wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen nicht mehr verwendet. Durch parenterale Verabreichung kann die Thromboembolieerate offensichtlich minimiert werden: Eine skandinavische Arbeitsgruppe verglich die intramuskuläre Östrogentherapie (240 mg Polyestradiolphosphat zunächst 2-wöchentlich, dann monatlich) mit einer kompletten Androgenblockade (Orchiektomie oder LHRH-Analoga + 750 mg Flutamid). Nach median 18,5 Monaten waren Überlebensrate und Häufigkeit letaler kardiovaskulärer Nebenwirkungen in beiden Therapiearmen nahezu identisch [1]. Vorteile der Östrogentherapie sind deutlich niedrigere Kosten, seltenere Hitzewallungen (26 vs. 66 %) und die geringere Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels. Nachteile gegenüber den LHRH-Analoga sind die kurzen Injektionsintervalle (14-tägig bzw. monatlich vs. Dreimonatsdepots) und die Häufigkeit der irreversiblen Gynäkomastie und Mastodynie (71 vs. 36 %), deren Ausprägung durch eine präventive Mammariadiation allenfalls reduziert werden kann [1]. Ein langfristiger prospektiver Vergleich zwischen beiden Thera-

pieregimen (GnRH-Analoga vs. parenteral applizierte Östrogene) an ausreichend großen Patientenzahlen steht noch aus.

LHRH-ANALOGA

LHRH-Analoga wurden erstmals 1980 für die Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Die Zulassung durch die FDA erfolgte 1985, nachdem randomisierte Studien gezeigt hatten, daß LHRH-Analoga (1 mg s.c. /Tag) die Zeit bis zum Tumorprogreß ebenso effektiv verlängern wie 3 mg Diethylstilböstrol täglich. Was das Nebenwirkungsprofil betrifft, liegen die Vorteile eindeutig bei den LHRH-Analoga: Keine gravierenden kardiovaskulären Probleme, keine Flüssigkeitsretention, seltener Übelkeit, deutlich seltener Gynäkomastie und Mastodynie. Der endgültige Durchbruch gelang mit den Depotpräparaten, die das Kastrationstrauma (Orchiektomie) und die täglichen Injektionen, häufige Arztbesuche und damit die permanente „Erinnerung an die Krebserkrankung“ vermeiden.

Da LHRH-Analoga durch kontinuierliche Stimulation des Hypophysenvorderlappens einen initialen Testosteronanstieg (Flare up) bewirken und auf diese Weise die durch den Primärtumor bzw. die Metastasen verursachten Symptome (Harnverhalt, Harnstauung, Knochenschmerzen, Querschnitt) verstärken können, ist es obligat, eine Therapie mit Antiandrogenen vorzuschalten und während der ersten Wochen begleitend fortzuführen.

Verglichen mit der Orchiektomie induzieren LHRH-Analoga häufiger eine Gynäkomastie (24,9 vs. 9,7 %), während Hitzewallungen mit ähnlich hoher Inzidenz auftreten (56,5 vs. 67,9 %) [2]. Zur Therapie der die Lebensqualität beeinträchtigenden „hot flushes“ werden Cyproteron-

acetat, Megestrolacetat, niedrig dosierte Östrogene (Pflaster), Medroxyprogesteronacetat und Clonidin eingesetzt. Die Wirksamkeit von neuen Therapiealternativen (Antidepressiva, Soja und Vitamin E, Akupunktur) wird derzeit geprüft [3–6]. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist ein Placeboeffekt von 20–30 % zu berücksichtigen [6].

Die Inzidenz von Gynäkomastie und Mastodynie ist nach Östrogenen und Antiandrogenen am höchsten, geringer bei kompletter Androgenblockade, LHRH-Analoga und Orchiektomie. Therapieoptionen sind die prophylaktische Mammariadiation, die Mastektomie (mit Einschränkung) und möglicherweise Aromataseinhibitoren [5]. Weitere Konsequenzen der langjährigen GnRH-Therapie leiten sich aus dem Testosteronentzug ab: Muskelschwäche/-schwund (Sarkopenie), Gewichtszunahme, Adynamie, Anämie, Einschränkung kognitiver Fähigkeiten, Libidoverlust, Osteoporose.

Die Mehrzahl der Männer nimmt unter Androgendeprivation zu – ein Zustand, der nach Absetzen der Therapie nicht immer reversibel ist. Unter kompletter Androgenblockade beträgt die Gewichtszunahme 3 bis 15 kg (median 6), unter LHRH-Analoga median 2,3 kg [5]. Der Gewichtsanstieg wird durch eine Zunahme vor allem der subkutanen Fettmasse bei gleichzeitiger Reduktion der Muskelmasse verursacht. Zusätzlich können die Serumlipide ansteigen. Da die Datenlage zu Lipidveränderungen unter medikamentöser und operativer Kastration nicht eindeutig ist, ist keine klare Aussage dazu möglich, ob die Hormondeprivation ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist [7, 8]. Darüber hinaus sind Veränderungen des Insulinspiegels und Blutdrucks möglich [5].

Androgene stimulieren die Erythropoese indirekt über die renale Erythropoetinsynthese und direkt über die Differenzierung der pluripotenten

Knochenmarkstammzellen. Daraus resultiert, daß rekombinantes humanes Erythropoetin die durch eine Androgendeprivation hervorgerufene Anämie günstig beeinflusst [6]. Der Effekt der kompletten Androgenblockade auf das Blutbild ist stärker als der von LHRH-Analoga oder Antiandrogenen: der Hb-Wert kann nach 6 Monaten einen Nadir von $-2,5$ g/dL erreichen.

Auch andere Folgen der Androgen-deprivation müssen beachtet und vor Therapiebeginn angesprochen werden. Der Verlust der Körperbehaarung betrifft vorwiegend Körper- und Barthaare. Neuere Untersuchungen weisen auf emotionale und mentale Veränderungen hin. Angst, Depression, Abgeschlagenheit („Fatigue“) und psychische Labilität können Folgen der Grunderkrankung und der Therapie sein bzw. unter der Therapie zunehmen. Die Abnahme kognitiver Funktionen (z. B. Merkfähigkeits- und Konzentrationsschwäche) kann durch Ausdauertraining bzw. ausreichende körperliche Betätigung günstig beeinflusst werden [5, 6].

Wenige Männer behalten nach Orchiektomie oder medikamentöser Kastration ihr sexuelles Interesse. Diese Subgruppe kann die aktuellen Medikamente bzw. Hilfsmittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion anwenden [5]. Wichtig sind ein frühzeitiger Beginn des Schwellkörpertrainings und die Therapie auch während der Androgen-deprivation (intermittierende Behandlung), um eine ausreichende Oxygenierung der Corpora cavernosa sicherzustellen und dadurch Veränderungen des Schwellkörpergewebes zu verhindern.

Nach Orchiektomie oder LHRH-Analoga nimmt die Knochendichte um durchschnittlich 5–10 % pro Jahr ab [9–11]. Das Frakturrisiko steigt nach Orchiektomie um den Faktor 2,04–3,42 [12]. Smith und Mitarbeiter [13] behandelten 47 Männer ohne Knochenfiliae 48 Wochen lang

mit Leuprorelin oder Leuprorelin plus Pamidronat (60 mg i.v. alle 12 Wochen). Unter der Therapie mit LHRH-Analoga nahm die Knochendichte um 3,3, 2,1 bzw. 1,8 % (LWS, Trochanter, Hüfte) ab. Pamidronat kompensierte diesen Effekt. In einer aktuellen Publikation wird über 106 Prostatakarzinompatienten ohne Fernmetastasen berichtet [14]. Zusätzlich zur Androgendeprivation wurde mit 4 mg Zoledronat oder Placebo (alle 3 Monate i.v.) behandelt und nach einem Jahr die Knochendichte gemessen. Sie nahm in der LWS unter Placebetherapie um 2,2 % ab und unter Zoledronat um 5,6 % zu ($p < 0,001$). In Deutschland ist Zoledronat bisher nur zur Therapie der tumorinduzierten Hyperkalzämie und für die Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit Knochenfiliae, nicht jedoch zur Prävention der therapiebedingten Osteoporose zugelassen. Zusätzlich können Veränderungen der Lebensgewohnheiten (kein Nikotin, wenig Alkohol, regelmäßiges Muskeltraining) und eine Kalzium- und Vitamin D-reiche Ernährung bzw. Ergänzung zur Verhinderung der Osteoporose beitragen. Die frühzeitige Erkennung osteopenischer und osteoporotischer Veränderungen und die daraus resultierende diätetische Beratung und medikamentöse Therapie sind vor allem bei Patienten mit einer Langzeit-Hormontherapie wichtig. Dies unterstreicht eine aktuelle Publikation, die zeigt, daß Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom bereits vor Beginn der Hormontherapie signifikant häufiger osteopenische und osteoporotische Veränderungen aufweisen als eine gleichaltrige Kontrollgruppe [15].

Die wesentlichen Nebenwirkungen des Androgenmangels können durch einen intermittierenden Hormonentzug abgeschwächt werden. Ob damit allerdings auch auf lange Sicht das Wachstum des hormonsensiblen Prostatakarzinoms äquieffektiv beeinflusst werden kann, wie dies für die kontinuierliche Androgendepriva-

tion gilt, werden die aktuellen Studien zeigen. Ein weiterer Fortschritt in Richtung auf eine Verbesserung der Lebensqualität ist von den 4- und 6-Monats-Depotpräparaten, die derzeit entwickelt werden, zu erwarten.

Ein anderer Therapieansatz ist die Anpassung der Dosierungsintervalle an den Serumtestosteronwert. Dabei wird das bisher angewandte „One dose fits all“-Konzept in Frage gestellt, stattdessen werden die Injektionsintervalle an den aktuellen Testosteronwert angepaßt. Diese Therapie basiert auf der Annahme, daß Testosteron nach Verabreichung eines Depotpräparats über einen individuell sehr unterschiedlichen Zeitraum im Kastrationsbereich bleibt und dieser Zeitraum u.a. von Alter, initialem Testosteronwert, Körpergewicht bzw. Body Mass Index (BMI) und Dauer des Hormonentzugs abhängt [16]. Oefelein konnte an 22 Männern zeigen, daß Testosteron nach 10,8 mg Goserelin (3 Monatsdepot) 3,5–10 Monate lang (median 5,5 Monate) im Kastrationsbereich (< 20 ng/dL) bleibt. Die Dosierungsintervalle korrelierten dabei mit dem initialen Testosteronwert und dem BMI. Durch Anpassung der Injektionsintervalle an den Testosteronwert konnten die jährlichen Therapiekosten – trotz monatlicher Bestimmung des Testosterons – signifikant gesenkt werden [17]. Dieser Therapieansatz sollte daher an größeren Kollektiven untersucht werden.

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, daß der Testosteronwert nicht bei allen mit LHRH-Analoga behandelten Patienten – die Zahlen schwanken zwischen 5 und 17,6 % – in den Kastrationsbereich fällt [16]. Auch sekundäre LHRH-Analoga-Resistenzen (Hypophysen-Vorderrappenadenom, Autoimmunerkrankung) sind beschrieben worden. Bei Nicht-Ansprechen der Therapie bzw. bei Tumorprogreß ist daher die Bestimmung des Testosteronspiegels obligat.

ANTIANDROGENE MONO- THERAPIE

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor wurde die antiandrogene Monotherapie mit Bicalutamid stark propagiert, da dadurch sexuelles Interesse und körperliche Aktivität nicht in dem Maße beeinträchtigt werden sollen wie durch die LHRH-Analoga [18]. In einer direkten Vergleichsstudie zwischen der Therapie mit LHRH-Analoga und Bicalutamid bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zeigte sich in acht von zehn Domänen des Lebensqualitäts-Fragebogens kein signifikanter Unterschied. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens war ein Trend zugunsten der LHRH-Analoga zu beobachten. Bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der LHRH-Analoga im Hinblick auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben.

Häufigste Nebenwirkungen der antiandrogenen Monotherapie sind Gynäkomastie (50 %) und Mastodynie (40 %). Inzwischen zeigte eine Subgruppenanalyse des Early-Prostate-Cancer-Programms, daß im Watchful-Waiting-Arm unter einer Monotherapie mit 150 mg Bicalutamid das progressionsfreie Überleben zwar signifikant verbessert wird, gleichzeitig aber die Mortalität gegenüber der Placebogruppe steigt (25,2 vs. 20,5 %) [19]. Diese Beobachtung führte dazu, daß die Zulassung für Bicalutamid als Monotherapie von den kanadischen Gesundheitsbehörden inzwischen zurückgenommen wurde. Auch in Deutschland ist Bicalutamid 150 mg derzeit für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom nicht mehr verfügbar.

Die Kombination von Flutamid mit Finasterid ist eine Therapiealternative, die bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom den

PSA-Wert signifikant senken und die Potenz erhalten kann [20]. Da der Anteil der potenten Männer mit zunehmender Dauer der Therapie ohnehin abnimmt, stellt sich die Frage, wann und bei welchen Patienten diese Therapie sinnvoll ist, zumal unter Flutamid Gynäkomastie, gastrointestinale und Leberfunktionsstörungen auftreten.

LHRH-ANTAGONISTEN

Wegen des Flare up-Phänomens mit potentieller Verschlechterung der klinischen Symptomatik und daraus resultierender Notwendigkeit der passageren Antiandrogentherapie wurden die LHRH-Antagonisten entwickelt. Sie senken den Serumtestosteronspiegel ohne initialen LH-, FSH- und Testosteronanstieg innerhalb von 4 Tagen ins Kastrationsniveau ab [21]. Verglichen mit den Agonisten verursachen sie jedoch keinen besseren PSA-Response. Auch das hormonrefraktäre Prostatakarzinom spricht nach der Therapie mit LHRH-Analoga nicht mehr auf GnRH-Antagonisten an [22]. Depotpräparate, die länger als einen Monat wirken, stehen bisher nicht zur Verfügung. Vor kurzem wurde Abarelix von der FDA für die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zugelassen. Wegen schwerer, zum Teil lebensbedrohlicher allergischer Reaktionen soll diese Therapie allerdings nur bei Patienten eingesetzt werden, die die operative Kastration ablehnen und für die keine andere Hormontherapie zur Verfügung steht.

AUSBLICK

Infolge zunehmender Tumorinzidenz und steigender Lebenserwartung stellt die Hormontherapie des Prostata-

karzinoms ein erhebliches sozioökonomisches Problem dar. Viele Fragen sind offen: Wann sollte mit der Hormontherapie begonnen werden (neoadjuvant, adjuvant, ab welchem PSA-Wert)? Was ist die beste Therapie? Wie sollte behandelt werden (kontinuierlich, intermittierend, kontinuierlich am Testosteronspiegel orientiert)?

Der Titel einer Veröffentlichung, die die Behandlungskosten von Patienten mit inkurablem Prostatakarzinom im letzten Lebensjahr zusammengestellt hat, lautet: „Adenocarcinoma of the prostate: an expensive way to die“ [23]. Tatsächlich sind die Kosten erheblich. Nicht nur das macht weitere prospektive Untersuchungen notwendig. Sie werden diese Fragen zu beantworten haben und dazu beitragen, daß **die** Hormontherapie durchgesetzt wird, bei der Effektivität, Lebensqualität und Behandlungskosten akzeptabel sind.

Literatur:

1. Hedlund PO, Henriksson P and the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial study. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. *Urology* 2000; 55: 328–33.
2. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley JW, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750–7.
3. Kouriefs C, Georgiou M, Ravi R. Hot flushes and prostate cancer: pathogenesis and treatment. *BJU Int* 2002; 89: 379–83.
4. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Ruktalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. *Urology* 2000; 55: 97–101.
5. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003; 61 (suppl 2A): 32–8.
6. Thompson CA, Shanafelt TD, Loprinzi CL. Andropause: symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. *Oncologist* 2003; 8: 474–87.

7. Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG. Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995; 154: 100–4.
8. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, Kantoff PW. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 599–603.
9. Mailliefert JF, Sibilia J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1219–22.
10. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181–6.
11. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R, Reimondo G, Mari M, Ardisson P, De Luca S, Fasolis G, Fontana D, Rossetti SR, Angeli A, for the Gruppo Onco Urologico Piemontese (G.O.U.P.), Rete Oncologica Piemontese. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy X-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002; 167: 2361–7.
12. Melton LJ, Alothman KI, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Zincke H. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003; 169: 1747–50.
13. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948–55.
14. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008–12.
15. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN, George E, Parr NJ. Immediate dual energy X-ray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation. *BJU Int* 2003; 92: 690–4.
16. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology* 2003; 62: 207–13.
17. Oefelein MG. Health related quality of life using serum testosterone as the trigger



PD Dr. med. Dorothea Weckermann

Von 1978 bis 1983 Medizinstudium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Promotion 1983 (Thema: Fett-induzierte Gefäßalterationen bei der Ratte – eine ultrastrukturelle, morphometrische und biochemische Studie). Von 1983 bis 1984 Praktisches Jahr in Ludwigsburg, 1984 Approbation. Von 1984 bis 1986 Assistenzärztin an der Urologischen Klinik und von 1986 bis 1987 Assistenzärztin an der Chirurgischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Von 1987 bis 1990 Assistenzärztin an der Urologischen Klinik Augsburg. 1989 Facharztanerkennung. Von 1990 bis 1991 Oberärztin und seit 1991 leitende Oberärztin an der Urologischen Klinik Augsburg. 2002 Habilitation an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Thema: Die Prognose des lokoregionären Prostatakarzinoms unter besonderer Berücksichtigung des Tumorzellnachweises im Knochenmark).

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Dorothea Weckermann
Klinikum Augsburg, Urologische Klinik
D-86156 Augsburg, Stenglinstraße 2
E-mail: dorothea.weckermann@uro.augsburg-med.de



Prof. Dr. med. Rolf Harzmann

Von 1962 bis 1968 Medizinstudium in Erlangen, 1968 Promotion (Thema: Humanpathologische und tierexperimentelle Beobachtungen nach Intoxikation mit einer organischen Quecksilberverbindung). Von 1968 bis 1969 Medizinalassistent am Stiftungs Krankenhaus Nördlingen, 1969 an der Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhauses Fulda. 1970 Approbation. Von 1970 bis 1971 Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Fulda. Von 1971 bis 1975 Assistenzarzt und dann Oberarzt an der Urologischen Klinik des Städt. Krankenhauses Fulda. 1974 Facharztanerkennung, Ernennung zum Oberarzt. 1975 Leitender Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik Tübingen. 1978 Habilitation (Thema: Lokale Hochfrequenzhyperthermie beim Harnblasenkarzinom: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen). 1981 Ernennung zum Professor. 1986 Direktor der Urologischen Klinik Augsburg.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Rolf Harzmann
Klinikum Augsburg, Urologische Klinik
D-86156 Augsburg, Stenglinstraße 2
E-mail: harzmann.urologie@klinikum-augsburg.de

to re-dose long acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonists in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 251–5.

18. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003; 61 (suppl 2A): 3–7.

19. ATI Arzneimittelinformation Berlin GmbH vom 28. August 2003.

20. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997; 49: 913–20.

21. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D,

Fotheringham N, Campion M, Garnick MB, and the Abarelix study group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 1670–4.

22. Beer TM, Garzotto M, Eilers KM, Lemmon D. Phase II study of abarelix depot for androgen independent prostate cancer progression during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *J Urol* 2003; 169: 1738–41.

23. Piper NY, Kusada L, Lance R, Foley J, Moul J, Seay T. Adenocarcinoma of the prostate: an expensive way to die. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2002; 5: 164–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)