

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Einsatz von Antiandrogenen beim
fortgeschrittenen Prostatakarzinom**

Kuber W, Lunglmayr G

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 1998; 5 (4) (Ausgabe
für Österreich), 7-14*

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

EINSATZ VON ANTIANDROGENEN BEIM FORTGESCHRITTENEN PROSTATAKARZINOM

Summary

The pharmacological properties, biological activity and impact of antiandrogens on hormonal treatment of prostate cancer are critically summarized. At present, controversies exist on combination treatment and selection of compounds with different mechanisms of action, like steroidal and non steroidal. Cyproteronacetate antagonizes the initial flare initiated by GnRH-agonist administration and prevents hot flushes after castration.

In combination with surgical or medical orchidectomy pure antiandrogens modestly improve progression free survival rates in patients with metastatic disease. Maximal androgen blockade is favoured and might possible replace orchidectomy as the „golden standard“. Toxicity profiles are important for selection of the antiandrogen for long term combination. Monotherapy with pure antiandrogens is under clinical investigation to may preserve potency during endocrine manipulation for prostate cancer.

EINLEITUNG

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms nimmt weltweit um 2 % bis 3 % jährlich zu [1, 2]. Mit der formativen Überalterung der Bevölkerung ist mit einem weiteren Anstieg des Erkrankungsrisikos zu rechnen. Der Androgenentzug ist eine palliative Maßnahme im fortgeschrittenen Stadium. Die Mortalität konnte bis heute nicht gesenkt werden. Zielsetzung neuer hormonaler Strategien ist die Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität.

Antiandrogene spielen beim Prostatakarzinom eine zunehmende Rolle. Seit 1962 ist die antiandrogene Wirkung von Cyproteronazetat (CPA) bekannt [3] und 1966 wurde erstmals über den klinischen Einsatz beim Prostatakarzinom berichtet [4]. Die maximale Androgenblockade hat den Einsatz von Antiandrogenen während der letzten 10 Jahre zunehmend aktualisiert

[5]. Ihre rationale Basis ist die Neutralisierung adrener Androgene im Karzinom nach Kastration. Die Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen wird zur Zeit als potenzerhaltende Option überprüft.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON ANTIANDROGENEN

Antiandrogene blockieren die Androgenrezeptoren in peripheren Zielorganen und zentral auf hypophysär-hypothalamischer Ebene. Unter nicht-steroidalen Antiandrogenen (Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid) steigen das luteinisierende Hormon (LH), das Testosteron und Östradiol an [3, 6]. Steroidale Antiandrogene hemmen im Gegensatz zu reinen Antiandrogenen infolge ihrer gestagenen Partialwirkung die hypophysäre LH-Sekretion und Testosteronbiosynthese.

Steroidale Antiandrogene

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist CPA. Die Halbwertszeit beträgt 4,3 Tage. Die Tagesdosis liegt zwischen 200 und 300 mg [3, 4]. Experimentelle Daten, wonach CPA eine intrinsische androgene Wirkung besitzt [7], waren nicht reproduzierbar [3]. CPA supprimiert HDL und LDL [8] und entfaltet in extrem hoher Dosierung (80–100 mg/m²) Glukokortikoid-ähnliche Wirkungen.

Libido- und Potenzverlust sind vordergründig, Gynäkomastien selten [3]. Das kardiovaskuläre Risiko wurde für CPA mit 7 % [9], für DES (3,0 mg täglich) mit 3,5–4,7 % und für die Orchidektomie mit 4,4–7,7 % [10, 11] angegeben. In der EORTC Studie 30761 [10] entwickelten 38 % der Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen unter DES und 14 % unter CPA kardiovaskuläre Komplikationen (ischämische Kardiopathie, Thromboembolien).

Hitzewallungen nach Orchidektomie oder Applikation von GnRH-Agonisten werden durch CPA supprimiert. Adrenalin und Noradrenalin agieren als stimulierende Transmitter für die LH-Sekretion. Auf hypothalamischer Ebene stimulieren Sexualsteroid die Freisetzung endogener opioider Peptide und inhibieren die intrahypothalamische Katecholaminfreisetzung. Noradrenalin hat eine zentrale Stellung in der Thermoregulation. Die Senkung der Sexualsteroid setzt Noradrenalin frei und aktiviert das thermoregulatorische Zentrum. Ein Anstieg der Körpertemperatur und Hitzewallungen resultieren.

CPA verhindert die Anreicherung von Noradrenalin und blockiert dadurch Hitzewallungen [12]. In einer prospektiv Placebo-kontrollierten Studie mit 273 orchidektomierten Patienten traten bei 61 % Hitzewallungen unter Placebo und bei 33 % unter CPA auf.

Nicht-steroidale, reine Antiandrogene (Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid)

Flutamid gelangte als erstes nicht steroidales Antiandrogen zur Anwendung [6, 13]. Hydroxyflutamid ist der wirksame Metabolit. Die kurze Halbwertszeit von 5,4 Stunden erfordert drei Einzeldosen zu 250 mg täglich. Nilutamid [14, 15] und Bicalutamid [16] können aufgrund wesentlich längerer Halbwertszeiten einmal täglich appliziert werden.

Unter Flutamid, Nilutamid und Bicalutamid steigt das Plasmatestosteron durchschnittlich auf den zweifachen Ausgangswert an und plateauisiert danach [17]. Die adrenalen Androgene und SHBG bleiben unverändert [17]. Bicalutamid war im Tierversuch peripher selektiv. Der reflektorische LH-Anstieg blieb trotz peripherer antiandrogener Wirkung. Dieser Effekt war klinisch nicht nachvollziehbar.

In präklinischen Studien wurde für Bicalutamid eine stärkere antiandrogene Wirksamkeit und höhere Rezeptoraffinität im Vergleich zu Flutamid postuliert [18]. Luo et al. [19] stellten diese Überlegenheit mit der Begründung in Frage, daß die Untersuchungen an ungeeigneten Assays erfolgt wären. An Androstendione (4-dione) substituierten, kastrierten Ratten wäre Bicalutamid

sogar weniger wirksam als Flutamid. Vergleicht man die verfügbaren präklinischen Daten über Flutamid und Bicalutamid, so erscheint dieses Argument wenig stichhaltig.

Reine Antiandrogene können zu Hitzewallungen (25 %, 30 %), gastrointestinalen Sensationen und toxischen Leberveränderungen [16] führen [20, 21]. In einer prospektiv kontrollierten Studie behandelten Schellhammer et al. [22] 813 Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomen mit Flutamid (3 x 250 mg/täglich) oder Bicalutamid (1 x 50 mg/täglich) in Kombination mit einem GnRH-Agonisten. Flutamid führte in 13,8 %, Bicalutamid in 8 % der Patienten zu Nebenwirkungen. Die Häufigkeit von behandlungsbedingten Diarrhoen war unter Flutamid signifikant höher ($p < 0,001$) und erforderte eine höhere Anzahl von Therapieabbrüchen (6,1 % vs 0,5 %).

Nilutamid kann eine interstitielle Pneumonitis, Alkoholintoleranz und Störung der Licht-Dunkeladaptation verursachen [14, 15]. Keines der erwähnten Antiandrogene ist kardiotoxisch [23].

KLINISCHE ANWENDUNG VON ANTIANDROGENEN

Monotherapie

Bis heute gibt es noch wenige aussagekräftige Studien. Die umfangreichsten Untersuchungen wurden mit Bicalutamid durchgeführt.

Cyproteronazetat

Im Stadium C und D waren die Progressions- und Überlebensraten im Vergleich zu 100 mg Östradiolundezylat monatlich [24] oder Diethylstilböstrol (EORTC Protokoll 30761) ident [25]. Die mittleren 5-Jahres Überlebensraten betragen für Patienten unter CPA 32 % und unter DES 38 %. Die Inzidenz kardialer Nebenwirkungen war im CPA-Arm, wie bereits erwähnt, niedriger [9].

Moffat [26] randomisierte Cyproteronazetat (300 mg täglich) gegen Goserelin-Depot (3,8 mg monatlich) und DES (3,0 mg täglich). Die mediane Überlebensrate der mit CPA behandelten Patienten war kürzer. Die niedrige Rekrutierungsrate von nur 60 Patienten relativiert jedoch die Aussagekraft dieser Untersuchung.

In einer Studie der EORTC (Protokoll 30892) wird gegenwärtig die Monotherapie mit Cyproteronazetat (300 mg täglich) gegenüber Flutamid (750 mg täglich) überprüft. Bisherige Auswertungen weisen darauf hin, daß CPA wirksam ist und keine höhere Toxizität als Flutamid aufweist.

Reine Antiandrogene

Das Konzept fußt auf der Überlegung, daß Androgene selektiv in der Prostata neutralisiert werden, ohne daß zirkulierendes Testosteron und die sexuelle Aktivität absinken.

Die Monotherapie mit **Flutamid** (Fugerel) wurde nicht systematisch überprüft. In einer randomisierten Studie mit 40 Patienten konnte

kein Unterschied in der therapeutischen Effizienz zwischen Flutamid (750 mg täglich) und DES (3,0 mg täglich) festgestellt werden [27]. Bei 80 % der Patienten wird über eine Erhaltung der sexuellen Aktivität berichtet.

Bicalutamid (Casodex) erschien aufgrund der günstigen pharmakodynamischen Eigenschaften (lange Halbwertszeit, hohe Rezeptoraffinität und höherer Wirkungsgrad) für eine Monotherapie besonders geeignet. In einer prospektiv randomisierten Multizenterstudie wurden die Überlebensraten der orchidektomierten Vergleichsgruppe mit einer Monotherapie mit 50 bzw. 150 mg Bicalutamid nicht erreicht [28]. Ob die Dosierung von Bicalutamid zu niedrig ist, um die Rezeptoren in der Prostatazelle adäquat zu blockieren, ist fraglich. Da die Verträglichkeit von Bicalutamid auch in wesentlich höheren Konzentrationen (300–600 mg täglich) unverändert gut ist, werden die Studien mit höheren Dosierungen fortgesetzt.

Kombinationsbehandlung (maximale Androgenblockade)

Das Konzept wurde von Labrie 1982 eingeführt und beruht auf experimentellen Beobachtungen, wonach der intraprostatische Spiegel des DHT nach Kastration nur um 50 % absinkt [5, 29]. Durch Antiandrogene wird DHT aus adrenalen Androgenen in der Prostata neutralisiert.

Die klinische Effizienz wurde in zahlreichen prospektiv kontrollierten Studien überprüft, wobei unterschiedliche Methoden für den testikulären Androgenentzug

(Chirurgische Kastration, GnRH-Agonisten) und verschiedene Antiandrogene verglichen wurden [10]. Die Ergebnisse waren kontrovers.

Die NCI 008 Studie [30] und das EORTC Protokoll 30850 [31] zeigten Vorteile der Kombination bei metastasierten Karzinomen. In der NCI Studie (Leuprolid + Flutamid) verlängerte Flutamid die mediane Überlebenszeit von 28,3 auf 35,6 Monate. In erster Linie profitierten Patienten mit geringem Metastasenbefall („minimal disease“). Hingegen lebten in der ICI 1509 Studie Patienten, die Zoladex und Flutamid erhielten nicht länger als jene, die nur Zoladex erhielten [32].

Eine neue Studie von Crawford und Eisenberger ergab keine längeren Überlebenszeiten, wenn anstelle des GnRH-Agonisten der testikuläre Androgenentzug durch chirurgische Kastration erfolgte. Spekulationen über direkte antiproliferative Wirkungen von GnRH-Agonisten und potentielle synergistische Effekte mit Antiandrogenen gewinnen an Aktualität.

In einer Metaanalyse wurden 22 prospektiv kontrollierte Phase III Studien zusammengefaßt, die hinsichtlich der Fragestellung, Randomisierung, Selektion und Patientenstratifizierung, sowie der Datenerhebung und Definition der Endpunkte geeignet waren, die maximale Androgenblockade im Vergleich zur testikulären Androgendeprivation zu untersuchen [33]. Insgesamt konnten 5710 Patienten und 3282 Todesfälle ausgewertet werden. Die mediane Beobachtungszeit war

40 Monate. 58 % der Patienten verstarben unter Kastration (chirurgisch oder medikamentös) und 56 % unter der Kombination. Die projektierten 5-Jahresüberlebensraten waren 22,8 % und 26,2 %. Daraus resultiert ein Anstieg der medianen Überlebensraten von 3,5 % (95 % CI: 0–7 %), der nicht signifikant war. Der Trend zu höheren Überlebensraten war nur unter Anwendung nicht-steroidaler Antiandrogene ersichtlich. In keiner Studie führte die Kombination zu schlechteren Ergebnissen.

Bewertet man die bisherigen Studien und die Metaanalyse kritisch, so senkt die maximale Androgenblockade die Mortalität nicht signifikant. Nur die Kombination mit reinen Antiandrogenen verlängerte das progressionsfreie Intervall. Die Kombination mit Cyproteronazetat war in der Metaanalyse nicht effektiv. Soweit aus den spärlich vorhandenen Subgruppenanalysen der randomisierten Studien ersichtlich ist, leben vor allem die Patienten mit einem „minimal disease“ etwas länger. Für die Selektion des nicht-steroidalen Antiandrogens zur Kombination ist in erster Linie das Toxizitätsprofil maßgebend [34].

„Second Line“ Therapie mit Antiandrogenen und „Androgen Withdrawal Syndrome“

Bisher ungelöst sind hormonell therapeutische Alternativen zum Zeitpunkt eines Progresses unter Androgenentzugsbehandlung. Antiandrogene sind imstande, bei 7–30 % der Patienten sekundäre Remission auslösen [35], die meist nur von kurzer Dauer sind.

Durch Mutationen der Androgenrezeptoren können Antiandrogene während der Langzeitmedikation agonistische Wirkungen entfalten. Remissionen wurden nach Absetzen des Antiandrogens beobachtet. Die als „Flutamid Withdrawal Phänomen“ bezeichnete Erscheinung [36] wurde auch bei anderen nicht-steroidalen Antiandrogenen, wie Bicalutamid beobachtet [37].

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Antiandrogene sind heute ein essentieller Bestandteil der hormonalen Behandlungsstrategien beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Cyproteronazetat wird eingesetzt, um das initiale „Flare up-Phänomen“ unter GnRH-Agonisten zu verhindern und kastrationsbedingte Hitzewallungen zu supprimieren. Infolge der dualen Wirkung wird CPA auch zur Monotherapie empfohlen, die jedoch häufig mit einem Potenzverlust assoziiert ist. Die Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen kann die Potenz erhalten. Sie führt häufig zur Gynäkomastie und dürfte nach den Ergebnissen bisheriger Studien die Effizienz der Orchidektomie bei metastasierten Patienten nicht erreichen.

Reine Antiandrogene in Kombination mit der Orchidektomie verlängern beim metastasierten Prostatakarzinom das progressionsfreie Intervall. Die maximale Androgenblockade steht nach wie vor auf dem Prüfstand. Bei der Selektion des Antiandrogens stehen das Toxizitätsprofil und eine günstige Kosten/Nutzen Relation im Vordergrund. Weitere

Studien sind notwendig, um geeignete Subgruppen, die von der maximalen Androgenblockade optimal profitieren, zu stratifizieren. Antiandrogene können zur Entwicklung maßgeschneiderter individueller Therapiekonzepte beitragen, die neben den Remissions- und Überlebensraten die Lebensqualität berücksichtigen.

Literatur

- Boyle P. The evaluation of an epidemic of unknown origin. In: Denis L. (ed). Prostate Cancer 2000. European School of Oncology Monographs. Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg; 5–11.
- World Health Organisation. Trend in prostate cancer 1980–1988. WHO weekly epidemiological record 1992; 67: 281–8.
- Neumann F. Pharmacology of cyproterone acetate – a short review. In: Denis L. (ed). Antiandrogens in prostate cancer. A key to tailored endocrine treatment. European School of Oncology Monographs, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 1996.
- Scott WW, Schirmer HK. A new oral progestational steroid effective in treatment prostatic cancer. Trans Am Assoc Genito Urin Surg 1966; 58: 54–62.
- Labrie F, Dupont A, Belanger A. New hormonal therapy in prostate carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and antiandrogen. J Clin Invest Med 1982; 5: 267–75.
- Neri R. Biological properties of flutamide. In: L. Denis (ed). Antiandrogens in prostate cancer. A key to tailored endocrine treatment. European School of Oncology Monographs, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 1996.
- Poyet P, Labrie F. Comparison of the antiandrogenic/androgenic activities of flutamide, cyproterone acetate and megestrol acetate. Mol Cell Endocrinol 1985; 42: 283–8.
- Wallentin L, Varenhorst E. Plasma lipoproteins during treatment with cyproterone acetate in men with prostatic carcinoma. J Clin Endocrinol

Metab 1980; 51: 1118–22.

- De Voogt HJ, Smith PH, Paveon-Macaluso M, de Pauw M, Suci S and Members of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from the European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials 30761 and 30762. J Urol 1986; 135: 303–7.
- Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined antiandrogen treatment in patients with metastatic prostate cancer. Cancer 1993; 72: 3888–95.
- Robinson MRG, Hetherington J. The EORTC studies: Is there an optimal endocrine management for M1 prostatic cancer? World J Urol 1986; 4: 171–5.
- Radlmaier A, Bormacher K, Neumann F. Hot flushes: mechanism and prevention. In: Treatment of Prostatic Cancer-Facts and Controversies. EOPRTC Genitourinary Group Monograph 1990; (8): 131–40.
- Brogden RN, Chrisp P. Flutamide: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. Drugs Aging 1991; 1: 104–15.
- Gaillard M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nilutamide in animal and man. In: L Denis (ed). Antiandrogens in prostate cancer, a key to tailored endocrine treatment. European School of Oncology Monographs, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 1996.
- Ojasoo T. Nilutamide. Drugs of the Future 1987; 12: 763–70.
- Furr BJA, Blackledge RP, Cockshott ID. Casodex: Preclinical and Clinical Studies. In: Pasqualini JR, Katherellenbogen JR (eds). Hormone Dependent Cancer 1996; 397–424.
- Mahler Ch, van Cangh P, Bouffioux Ch, Keuppens F, Coeck C, Ongena P, Denis L. Endocrine effects of Casodex. A new non-steroidal antiandrogen. Recent Advances in Urological Cancers Diagnosis and Treatment. Paris 1990; 42–5.

18. Furr BJA. Casodex: Preclinical Studies. In: L. Denis (ed). *Antiandrogens in prostate Cancer. A key to tailored endocrine treatment.* European School of Oncology Monographs, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 1996.
19. Luo S, Martel C, Leblanc G, Candas B, Singh SM, Labrie C, Simard J, Belanger A, Labrie F. Relative potencies of Flutamide and Casodex: preclinical studies. *Endocrine Related Cancer* 1996; 3: 229–41.
20. Crownover, RL, Holland J, Achen A, Krieg R, Brenda K, Young BA, Roach M, Fu KK. Flutamide-induced liver toxicity including fatal hepatic necrosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 34 (4): 911–6.
21. Rosenthal S, Linstadt DE, Leibenhaut MH, Andras EJ, Brooks CP, Stickney DR, Chang GC, Wolkov HB, Gilbert RM. Flutamide associated livers toxicity during treatment with total androgen suppression and radiation therapy for prostate cancer. *Radiology* 1996; 199: 451–5.
22. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson AL, Sarosdy, Vogelzag N, Jones J, Kolvenbag G. for the Casodex Combination Study Group. Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial of bicalutamid versus flutamid, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. *Urology* 1996; 47 (Suppl): 70–9.
23. Ehri LM, Urdal P. Effects of the non steroidal antiandrogen Casodex on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen-activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1995; 27 (4): 274–9.
24. Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, Basting R. Hohenfellner R. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomized trial. *Br J Urol* 1980; 52: 208–15.
25. Pavone, Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois G, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986; 136: 624–31.
26. Moffat LEF. Comparison of zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Urol* 1990; (18, suppl 3): 26–7.
27. Lund F, Rasmussen F. Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1988; 61: 140–2.
28. Schellhammer P. Bicalutamide (Casodex). *Exp Poin Invest Drugs* 1996; 5 (12): 1707–22.
29. Labrie F, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu R, Diamond P. Combination therapy with flutamide: the therapy of choice from early to advanced stages of prostate cancer. In: L. Denis (ed). *Andro-androgens in prostate cancer. A key to tailored endocrine treatment.* European School of Oncology Monographx, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, 1996.
30. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989; 321: 419–24.
31. Denis LJ, Carneira, de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, de Pauw M. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *J Urol* 1993; 42: 119–30.
32. Lunglmayr G. Current role of antiandrogens in the treatment of prostatic cancer. *Reviews on Endocrine-Related Cancer* 1990; 36: 11–5.
33. Prostate cancer trialist's collaborate group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 death and 5710 patients. *Lancet* 1995; 346: 265–9.
34. Denis L. Comentary on maximal androgen blockade in prostate cancer: a theory put into practice? *Prostate* 1995; 5: 233–40.
35. Denis L. Indications for antiandrogen treatment in prostate cancer. In: Denis L. (ed). *Antiandrogens in Prostate Cancer. A key to tailored endocrine treatment.* European School of Oncology Monographs, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg 1996.
36. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566–72.
37. Nieh P. Withdrawal phenomen with the antiandrogen casodex. *J Urol* 1995; 153 (3, Part 2): 1979–1072.
- Bertagna C, de Gery A, Hucher M, Francois JP, Zanirato J. Efficacy of the combination of Anandron (nilutamide) with orchidectomy in metastatic cancer. A metaanalysis of seven randomized double-blind trials (1.191 patients). *Br J urol* 1994; (73): 396–402.
- Boccon-Gibod L, Laudat MH, Dugue MA, Steg A. Cyproterone acetate lead-in prevents initial rise of serum testosterone induced LHRH analogue in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1986; (12): 400–2.
- Delaere KP, van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Seminars in Oncology* 1991; 18 (5, Suppl. 6): 13–8.
- De Voogt HJ. The position of cyproterone acetate (CPA), a steroidal antiandrogen in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1992; Suppl. 4: 91–5.
- De Voogt HJ, Klijn GM, Studer U, Schröder F, Sylvester R, de Pauw M, Members of the EORTC GU Group. Ochidectomy versus buserelin in combination with cyproterone acetate for 2 weeks or continuously, in the treatment of metastatic prostatic cancer. Preliminary results of EORTC trial 30843. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990; 37: 965–9.
- Schröder F. Cyproteron acetate-results of clinical trials and indications for use in human prostate cancer. In: L. Denis (ed). *Antiandrogens in prostate Cancer. A key to tailored endocrine treatment.* European School of Oncology Monographs, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, 1996.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Walter Kuber

1948 in Wien geboren. Medizinstudium an der Universität Wien, währenddessen Demonstrator an der Anatomischen Lehrkanzel. 1973 Promotion zum Dr. med. 1973 bis 1975 Turnusarzt im Kaiserin-Elisabeth-Spital der Stadt Wien, von 1975 bis 1981 Ausbildung an der Urologischen Univ.Klinik Wien, 1979 Facharzt für Urologie.



Seit 1981 Oberarzt und Chefvertreter an der Urologischen Abteilung im A. ö. Krankenhaus Oberwart, umfangreiche klinische und operative Tätigkeit in dieser Zeit (über 8.000 Operationen), Beteiligung an internationalen Forschungsprojekten. 1991 Lehrbefugnis als Universitätsdozent für Urologie. Seit 1. August 1998 Vorstand der Urologischen Abteilung des A. ö. Krankenhauses Oberwart.

Hauptarbeitsgebiete: Onkologisch-endokrinologischer Bereich in der Urologie, besonders die Diagnostik und Therapie des malignen Hodentumors und Prostatakarzinoms. Bisher über 70 wissenschaftliche Publikationen, ca. 80 nationale und internationale Vorträge, über 100 Fortbildungsveranstaltungen als Referent.

Mitglied in vielen urologischen Fachgesellschaften, Vorstandsmitglied der Burgenländischen Ärztekammer und der Österr. Krebshilfe, gerichtlich-beeideter Sachverständiger, Ausbilder für Ultraschall-diagnostik.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Walter Kuber
A.ö. Krankenhaus Oberwart, Urolog. Abt.
A-7400 Oberwart, Dornburggasse 80

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](#)