

Journal für

# Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

## Die Wirkung der Antiandrogene

Pummer K

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 1998; 5 (3) (Ausgabe*

*für Österreich), 13-20*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://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

# DIE WIRKUNG DER ANTIANDROGENE

*The scientific studies of Charles Huggins established the androgen-responsive nature of prostate cancer and provided the basis for the treatment of metastatic disease by androgen-ablative therapy. The clinical behaviour of prostatic cancer cells reflects androgen-responsiveness, and androgen deprivative therapy such as castration or the administration of LHRH analogues is effective at least in short terms. Following androgen deprivation 70–80 % of the patients respond with subjective improvement, and 40–60 % experience objective remissions, although treatment is of palliative nature only and disease progression usually occurs within one to two years as a sign of autonomous pro-liferation of androgen-independent cell clones.*

*Antiandrogens, either alone or in combination with other androgen ablative therapies, constitute a further possibility of hormone*

*therapy. They were first defined by Dorfman as substances that prevent androgens from expressing their activities at target organs. This inhibitory effect of antiandrogens must be differentiated from substances that otherwise interfere with the synthesis of androgens. This description was supported by the androgen receptor theory, according to which antiandrogens compete with androgens for the occupation of nuclear receptors.*

*The effect of antiandrogens is best evaluated with respect to their indications. Beside the treatment of hot flushes with cyproterone acetate these indications comprise the prevention of an initial flare phenomenon after LHRH-analogues, the monotherapy with antiandrogens, the combined treatment with LHRH-analogues in the concept of maximal androgen blockade, as well as the therapy with antiandrogens following the failure of first line hormone deprivation.*

Das wissenschaftliche Werk von Charles Huggins etablierte die Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms und bildete die Grundlage der hormonablativen Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome. Ihr klinisches Verhalten reflektiert diese hormonelle Ansprechbarkeit, und hormonepletive Maßnahmen wie Kastration oder die Gabe von LHRH-Analoga sind zumindest kurzfristig erfolgreich. So zeigen 70–80 % der Patienten mit Metastasen eine subjektive Besserung und 40–60 % eine objektive Remission nach Androgenentzug, wenngleich diese Behandlung nur palliativ ist und die Krankheitsprogression üblicherweise innerhalb von 1 bis 2 Jahren als Ausdruck einer autonomen Proliferation hormonun-abhängiger Zellklone einsetzt.

Die Verwendung von Antiandrogenen, die entweder allein oder zusammen mit anderen hormone-ablativen Maßnahmen verwendet werden, stellt eine weitere Möglichkeit der Hormonbehandlung dar. Antiandrogene wurden erstmals von Dorfman als Substanzen definiert, welche die Wirksamkeit von Androgenen an ihren Zielorganen inhibieren und sich damit eindeutig von Substanzen unterscheiden, die mit der Synthese von Androgenen interferieren [1]. Diese Beschreibung wurde durch die Rezeptortheorie unterstützt, entsprechend der Antiandrogene mit Androgenen im kompetitiven Wettstreit um die Besetzung nukleärer Rezeptoren stehen [2].

Die Wirksamkeit der Antiandrogene kann am besten anhand der

jeweiligen Indikation ihrer Verwendung beurteilt werden. Neben der Behandlung von Hitze-wallungen mit Cyproteronazetat umfassen diese Indikationen eine Verhinderung des initialen flare up-Phänomens bei LHRH-Analoga-Therapie, eine Monotherapie mit Antiandrogenen, die Kombination mit einem LHRH-Analoga in Form der maximalen Androgenblockade (MAB), sowie den Einsatz bei fehlgeschlagener first line-Hormontherapie.

## PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN UND ARTEN DER ANTIANDROGENE

Androgene sind essentiell für das normale Wachstum der Prostata und bereits frühere Studien zeigten das rasche Wachstum der Drüse nach der Pubertät bis zu einem Alter von ca. 20 Jahren, wo sie ihre normale Größe erreicht hat [3]. Innerhalb der Prostata wird Testosteron zu 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron (DHT) durch das 5 $\alpha$ -Reduktase-System umgewandelt, welches an der Zellkernmembran lokalisiert ist. DHT verbindet sich mit 5-fach höherer Affinität als Testosteron mit dem Androgenrezeptor (AR) zum DHT-AR-Komplex, dessen Bildung nicht nur für die Aktivierung regulatorischer Wachstumsprozesse sondern auch für die Synthese und Sekretion sekretorischer Proteine wie dem Prostata-spezifischen Antigen (PSA) notwendig ist [4]. Dabei moduliert der DHT-AR-Komplex die Gen-Expression innerhalb der Prostata, indem die Bindung von DHT an AR eine konformale Änderung bewirkt, welche die DNA-

Bindungsstelle freigibt (möglicherweise durch die Abgabe von heat shock protein 90), die mit spezifischen Erkennungssequenzen, den hormone responsive elements (HREs), reagiert [5].

Die fundamentale Rolle von DHT wird verdeutlicht durch den Umstand, daß weder BPH noch Karzinom bei Frühkastraten beobachtet werden, und daß bei Männern der Dominikanischen Republik mit einem hereditären 5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel die Prostata entweder gänzlich fehlt oder nur rudimentär angelegt ist, obwohl diese Männer eine normale Muskulatur, normale Genitalien, sowie normale Libido und Erektionen als Ausdruck der vermuteten biologischen Effekte von Testosteron zeigen [4].

Das moderne Konzept der antiandrogenen Aktivität hat seinen Ursprung in der Entwicklung von Cyproteronazetat (CPA) im Jahre 1962 (ursprünglich als Hydroxy-Progestogen gedacht), dessen tierexperimentelle Nebenwirkungen erst seine antiandrogenen Eigenschaften enthüllten [1]. Während das steroidale CPA auch gestagene Wirkung besitzt, stehen heute mit den nicht-steroidalen Antiandrogenen Substanzen zur Verfügung, die diese Eigenschaft nicht besitzen (Tab. 1). Während es unter CPA zu einem Absinken der Plasmaspiegel von Testosteron, DHT, Östradiol und LH kommt, steigen diese Parameter unter Verwendung nicht-steroidaler Antiandrogene an. Weiters zeigen die Leydig-Zellen unter CPA eine Atrophie, bei Verwendung von nicht-steroidalen Antiandrogenen hingegen eine Hypertrophie. Auch die Gynäkomastie ist unter

Tabelle 1: Arten der Antiandrogene

Steroidale Antiandrogene Cyproteronazetat
Nicht-steroidale Antiandrogene Flutamid Nilutamid Bicalutamid

nicht-steroidalen Antiandrogenen wesentlich stärker ausgeprägt, wohingegen Libido und Potenz, die unter CPA abnehmen, zumindest über einen längeren Zeitraum hinweg intakt bleiben [6].

## DIE BEHANDLUNG DES FLARE UP-PHÄNOMENS

Die chirurgische Kastration ist die bei weitem kostengünstigste Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome. Da allerdings 15 bis 30 % der Behandelten primär nicht auf einen Androgenentzug ansprechen, verwundert es nicht, daß immer mehr Patienten eine reversible Form der Behandlung wählen. Es ist gesichert, daß LHRH-Analoga anfänglich einen Testosteronanstieg bewirken, der durch Überstimulation des Tumors auch eine klinische Verschlechterung bewirken kann, insbesondere bei Patienten mit Hydronephrose, ausgedehnter Metastasierung oder drohender Rückenmarkskompression. Es besteht kein Zweifel, daß alle verfügbaren Antiandrogene in der üblichen Dosierung in der Lage sind, dieses klinische flare up-Phänomen zu verhindern, wenn sie vor dem LHRH-Analogen gegeben werden und die Behandlung für mindestens 2 Wochen fortgesetzt wird [6].

## DIE MONOTHERAPIE MIT ANTIANDROGENEN

Das Motiv für eine Monotherapie mit Antiandrogenen kann unterschiedlich sein und entweder den bloßen Ersatz anderer Kastrationsformen oder den Wunsch nach Aufrechterhaltung der sexuellen Aktivität bzw. nach Reduktion kastrationsbedingter Nebenwirkungen verfolgen. Die Wahl des Antiandrogens wird sich an diesen Zielsetzungen orientieren.

### Monotherapie mit dem steroidalen Antiandrogen Cyproteronazetat

Obwohl in den meisten diesbezüglichen nicht-randomisierten Vergleichsstudien vom jeweiligen Autor klinisch relevante Effekte an Metastasen beschrieben wurden und Langzeitbeobachtungen vorliegen, gestattet das Studiendesign zumeist keine Aussage über wesentliche Endpunkte wie Zeit bis zur Progression oder Überlebenszeit [7–10]. Obwohl die für eine Monotherapie empfohlene Dosierung von CPA zwischen 200 und 300 mg pro Tag verteilt auf 3 Einzeldosen beträgt, wurden in den meisten diesbezüglichen Studien geringere Dosierungen verwendet, was mit hoher Wahrscheinlichkeit das Ergebnis beeinflusste. Von 3 Studien mit korrekter CPA-Dosierung konnten zwei keinen Unterschied in Progression und Überleben zu Östradiol bzw. 3 mg DES erkennen lassen, wohingegen in der dritten Studie mit allerdings zu geringer Patientenzahl CPA hinsichtlich der Überlebenszeit schlechter war als das LHRH-Analogen Goserelin [11]. Wenn-

gleich eine Monotherapie mit CPA allein aus Kostengründen durchaus interessant erscheinen mag, drängt sich angesichts der unzureichenden Datenlage grundsätzlich die Forderung nach mehr und wohl auch besser konzipierten Studien auf und die optimistische Betrachtung einer CPA-Monotherapie als Standardtherapie, wie Schröder dies in [6] postulierte, erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt.

#### Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen

Der Umstand, daß es unter einer Monotherapie mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen zu einer Erhöhung des Testosteronspiegels im Serum kommt, hat Zweifel an der Wirksamkeit dieser Therapie hervorgerufen, weil eine kontinuierliche Blockade der Androgenrezeptoren gefährdet schien. Dabei wäre gerade der Erhalt der sexuellen Aktivität bei gut informierten Patienten mit guter Compliance durch die alleinige Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine wesentliche Bereicherung des therapeutischen Spektrums, die zumindest fallweise gerechtfertigt erscheint.

Darüber hinaus ist die Therapiedauer heute durchschnittlich länger, weil immer frühere Stadien diagnostiziert werden, und kann beispielsweise bei adjuvanter Therapie nach Radikaloperation oder Bestrahlung durchaus 10 Jahre und mehr betragen. Dies führt zum Auftreten von Nebenwirkungen wie beispielsweise Antriebslosigkeit, Muskelatrophie oder Osteoporose mit einem hohen Risiko zu osteoporotischen

Frakturen (50 % nach 9 Jahren), denen früher bedingt durch die kurze Behandlungsdauer keine wesentliche Bedeutung zukam [12]. Unter diesem Blickwinkel verdient auch die zusätzliche Gabe eines praktisch nebenwirkungslosen 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitors zur gleichzeitigen Senkung des intrazellulären DHT Beachtung, und erste Untersuchungen lassen bereits die Praktikabilität dieses Konzeptes vermuten [13]. Unglücklicherweise ist die Äquieffektivität eines Antiandrogens als Monotherapie mit anderen Formen des Androgenentzuges wissenschaftlich nur ungenügend untersucht, weil entsprechende randomisierte Studien größtenteils fehlen. Auch die Frage nach der Gleichwertigkeit der nicht-steroidalen Antiandrogene kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mit absoluter Sicherheit beantwortet werden. Prinzipiell besteht die Meinung, daß die Ansprechraten bei Monotherapie etwas geringer und das progressionsfreie Intervall kürzer seien. Während Nilutamid als Monotherapie nur anhand einiger weniger Patienten überhaupt untersucht wurde, existieren etliche Studien zur Flutamid-Monotherapie, wobei die Ansprechraten mit durchschnittlich über 80% durchaus mit denen nach Kastration vergleichbar sind [14–16]. Der klinische Verlauf dieser Patienten läßt somit auch die Sorge über den steigenden Serum-Testosteronspiegel unberechtigt erscheinen. Auch durch die Gabe von 150 mg Bicalutamid konnte eine PSA-Normalisierung ähnlich der nach Kastration erzielt werden, allerdings war diese Behandlung bei metastasierten Patienten einer Kastration unterlegen, was die

Beobachtung erhärtet, daß die Krankheitsausdehnung wesentlich die Ansprechrate und die Remissionsdauer bestimmt [17]. Bei niedrigen Stadien bestand jedoch kein Unterschied zur klassischen Androgendeprivation, was weitere Untersuchungen in diese Richtung unter besonderer Bedachtnahme auf die oben erwähnten Langzeiteffekte motivieren sollte.

---

#### MAXIMALE ANDROGEN-BLOCKADE

---

Ironischerweise ist das Konzept der MAB, also einer Kombination aus chirurgischer oder medikamentöser Kastration zusammen mit einem Antiandrogen, nicht nur das am meisten untersuchte, sondern auch das bei weitem umstrittenste Konzept der gesamten urologischen Onkologie.

In zwei prospektiv randomisierten Studien konnte unter Verwendung des nicht-steroidalen Antiandrogens Flutamid eine signifikante Verbesserung sowohl des progressionsfreien Intervalles wie auch der Überlebenszeit nachgewiesen werden, wohingegen dieser Effekt in einer jüngsten Studie bei Verwendung einer chirurgischen Kastration nicht nachzuweisen war [18–20]. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß als Schlußfolgerung aus den beiden positiven Studien der Benefit dieses Konzeptes auf Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren (geringe Krankheitsausdehnung und guter Allgemeinzustand) beschränkt sein dürfte. Eine Metaanalyse von 7 Studien mit Nilutamid versus Placebo in Kombination mit

chirurgischer Kastration zeigte an insgesamt 1056 auswertbaren Patienten die signifikante Überlegenheit einer MAB hinsichtlich Schmerzerleichterung, Normalisierung von PAP, Normalisierung der alkalischen Phosphatase, objektiver Remissionsrate, sowie Krankheitsprogression [21]. In bezug auf die Langzeit-Endpunkte zeigte diese Analyse eine 16%ige Reduktion des Progressionsrisikos und eine 10%ige Reduktion des Todesrisikos zu jedem Analysezeitpunkt. Und schließlich zeigte eine große Studie mit 411 Patienten die Überlegenheit einer Kombination eines LHRH-Analogons plus Nilutamid verglichen mit Placebo hinsichtlich objektiver Ansprechrate, PSA-Normalisierung, Schmerzerleichterung, Verbesserung des Performance-Status und Normalisierung der alkalischen Phosphatase [22].

Die Wirksamkeit von Bicalutamid als Bestandteil einer MAB wurde bislang eigentlich nur indirekt untersucht, weil als Vergleichsgruppe nicht eine Monotherapie sondern eine Kombination mit Flutamid herangezogen wurde [23]. Überdies wurden in dieser Studie zwei verschiedene LHRH-Analoga (randomisiert im Verhältnis 2 : 1) verwendet. Das Problem dieser Studie ist, daß die Charakteristik dieser Patientengruppe (> 60 % hatten Schmerzen bei Therapiebeginn), die beobachtete mediane Zeit bis zur Progression, sowie die mediane Überlebenszeit vermuten lassen, daß es sich größtenteils nicht um Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren gehandelt hat und somit für diese Gruppe insgesamt der Wert einer MAB in Frage zu stellen ist.

Zwei weitere große Studien, nämlich EORTC 30805 und 30843, untersuchten das steroidale Antiandrogen CPA im Setting der maximalen Androgenblockade [24, 25]. In keiner der beiden Studien konnten unter Verwendung von täglich 150 mg CPA Unterschiede hinsichtlich Progression oder Überleben gefunden werden.

Welche Schlußfolgerungen kann man nun aus diesen Informationen ziehen? Aus den Daten läßt sich ableiten, daß CPA zumindest in der untersuchten Dosierung (die möglicherweise zu gering gewählt war) für eine MAB nicht geeignet ist. Weiters ist der Einsatz von Flutamid nur in Kombination mit einer medikamentösen Kastration bei Patienten mit günstigen prognostischen Faktoren vorteilhaft. Wählt man hingegen eine chirurgische Kastration, ist Nilutamid eine geeignete Ergänzung zur Verbesserung des therapeutischen Ergebnisses. Schließlich ergab die jüngste Analyse der Überlebenszeit der erwähnten Bicalutamid-Studie an über 800 Patienten, daß kein Unterschied zwischen Goserelin plus Flutamid verglichen mit Goserelin plus Bicalutamid besteht, andererseits Goserelin plus Flutamid aber signifikant besser als Leuprolid plus Flutamid ist und Leuprolid plus Bicalutamid wiederum signifikant besser ist als Leuprolid plus Flutamid [26]. Bei aller Vorsicht und Skepsis, die solchen explorativen statistischen Analysen gegenüber angebracht sind, erhärten diese Ergebnisse doch in gewisser Weise die Vermutung, daß sowohl Unterschiede in der Wirksamkeit der LHRH-Analoga wie auch der

verschiedenen Antiandrogene und insbesondere aber Unterschiede bei den einzelnen Kombinationen existieren dürften. Die Ursachen dieses Phänomens sind nicht eindeutig geklärt. Es gibt jedoch Hinweise dafür, daß bislang unbekannt oder noch zu wenig untersuchte und kaum beachtete Mechanismen eine Rolle spielen könnten. Die Wirksamkeit der LHRH-Analoga wurde bisher ausschließlich als eine Folge der Senkung des Testosteronspiegels auf das Kastrationsniveau gesehen. Neuen Untersuchungen zufolge dürfte jedoch auch ein über spezifische Rezeptoren vermittelter, direkter antiproliferativer Effekt existieren, der durch die gleichzeitige Gabe eines Antiandrogens zusätzlich verstärkt wird [27, 28].

---

## ANTIANDROGENE ALS SECOND LINE BEHANDLUNG

---

Es wurde beschrieben, daß Antiandrogene sekundäre Remissionen in einer Größenordnung von 7–30 % bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach einfacher Androgendeprivation erzielen können [7]. Ob dieser wenn auch bescheidene Erfolg durch eine zusätzliche Blockade adrener Androgene oder durch die vorhin erwähnten Mechanismen zustande kommt, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Darüber hinaus können Remissionen auch einzig und allein durch das Absetzen eines Antiandrogens in bis zu über 40 % der Fälle beobachtet werden [29]. Dieses unter der Bezeichnung „flutamide withdrawal

syndrome“ für Flutamid erstmals beschriebene Phänomen konnte mittlerweile auch bei den anderen Antiandrogenen beobachtet werden und wurde darüber hinaus auch bei Steroidhormonen wie Östrogen und Hydrokortison beschrieben. Als Ursache werden Mutationen des Androgenrezeptors diskutiert, die zu einer Umkehrung des antiandrogenen Effektes in eine agonistische Aktivität mit Stimulation des Wachstums anstelle einer Inhibition führen. Dies würde auch erklären, weshalb in dieser Situation bisweilen ein Wechsel des Antiandrogens zumindest vorübergehend erfolgreich sein kann.

## NEBENWIRKUNGEN DER ANTIANDROGENE

Die Verwendung von Cyproteronazetat führt zum Verlust von Libido und Potenz, wengleich in Einzelfällen der Erhalt von Potenz und sexueller Aktivität beobachtet werden konnte. Ebenso besteht die Möglichkeit zur Entwicklung einer Gynäkomastie. Auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden in Verbindung mit Cyproteronazetat berichtet, wengleich die Literatur in diesem Punkt keine eindeutigen Aussagen gestattet. Während die Rate an kardiovaskulären Nebenwirkungen zwar insgesamt geringer ist als dies für Medroxyprogesteronazetat oder DES der Fall ist, liegt sie bei bekannter kardiovaskulärer Vorerkrankung mit 29 % deutlich über der bei negativer Anamnese (8 %). Unglücklicherweise existiert kein direkter Placebo-kontrollierter Vergleich. Auch

hepatische Störungen wurden berichtet, die jedoch reversibel sind [6].

Hitzewallungen können durch Akkumulation und Freisetzung von Noradrenalin erklärt werden, welches in weiterer Folge zu einer Erhöhung der Körpertemperatur führt. Unter physiologischen Bedingungen wird diese Freisetzung auf der Ebene des Hypothalamus durch Steroidhormone verhindert, indem durch sie Opioid-Peptide als inhibitorische Faktoren der adrenergen Aktivität ausgeschüttet werden [30]. Der Wegfall der Steroidhormone unter Androgenentzug kann offensichtlich durch die gestagene Wirkung von Cyproteronazetat kompensiert werden. Die für diesen Effekt erforderliche Dosierung ist individuell sehr verschieden und reicht von 50 mg bis hin zu 300 mg täglich, wengleich in der Regel niedrigere Dosierungen ausreichend sind. Möchte man den Vorteil einer MAB unter Verwendung eines nicht-steroidalen Antiandrogens ausnutzen, besteht gegen eine zusätzliche Gabe von Cyproteronazetat zur ausschließlichen Behandlung der Hitzewallungen kein Einwand.

Etwas anders ist das Spektrum der Nebenwirkungen nicht-steroidaler Antiandrogene [7]. Während bei Nilutamid in erster Linie Gynäkomastie, Übelkeit, Leberfunktionsstörungen, Hell-Dunkel-Adaptationsstörungen und Alkoholunverträglichkeit im Vordergrund stehen, sind es bei Bicalutamid Gynäkomastie und Mastodynie, die mit zunehmender Dosierung an Häufigkeit und Schwere zuzunehmen scheinen. Und schließlich kommt es unter Flutamid neben einer Gynäkomastie, Übelkeit und Leberfunk-

tionsstörungen öfter zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhoen als dies bei Bicalutamid der Fall ist, wengleich hier die berichteten Häufigkeiten zum Teil beträchtlich differieren und bei doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien durchwegs niedriger sind.

Insgesamt sind die Antiandrogene jedoch gut verträglich und die Nebenwirkungsraten liegen im wesentlichen unter 10 %.

## Literatur

1. Dorfman RI. Anti-androgenic substances. In: Dorfman RI (ed). *Methods in Hormone Research*. Academic Press, New York, London 1962; 2: 315–23.
2. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Progr Horm Res* 1962; 387.
3. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1989; Suppl 2: 33–50.
4. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Weir AMK, Evans BAJ. Some aspects of the molecular endocrinology of prostatic cancer. In: Denis L (ed). *Antiandrogens in Prostate Cancer*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1996; 3–29.
5. Picard D, Khurshid B, Garabedian MJ, Fortin MG, Lindquist S, Yamamoto KR. Reduced levels of hsp90 compromise steroid receptor action in vivo. *Nature* 1990; 348: 166–8.
6. Schröder FH. Cyproterone acetate – Results of clinical trials and indications for use in human prostate cancer. In: Denis L (ed). *Antiandrogens in Prostate Cancer*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1996; 45–51.
7. Denis L. Indications for antiandrogen treatment in prostate cancer. In: Denis L (ed). *Antiandrogens in Prostate Cancer*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1996; 113–20.
8. Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, Basting R, Hohenfellner R. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral cyproterone acetate: a phase III randomised trial. *Br J Urol* 1980; 52: 208–15.
9. Neumann F, Jacobi GH. Antiandrogens in tumour therapy. *Clin Oncol* 1982; 1: 41–64.
10. Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of

**Univ.-Doz. Dr. Karl Pummer**

Geboren 1956 in Leoben. 1975 bis 1981 Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, 1981 Promotion. 1989 Facharztzuerkennung. 1991 Ernennung zum Oberarzt an der Urologischen Abteilung des LKH Graz. 1992 European Board of Urology. 1993 Oberarzt an der Universitätsklinik für Urologie Graz. Studienaufenthalte am MD Anderson Cancer Center in Houston und an der University of Colorado, Health Sciences Center in Denver. 1994 Verleihung der Lehrbefugnis für Urologie.



Herausgeber von 3 Büchern, 112 Publikationen, Buchbeiträge, Abstracts und Artikel; 153 Vorträge im In- und Ausland. Reviewer für European Journal of Cancer, Journal of Urology und European Urology. Seit 1996 Vorsitzender des Arbeitskreises für Urologische Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie. Mitglied bei 10 nationalen und internationalen Gesellschaften.

**Korrespondenzadresse:**

Univ.-Doz. Dr. med. Karl Pummer  
Universitätsklinik für Urologie  
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 7  
e-mail: [karl.pummer@kfunigraz.ac.at](mailto:karl.pummer@kfunigraz.ac.at)

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.

11. Moffat LEF. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol 1980; 18 (Suppl 3): 26–7.

12. Daniell HW. Osteoporosis after orchietomy for prostate cancer. J Urol 1997; 157: 439–44.

13. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination of finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side effects. J Urol 1995; 154: 1642–5.

14. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D. Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 1991; 146: 377–81.

15. Prout GR Jr, Keating MA, Griffin PP, Schiff SF. Long-term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma. Urology 1989; 34: 37–45.

16. Sogani PC, Vagaiwala MR, Whitmore

WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. Cancer 1984; 54: 744.

17. Soloway MS, Ishikawa S, van der Zwing R, Todd B. Prognostic factors in patients with advanced prostate cancer. Urology 1989; 33: 53–6.

18. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein DA, David MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. New Engl J Med 1989; 321: 419–24.

19. Denis L, Carneiro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, de Pauw M and Members of the EORTC Group and EORTC Data center. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchietomy: a phase III EORTC Trial (30853). Urology 1993; 42: 119–30.

20. Eisenberger M, Crawford ED, McLeod D, Loehrer P, Wilding G, Blumenstein B. A comparison of bilateral orchietomy with or without flutamide in stage D2 prostate cancer (NCI INT 0105 SWOG/ECOG). Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 217.

21. Bertagna C, de Géry A, Hucher M, Francois JP, Zanirato J. Efficacy of the

combination of Anandron (nilutamide) with orchietomy in metastatic cancer. A metaanalysis of seven randomized double-blind trials (1191 patients). Br J Urol 1994; 73: 396–402.

22. Crawford ED, Smith Jr, Soloway MS. Treatment of stage D2 prostatic cancer with leuprolide and Anandron compared to leuprolide and placebo. In: Murphy G et al (eds). Recent advances in urological cancers and diagnosis and treatment. Paris 1990; 61–2.

23. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, Sarosdy MF, Vogelzang NJ, Schellenger JJ, Kolvenbag GJ. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. Urology 1997; 50: 330–36.

24. de Voogt HJ, Klijn GM, Studer U, Schröder F, Sylvester R, de Pauw M, Members of the EORTC-GU Group. Orchietomy 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.

25. Robinson MRG and Hetherington J. The EORTC studies: Is there an optimal endocrine management for M1 prostatic cancer? World J Urol 1986; 4: 171–5.

26. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, Sharifi R, Vogelzang NJ, Chodak GW, Klein EA, Schellenger JJ, Kolvenbag GJCM. Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade (CAB) for advanced prostate cancer. J Urol 1998; 159 (Suppl): 338.

27. Limonta P, Dondi D, Moretti RM. Antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on the human prostatic cancer cell line LNCaP. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 207–12.

28. Peeling WB. Phase III studies to compare goserelin (zoladex) with orchietomy and diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. Urology 1989; 33: 45–52.

29. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 1566–72.

30. Radlmaier A, Bormacher K, Neumann F. Hot flushes: mechanism and prevention. In: Treatment of Prostatic Cancer – Facts and Controversies. EORTC Genitourinary Group Monograph 1990; 8: 131–40.

# 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](#)