

Arzneimittel im Blickpunkt - Ausgabe Nr. 16 (Teil 1) – Stand September 2008

Die verbesserte Prognose des Mammakarzinoms heutzutage ist nicht zuletzt auf die Fortschritte in der Entwicklung endokriner Therapieregime zurückzuführen. Über deren Einzelheiten wollen wir Sie diesmal in zwei separaten Ausgaben informieren.

Endokrine Brustkrebstherapie bei Hormonrezeptor-sensitiven Tumoren: Aromatasehemmer im Vergleich mit Tamoxifen - Teil I: adjuvante Therapie des primären, lokal begrenzten Mammakarzinoms

A) Studien zur fünfjährigen Therapie mit einem Aromatasehemmer von Anfang an („upfront“) im Vergleich zur fünfjährigen Therapie mit Tamoxifen

- ATAC¹ (**A**rimidex, **T**amoxifen **A**lone or in **C**ombination): 6241 Patientinnen, Anastrozol gegen Tamoxifen, mit Nachbeobachtung von 3 Jahren Daten über insgesamt 8 Jahre Beobachtung verfügbar
- BIG 1-98² (**B**reast **I**nternational **G**roup): 4922 Patientinnen, Letrozol gegen Tamoxifen, Beobachtungsdauer bisher über 4,25 Jahre
- Zu Exemestan gibt es derzeit keine veröffentlichte, größere klinische Studie zur „upfront“-Therapie, so dass es bisher auch keine Zulassung hierfür hat.

Ergebnisse:

	krankheitsfreies Überleben (primärer Endpunkt)			Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt)		
	HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
ATAC	0.90	0.82-0,99	0,025	1.00	0,89-1,12	0,99
BIG 1-98	0.82	0,71-0,95	0,007	0.91	0,75-1,11	0,35
Signifikanz	*			n. s.		

Tabelle 1: krankheitsfreies Überleben definiert als Zeit bis zum Wiederauftreten eines Rezidivs oder Tod jeder Ursache; Gesamtüberleben definiert als Zeit bis zum Tod jeder Ursache; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; p-Wert = 0,05 bezeichnet das Signifikanzniveau, * kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis; n. s. kennzeichnet ein nicht signifikantes Ergebnis.

B) Studien zur Sequenz-Therapie (Wechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2-3 Jahren von Beginn an geplant) bzw. so genannte „switch“-Therapie (ungeplanter Wechsel nach 2-3 Jahren Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer) im Vergleich zur fünfjährigen Therapie mit Tamoxifen

- ABCSG trial 8 (Sequenztherapie)/ARNO 95 („switch“)³: gepoolte Auswertung zweier offener Studien mit 3224 (2262/962) Patientinnen, Anastrozol gegen Tamoxifen für 3 Jahre nach 2 Jahren Tamoxifen, zu unterschiedlichen Zeitpunkten randomisiert, keine intention to treat Analyse
- IES (Intergroup Exemestan Study)⁴: 4724 Patientinnen, Exemestan gegen Tamoxifen für 2-3 Jahre nach 2-3 Jahren Tamoxifen („switch“), Nachbeobachtung derzeit insgesamt 4-5 Jahre
- Zu Letrozol gibt es bisher keine größere, publizierte Studie zur Sequenz- bzw. „switch“-Therapie.

Ergebnisse:

	krankheitsfreies Überleben (primärer Endpunkt)			Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt)		
	HR	CI	p-Wert	HR	CI	p-Wert
ABCSG trial 8/ARNO 95	0.60	0.44-0,81	0,0009	keine Angabe	keine Angabe	0,16 ^a
IES	0.76	0,66-0,88	0,0001	0.85	0,71-1,02	0,08
Signifikanz	*			n.s.		

Tabelle 2: krankheitsfreies Überleben: bei ABCSG trial 8/ARNO 95 definiert als Rezidive ohne Todesfälle, bei IES als Rezidive mit Todesfällen jeder Ursache; Gesamtüberleben definiert als Zeit bis zum Tod jeder Ursache; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall; p-Wert = 0,05 bezeichnet das Signifikanzniveau; * kennzeichnet ein signifikantes Ergebnis; n.s. kennzeichnet ein nicht signifikantes Ergebnis; a: in der Publikation keine nähere Erläuterung des Testverfahrens, vermutlich über die Bestimmung von Ereignisraten.

C) Studien zur erweiterten adjuvanten Therapie: nach 5-jähriger Gabe von Tamoxifen Anschluss therapie mit einem Aromatasehemmer für bis zu 5 weitere Jahre

- MA-17⁵: 5170 Patientinnen, über 2,5 Jahre gegen Placebo
- Zu Anastrozol und Exemestan gibt es derzeit diesbezüglich nur Abstract-Veröffentlichungen bzw. Kongressberichte.

Ergebnisse:

Die erweiterte adjuvante Therapie mit Letrozol verlängerte in MA-17 signifikant das krankheitsfreie Überleben, definiert als Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven ohne Todesfälle (HR=0.58, CI=0.45-0.76, P<0.001). Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht (HR=0.82, CI=0.57-1.19, P=0.3). Allerdings ließ sich für eine Untergruppe vorab stratifizierter Patientinnen mit Lymphkno-

tenbefall eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens feststellen (HR=0.61, CI=0.38-0.98, P=0.04).

D) unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Tamoxifen und Aromatasehemmern

UAW		Tamoxifen	Aromatasehemmer
gynäkologisch		↑	
	Endometrium Ca	↑	
	Vaginalblutung	↑	
Thromboembolie		↑	
cerebrovaskuläre Ereignisse		↑	
Hitzewallungen		↑	↑
KHK			↑
Frakturen			↑
muskuloskelettale Ereignisse			↑
erhöhte Lipidwerte			↑

Tabelle 3: Zusammenstellung (Auszug) der in den Studien zur adjuvanten Therapie aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW); ↑ gibt an, dass die entsprechende UAW hier vermehrt aufgetreten ist.

E) begleitende Bisphosphonatgabe

Zu Beginn einer Aromatasehemmertherapie empfiehlt sich bei osteoporotischen Patientinnen bzw. solchen mit einem bestehenden Osteoporoserisiko gemäß den aktuellen Leitlinien⁶ eine Knochendichtebestimmung mittels DXA-Messung. Ab einem sich daraus ergebenden T-Score kleiner -2,5 liegt nach der messtechnisch erfassten WHO Definition eine Osteoporose vor und empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms eine Bisphosphonattherapie. Bei osteopenischen Patientinnen mit einem T-Score zwischen -1 und -2,5 obliege dem Arzt die Entscheidung über eine individuelle medikamentöse Therapie.⁶

F) Kosten

	Tamoxifen	Aromatasehemmer		
		Anastrozol	Letrozol	Exemestan
Kosten je DDD (€)	0,21	5,73	5,73	6,07

Tabelle 4: Die Kosten pro DDD wurden berechnet anhand der Preise für die jeweilige 100 Stück-Packung der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.08.2008. Für die Berechnung der Kosten pro DDD für Tamoxifen wurden die 6 günstigsten Anbieter der 20mg Stärke zugrunde gelegt.

Diskussion:

- Die Therapie mit Anastrozol oder Letrozol **zu Beginn** einer adjuvanten Therapie des primären, lokal begrenzten Brustkrebs verlängert das krankheitsfreie Überleben, nicht aber das Gesamtüberleben.
- Nach einem Therapiebeginn mit Tamoxifen kann nach 2-3 Jahren auf Exemestan oder Anastrozol gewechselt werden. Die Datenlage zum **Wechsel** auf Anastrozol ist aufgrund der zahlreichen methodischen Mängel bei der Auswertung der zugrunde liegenden klinischen Studien (keine Verblindung, unterschiedliche Randomisierungszeitpunkte, Verletzung des intention-to-treat Prinzips) jedoch als kritisch einzustufen. Auch bei einem Wechsel von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer konnte bisher zwar gezeigt werden, dass das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängert wird, nicht jedoch das Gesamtüberleben.
- Das **individuelle Risikopotenzial** der einzelnen Patientin im Hinblick auf das unterschiedliche Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann eine Therapieentscheidung erleichtern. Während Tamoxifen vermehrt zu gynäkologischen und thromboembolischen Nebenwirkungen führt, erhöhen die Aromatasehemmer signifikant die Frakturrate. Auch treten unter Aromatasehemmern vermehrt Myalgien und Arthralgien, in der Tendenz erhöhte Lipidwerte und andeutungsweise mehr kardiovaskuläre Ereignisse auf.
- Es mag die Frage gestellt werden, ob die Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie im Falle des Todes häufiger aus anderen Gründen als ihrer Brustkrebserkrankung, eventuell aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, sterben.

Ihre
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

PS: Haben Sie uns Ihre aktuelle E-Mail Adresse schon mitgeteilt? - Unter arztregister@kvb.de nehmen wir sie gern entgegen!

Literaturverzeichnis:

-
- ¹Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2131-9; Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2; Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M; *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):45-53.
- ²Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A, *N Engl J Med*. 2005 Dec 29;353(26):2747-57; Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Láng I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A, *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):486-92. Epub 2007 Jan 2.
- ³Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J; ABCSG and the GABG, *Lancet*. 2005 Aug 6-12;366(9484):455-62.
- ⁴Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; Intergroup Exemestane Study, *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1081-92; Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM; Intergroup Exemestane Study, *Lancet*. 2007 Feb 17;369(9561):559-70
- ⁵Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL, *J Natl Cancer Inst*. 2005 Sep 7;97(17):1262-71.
- ⁶www.krebsgesellschaft.de/index.php?seite=wub_illevidenzbasiert_mammakarzinom; NICE technology appraisal guidance 112; www.nice.org.uk/TA112.