

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Anastrozol:
ARIMIDEX
(A, CH)

Exemestan:
ARO-
MASIN
(A, CH)

Letrozol:
FEMARA
(A, CH)

Tamoxifen:
KESSAR
(A)
NOLVA-
DEX
(CH)

kommen häufig vor. Zahlreiche Wechselwirkungen sind zu beachten.

■ Wir sehen für Ivabradin, das gegenüber etablierten Mitteln zur Therapie der KHK bis zu elffach teurer ist, derzeit keine ausreichend gesicherte Indikation.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Sign. Nr. 51; <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/51/section4.html>
- 2 Servier: Fachinformation PROCORALAN, Stand Okt. 2005
- 3 DiFRANCESCO, D., CAMM, J.A.: Drugs 2004; **64**: 1757-65
- 4 EPAR PROCORALAN 2005: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/procoralan/procoralan.htm>
- 5 ER, F., HOPPE, U.C.: Dtsch. Med. Wochenschr. 2005; **130**: 1501-2
- 6 DiFRANCESCO, D.: Curr. Med. Res. Opin. 2005; **21**: 1115-22
- R 7 BORER, J.S. et al.: Circulation 2003; **107**: 817-23
- R 8 TARDIF, J.C. et al.: Eur. Heart J. 2005; **26**: 2529-36

Übersicht

AROMATASEHEMMER BEI OPERABLEM BRUSTKREBS – EIN NEUER STANDARD?

Die adjuvante hormonelle Brustkrebstherapie mit Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) senkt die Rezidivrate und wirkt lebensverlängernd. Die empfohlene fünfjährige Einnahme ist einer kürzeren Anwendungsdauer überlegen.¹ Mit Aromatasehemmern wie Anastrozol (ARIMIDEX) lässt sich bei Frauen nach den Wechseljahren die Redizivrate nach operablem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs anscheinend weiter senken. Dies geht aus drei Doppelblindstudien hervor, in denen die Mittel entweder alternativ (Anastrozol, ATAC*-Studie) oder im Anschluss an eine zwei- bis dreijährige (Exemestan [AROMASIN], IES*-Studie) oder viereinhalb- bis sechsjährige (Letrozol [FEMARA], MA*-17-Studie) Therapie mit Tamoxifen eingenommen werden (vgl. Tabelle Seite 20).²⁻⁴ Alle drei Studien werden nach relativ kurzer Dauer von etwa zweieinhalb Jahren publiziert. Zur ATAC-Studie mit Anastrozol liegen inzwischen Daten über 5,7 Jahre vor.⁵ Vor allem wegen der offenen Frage, ob die neuen Mittel die Sterblichkeit der Frauen beeinflussen, und wegen der unbekannteren Langzeittoxizität sahen wir vor einem Jahr in der adjuvanten Brustkrebstherapie mit Aromatasehemmern keinen neuen Therapiestandard (a-t 2005; **36**: 2-3). Seither sind drei wesentliche Studienpublikationen hinzugekommen.

Seit September 2005 ist die Abschlussanalyse der **MA-17-Studie** mit Letrozol versus Plazebo nach fünfjähriger Tamoxifentherapie veröffentlicht. Die Nachbeobachtungsdauer ist mit 30 Monaten kaum länger als bei Entblindung der Daten im Jahr 2003. Neu gegenüber der Zwischenanalyse, die den Anlass zum vorzeitigen Abbruch gab (a-t 2003; **34**: 99-100), ist eine *Subgruppenauswertung*, nach der Letrozol die Sterblichkeit der Frauen mit Lymphknotenbefall signifikant senken soll (Hazard ratio [HR] 0,61; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,38-0,98; p = 0,04). Bei Frauen ohne Lymphknotenbefall ergibt sich dagegen ein Trend zu erhöhter Sterblichkeit (HR 1,52; 95% CI 0,76-3,06).⁶ Ein gewisses Gewicht erhält die Analyse dadurch, dass die Randomisierung nach Lymphknotenstatus stratifiziert war. Die Auswertung scheint aber im ursprünglichen Protokoll nicht vorgesehen, sondern erst „vor Durchführung der Zwischenanalyse“ definiert worden zu sein. Eine Adjustierung für multiples Testen fehlt. Die Robustheit des Ergebnisses ist zudem zweifelhaft, da die Nachbeobachtung nicht vollständig ist. Da keine allgemeine Abschlussuntersuchung durchgeführt wurde, beruht die Analyse auf den jeweils letzten Kontakten vor der Entblindung (= Studienstopp) 2003,⁷ die aufgrund der regulären Follow-up-Termine offensichtlich bis zu ein Jahr zurückliegen konnten. Obgleich nach Angaben des leitenden Statistikers praktisch alle überlebenden Frauen auch nach dem Stopp weiter nachbeobachtet worden sein sollen, gehen diese Daten nicht mehr in die zwei Jahre später publizierte Auswertung

* ATAC = Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination; IES = Intergroup Exemestane Study; MA = keine Erläuterung auffindbar

ein.⁷ Am Ende des ersten Studienjahres, wo wegen der Mindeststudiendauer von 13 Monaten eine Überprüfung möglich ist, fehlen in jeder Gruppe die Daten von 120 Frauen, eine weit größere Zahl als die Differenz der Todesfälle bei Frauen mit Lymphknotenbefall von 18 (31 unter Letrozol, 49 unter Plazebo). Einer Worst-case-Analyse (a-t 2005; **36**: 87) würde der Befund eines Überlebensvorteils unter Letrozol nicht standhalten. Er bedarf daher dringend der Bestätigung. Auch die potenzielle Schädigung von Frauen ohne Lymphknotenbefall bedarf der Klärung in weiteren Studien. Die Interpretation der Daten wird außerdem dadurch erschwert, dass nach einer weiteren Subgruppenanalyse nur die Frauen im Hinblick auf Sterblichkeit profitieren, die zuvor Tamoxifen länger als (die empfohlenen) fünf Jahre eingenommen haben, deren Vorbehandlung also nicht standardgemäß war. In der Gesamtgruppe bleibt die Sterblichkeit ohnehin unbeeinflusst.⁶

Ende 2005 ist eine weitere Untersuchung mit **Letrozol** erschienen (**BIG* 1-98**). Die vierarmige Doppelblindstudie prüft den Aromatasehemmer als fünfjährige endokrine adjuvante Therapie im Vergleich mit Tamoxifen sowie in zwei weiteren Gruppen den Wechsel von Tamoxifen hin zu Letrozol und umgekehrt, jeweils nach zweijähriger Initialbehandlung. 8.010 Frauen nach den Wechseljahren mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs nehmen teil. Primärer Endpunkt ist wie in den bisherigen Studien das krankheitsfreie Überleben, definiert als Zeit bis zum Auftreten eines lokoregionalen oder distalen Rezidivs, eines Zweitumors in der kontralateralen Brust, eines Zweitumors an anderer Stelle oder Tod ohne vorherige Krebskomplikation. Für den jetzt publizierten Vergleich von Letrozol und Tamoxifen als initiale Option werden aus den Gruppen mit sequenzieller Therapie nur die Zeiten bis 30 Tage nach dem Wechsel ausgewertet.⁸

Die Rate der Rezidive, Zweitkarzinome oder Todesfälle ist im Verlauf von 25,8 Monaten unter Letrozol signifikant geringer als unter Tamoxifen (8,8% vs. 10,7%; Number needed to treat [NNT] 53; HR 0,81; 95% CI 0,70-0,93). Wegen des innerhalb von fünf Jahren zunehmenden Nutzens von Tamoxifen ist die bisherige Nachbeobachtungsdauer der Studie zu kurz, um aussagekräftig zu sein. Nach prädefinierten Subgruppenanalysen profitieren nur die Frauen mit Lymphknotenbefall. Bei Patientinnen mit Tumorgöße über 2 cm oder mit Chemotherapie scheint der Effekt größer zu sein als bei denen mit kleineren Tumoren oder ohne Chemotherapie. Die Gesamtsterblichkeit wird nicht signifikant beeinflusst (4,1% vs. 4,8%; HR 0,86; 95% CI 0,70-1,06). Bei der tumorunabhängigen Sterblichkeit ergibt sich ein Trend zu Ungunsten von Letrozol (1,4% vs. 0,9%; p = 0,08).⁸

Bereits seit August 2005 liegt die gepoolte Auswertung von zwei Studien aus Österreich und Deutschland vor, in denen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs nach zweijähriger adjuvanter Tamoxifeneinnahme auf täglich 1 mg **Anastrozol** wechseln oder weiterhin Tamoxifen einnehmen. Auch diese Studien werden nach medianem Follow-up von 28 Monaten, gerechnet ab Abschluss der initialen hormonellen Therapie, vorzeitig publiziert. Im Unterschied zu den bisherigen Studien werden die beiden offen durchgeführt. Nicht einmal die Endpunkte werden verblindet erhoben.⁹

Ein weiteres schwerwiegendes methodisches Problem der gemeinsamen Auswertung besteht darin, dass die Frauen in der größeren der beiden Studien, dem österreichischen **ABCSG*-trial-8**, gleich nach der Operation randomisiert werden, also noch vor Beginn der zweijährigen Tamoxifeneinnahme. In der kleineren deutschen Studie (**ARNO*95**) wird die Randomisierung erst im Verlauf dieser zwei Jahre vorgenommen. Insgesamt werden 4.960 Frauen aufgenommen und randomisiert. Von der gemeinsamen Auswertung werden nun Patientinnen ausgeschlossen, die die zweijährige Initialbehandlung noch nicht beendet haben, während dieser Zeit die Therapie abgebrochen haben, gestorben sind oder Rezidive oder ein Zweitkarzinom entwickelt haben, sowie solche, die den Einschlusskriterien nicht entsprechen, insge-

* ABCSG = Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ARNO = Arimidex-Nolvadex; BIG = Breast International Group