

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
des Städtischen Klinikums Magdeburg
Lehrkrankenhaus der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Veränderungen des Knochenstoffwechsels unter Toremifen 60 mg bei postmenopausalen
Frauen mit einem nodalnegativen und hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Katrin Dörner
aus Magdeburg

Magdeburg 2006

1. Dokumentationsblatt und Schlüsselwörter

Dörner, Katrin:

Veränderungen des Knochenstoffwechsels unter Toremifen 60 mg bei postmenopausalen Frauen mit einem nodalnegativen und hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom.-2006. – 87 Bl.: 18 Abb., 9 Tab., 6 Anl.

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Äquivalenz von Toremifen und Tamoxifen, insbesondere hinsichtlich des Knochenstoffwechsels, zu beschreiben. In der adjuvanten Situation erhielten 26 postmenopausale Patientinnen mit einem nodalnegativen, rezeptorpositiven Mammakarzinom Toremifen 60 mg täglich über ein Jahr. Die Situation des Knochenstoffwechsels charakterisierten die, durch DXA (Dual X-ray Absorptiometry) gemessene, Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule und spezifische laborchemische Parameter. Subjektive Beschwerden wurden mittels Fragebogen erfasst. Weiterhin wurden der Einfluss auf den Lipidstoffwechsel und auf das Endometrium betrachtet. Nebenwirkungen, wie vasomotorische Symptome, okulare und vaginale Veränderungen sowie thrombembolische Ereignisse, fanden ebenfalls Eingang. Die so gewonnenen Ergebnisse wurden den Daten aus vergleichbaren Studien zu Toremifen und Tamoxifen gegenübergestellt und diskutiert. Hinsichtlich der Knochendichte war eine nicht signifikante Verringerung um 0,5 % zu verzeichnen. Übereinstimmend mit der ausgewerteten Literatur konnte geschlussfolgert werden, dass Toremifen zwar den altersassoziierten Knochendichteverlust verhindert, aber weniger osteoprotektiv wirkt als Tamoxifen. Die Ausscheidung von Pyridinium-Crosslinks im Urin als Parameter für den Knochen- und Knorpelabbau war signifikant mit 43,9 % verringert. Eindeutig sinkende NTx-Spiegel, als Hinweis für gesteigerte Knochenaufbauprozesse, könnten Indikatoren für die langfristige Antiöstrogenanwendung sein. Die Serum-Lipide unterlagen signifikanten Änderungen, aus denen sich eine Risikoreduktion für die koronare Herzkrankheit um 36 % ableiten ließ. Die Zunahme der Endometriumdicke von ca. 2,5 mm bei 34,6 % der Frauen war signifikant. Toremifen und Tamoxifen führten zu vergleichbaren Endometriumveränderungen. Übereinstimmend mit der ausgewerteten Literatur konnte geschlussfolgert werden, dass die Therapie mit Toremifen dem altersassoziierten Knochendichteverlust in der Lendenwirbelsäule entgegenwirkt. Somit ist eine vollständige endokrine Therapie mit Toremifen möglich.

Schlüsselwörter

Mammakarzinom, SERMs, Toremifen, Tamoxifen, Knochendichte, Frakturrisiko

2. Inhaltsverzeichnis

1. Dokumentationsblatt und Schlüsselwörter	2
2. Inhaltsverzeichnis	4
3. Abkürzungsverzeichnis	6
4. Einführung	7
4.1. Aufgabenstellung	7
4.2. Mammakarzinom	8
4.2.1. Epidemiologie und Ätiologie	8
4.2.2. Risikoadaptierte systemische Therapie	10
4.2.3. Endokrine Therapie	14
5. Patienten und Methodik	23
5.1. Ein- und Ausschlusskriterien	23
5.2. Methodik	24
5.2.1. Marker des Knochenstoffwechsels	25
5.2.2. Osteodensitometrie	26
5.2.3. Muskuloskeletale Nebenwirkungen	27
5.2.4. Lipidstoffwechsel	28
5.2.5. Weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen	28
5.3. Biomathematische Methodik	29
6. Ergebnisse	30
6.1. Mammakarzinom-Kollektiv mit Toremifen 60 mg/d	30
6.1.1. Einfluss auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel	32
6.1.2. Beurteilung muskuloskeletaler Nebenwirkungen	35
6.1.3. Einfluss auf den Lipidstoffwechsel	37
6.1.4. Einfluss auf das Endometrium	40
6.1.5. Weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen	41
6.2. Therapieabbrüche	42
7. Diskussion	43
7.1. Vergleich von Toremifen und Tamoxifen	43
7.1.1. Einfluss auf die Knochendichte (BMD)	43
7.1.2. Biochemische Knochenstoffwechselmarker	45
7.1.3. Subjektive knochenspezifische Symptome	47
7.1.4. Wirkung im Lipidstoffwechsel und das Risiko für eine koronare Herzerkrankung	47
7.1.5. Veränderungen am Endometrium	51
7.1.6. Weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen	54
7.2. Tumoraromatasehemmer	57
7.2.1. Responseraten	57
7.2.2. Osteoporose- und Frakturraten	58
7.2.3. Allgemeine therapieassoziierte Nebenwirkungen	59
7.2.4. Kognitive Veränderungen	59
8. Zusammenfassung	60

9. Literaturverzeichnis	63
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	73
11. Danksagung	74
12. Erklärung	75
13. Lebenslauf	76
14. Anlagen	78
Übersicht zum Mammakarzinom-Kollektiv	78
Statistische Auswertung der Differenzen PRAE – POST	79
Klimax-Score	81
Patienteninformation und Einverständniserklärung	82
Patientenerfassungsbogen	84
Ethikvotum	87

3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ATAC	Anastrozol Tamoxifen Alone or in Combination
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)in g/cm ²
BAP	Bone Alkaline Phosphatase, knochenspezifische Phosphatase
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
d. h.	das heißt
DXA	Dual X-ray Absorptiometry (Zwei-Energie Röntgenabsorptiometrie)
ER	Östrogen-Rezeptor
IES 031	International Exemestan Study 031
FDA	Food and Drug Administration
ggf.	gegebenenfalls
n	Patientinnenanzahl
o. g.	oben genannte
PR	Progesteron-Rezeptor
s.	siehe
SABCS	San Antonio Breast Cancer Symposium
SERM	Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator
Tab.	Tabelle
Tam	Tamoxifen
Tor	Toremifen
z. B.	zum Beispiel

4. Einführung

4.1. Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungsergebnisse von 26 postmenopausalen Patientinnen mit einem nodalnegativen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom, die für 12 Monate mit Toremifen 60 mg pro Tag behandelt wurden, zunächst hinsichtlich des Einflusses auf den Knochenstoffwechsel dargestellt. Dabei fanden röntgenologische und laborchemische Untersuchungen sowie subjektive Einschätzungen zur Verifizierung einer Osteoporose Berücksichtigung. Ergänzend fanden Betrachtungen zum Einfluss auf den Lipidstoffwechsel und das postmenopausale Endometrium. Allgemeine Nebenwirkungen wie vaginale Veränderungen, Blutungen, vegetative Symptome, so Hitzewallungen und Schweißausbrüche, gastrointestinale, thrombembolische Ereignisse und Augenveränderungen wurden erfasst. Die so gewonnenen Ergebnisse wurden mit Daten vergleichbarer Studien zu Toremifen und Tamoxifen gegenübergestellt und interpretiert.

Der Vergleich von Toremifen und Tamoxifen sollte über folgende Aspekte Aufschluss geben:

1. Wie beeinflusst Toremifen 60 mg im Vergleich zu Tamoxifen 20 mg die Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule?
2. Wie verändern sich spezifische Parameter des Knochenstoffwechsels unter Einnahme von Toremifen 60 mg im Vergleich zu Tamoxifen 20 mg?
3. Wie lässt sich Toremifen 60 mg hinsichtlich der Veränderungen im Lipidstoffwechsel und für das Risiko einer myokardialen Folgeerkrankung im Vergleich zu Tamoxifen einschätzen?
4. Wie beeinflusst Toremifen 60 mg aufgrund seiner chemischen Strukturähnlichkeit zu Tamoxifen das postmenopausale Endometrium?
5. Lässt sich Toremifen nach Tamoxifenunverträglichkeit einsetzen?

4.2. Mammakarzinom

4.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Das Mammakarzinom ist mit über einer Million Neuerkrankungen jährlich das häufigste Karzinom der Frau weltweit und stellt eine der häufigsten Todesursachen im Alter von 35 bis 54 Jahren dar (23, 87). Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation starben allein 1997 weltweit 6,2 Millionen Menschen an einer Krebserkrankung überhaupt (121).

Bezüglich der Inzidenz und somit auch der Mortalität bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Kontinenten. Vor allem in den altersstandardisierten Raten (ASR) ist der große Unterschied zwischen den so genannten „more developed countries“ und den „less developed countries“ zu erkennen (23). In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau an einem Mammakarzinom. Die Zunahme der Neuerkrankungen bei Brustkrebs auf über 51 000 ist einer der Gründe für die insgesamt angestiegene Zahl der Krebsfälle in der Bevölkerung und zeigt damit, wie in anderen Ländern der Europäischen Union, in den letzten 20 Jahren einen steigenden Trend (s. Tab. 1). Damit steht das Mammakarzinom an erster Stelle in der Rangfolge der Krebsinzidenz bei Frauen vor dem Darm-, Bronchial-, Uterus-, Magen- und Ovarialkarzinom. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt heute etwa 76 %. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren; knapp 4 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter bei Krebs insgesamt (2, 6).

Während die Erkrankungshäufigkeit ansteigt, hat sich die Letalität aufgrund einer verbesserten Früherkennung und besserer Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten nicht verändert.

Tabelle 1: Absolute und altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms im internationalen Vergleich für das Jahr 2000 laut WHO (23)

	Inzidenz (absolut)	Inzidenz (ASR)	Mortalität (absolut ^{a,b})	Inzidenz (ASR ^{a,b})
Welt	1 050 346	35,66	372 969	12,51
„more developed countries“	579 285	63,22	189 203	18,61
„less developed countries“	471 063	23,07	183 768	9,12
Westeuropa	115 308	78,22	40 443	23,47
Deutschland	51 710	73,65	19 149	23,74

^a ASR „Age Standardised Rate“

^b Weltstandard

Diese standardisierten Raten beziehen sich auf 100 000 Personen einer in Bezug auf die Besetzung der einzelnen Altersklassen fiktiven Bevölkerung (z.B. standardisierte Weltbevölkerung für den genannten Weltstandard, Europabevölkerung für den Europastandard, Bevölkerungsaufbau von 1987 für den BRD-Standard).

Es wird heute davon ausgegangen, dass durch das komplexe Zusammenspiel von hormonellen, genetischen und sozialen Faktoren das erhöhte Risiko für Brustkrebs bestimmt wird.

Diskutiert werden die familiäre Belastung mit einem Mammakarzinom in der mütterlichen Linie, gutartige Brusttumore in der Anamnese, Adipositas, reproduktive Faktoren wie frühe Menarche und/oder späte Menopause, höheres Alter bei Geburt des ersten Kindes, Nulliparität; Hormonersatztherapie oder orale Kontrazeptiva, ionisierende Strahlung sowie höherer Sozialstatus. In verschiedenen Studien wurden darüber hinaus Zusammenhänge mit den Ernährungsgewohnheiten, insbesondere hyperkalorischer Ernährung sowie dem Alkoholkonsum festgestellt.

4.2.2. Risikoadaptierte systemische Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist durch leitlinienorientierte und individualisierte Entscheidungen gekennzeichnet, die sich in operativen, systemischen, aktinischen und endokrinen Vorgehensweisen widerspiegeln. Zunehmend werden Methoden der evidenzbasierten Medizin genutzt. Um die Therapie des Brustkrebses interdisziplinär, qualitätsgesichert und sektorübergreifend zu gestalten, hat die Deutsche Krebsgesellschaft die Stufe-3-Leitlinie (S 3-Leitlinie) zum Mammakarzinom geschaffen. Diese wurde in Abstimmung mit relevanten nationalen Partnern und unter Berücksichtigung internationaler Vorgaben gestaltet. Nach entsprechender Diagnostik und histologischer Sicherung des Karzinoms verfolgt die operative Primärtherapie das Ziel der Brusterhaltung (komplette Tumorexzision in sano) mit Axilladissektion und Strahlentherapie. Nach modifizierter radikaler Mastektomie kommen Methoden zur primärer oder sekundärer Rekonstruktion zum Einsatz. Die Bestimmung der Lymphknotensituation erfolgt durch Axilladissektion bzw. minimal-invasiv durch Sentinel-Lymphknoten-Biopsie. Die Indikationsstellung zur Hormon- und Chemo- bzw. Antikörpertherapie in der adjuvanten Therapie erfolgt nach den Prognosefaktoren mit gesicherter Relevanz: Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, histologischer Typ, vaskuläre Invasion, Steroidhormonrezeptoren, Fernmetastasen, Alter < 35 Jahre. Die Bestimmung des HER-2/neu-Status ermöglicht den Einsatz einer entsprechenden Antikörpertherapie. Im Januar 2005 hat die 9. St. Gallen-Konsensus-Konferenz zur primären Therapie des Mammakarzinoms die Risikoklassifikation gegenüber 2003 neu definiert. Um das Gesamt- und Rezidivrisiko besser abschätzen zu können wurde die Einteilung in ein niedriges, mittleres und hohes Risiko eingeführt (s. Tab. 2). In Abhängigkeit von den Risikofaktoren behauptet sich im Rahmen der Chemotherapie das Standardregime anthrazyklinhaltiger Zwei- und Dreifachkombinationen (EC, AC, FEC; FAC)¹ von 6 Zyklen in dreiwöchigen Abständen. In der Hochrisikogruppe bei Hormonrezeptornegativität wurden Taxane als aussichtsreiche chemotherapeutische Option empfohlen. Die Effizienz von Taxanen in der klinischen Anwendung konnte durch zahlreiche Studien untermauert werden (13, 39). Im fortgeschrittenen Stadium des Mammakarzinoms kommt die Zytostatikatherapie sowohl als neoadjuvante als auch als second- oder third-line-Therapie zum Einsatz.

Der Erfolg einer Hormonbehandlung hängt vom Steroidhormonrezeptorstatus ab. Das Panel von St. Gallen 2005 stellte die endokrine Ansprechbarkeit des Mammakarzinoms noch stärker in den Vordergrund und ergänzte die Einteilung „hormonsensibel“ und „hormonunempfind-

¹ E: Epirubicin, C: Cyclophosphamid, A: Adriamycin, F: Fluoruracil

lich“ um die Kategorie „fraglich hormonsensibel“ (s. Tab. 5, 6, 7). In dieser Kategorie wird der Chemotherapie eine verstärkte Bedeutung zukommen (52, 60). Antiöstrogene können unter neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Aspekten eingesetzt werden. Als Therapie der Wahl für hormonrezeptorpositive, postmenopausale Patientinnen wurde Tamoxifen 20 mg/Tag über 5 Jahre bestätigt. Diese Empfehlung gilt auch für prämenopausale Patientinnen nach ovarieller Suppression mit GnRH-Analoga. Seit 2004 sind Aromatasehemmer der 3. Generation in der adjuvanten Situation zugelassen. Voraussetzungen für ihren Einsatz sind Unverträglichkeit von Tamoxifen, ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse, Endometriumhyperplasie oder fortschreitende Erkrankung unter Tamoxifen. Studien zeigten, dass die Umstellung auf Aromatasehemmer nach 2 bis 3 Jahren („Kurzzeit-Switching“) bzw. nach 5 Jahren („Langzeit-Switching“) Tamoxifen-Behandlung einen günstigen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben hat (15, 33). Eine Übersicht über Risikogruppen und Therapieempfehlungen nach Konsensus der St. Gallen-Konferenz 2005 zeigen die Tabellen 2 bis 7.²

Tabelle 2: Kriterien für Patientinnen mit niedrigem Risiko nach Konsensusdiskussion in St. Gallen 2005 (52, 60)

Niedriges Risiko

N - und	≥ 35 Jahre ER+ und/oder PR+ Tumor < 2cm Grading1 keine vaskuläre Invasion (L0/ V0) HER-2/neu negativ
---------	--

Tabelle 3: Kriterien für Patientinnen mit mittlerem Risiko (52, 60)

Mittleres Risiko – unabhängig vom Rezeptorstatus

N – und L0/V0	und mindestens eines der folgenden Kriterien: Tumor > 2cm Grading 2-3 HER-2/neu positiv
---------------------	---

² N-: nodalnativ, N+: nodalpositiv, ER/ PR: Östrogen/ Progesteronrezeptor, L/V: Lymphbahn-/ Gefäßinvasion

Mittleres Risiko – unabhängig vom Rezeptorstatus

N 1-3 und	Keine vaskuläre Invasion (V0) und Keine Lymphangiosis (L0) und HER-2/neu negativ
------------------	--

Tabelle 4: Kriterien für Patientinnen mit hohem Risiko (52, 60)

Hohes Risiko – unabhängig vom Rezeptorstatus

N_≥4	N+ und L1 oder V1 oder HER-2/neu: positiv
-----------------------	---

Tabelle 5: Empfehlungen für adjuvante Therapie in der Kategorie: niedriges Risiko³

Adjuvante Therapie bei Patientinnen mit niedrigem Risiko	
Endokrin ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
Tam oder keine Therapie	Tam oder AH oder Tam + AH sequenziell oder keine Therapie
Endokrin fraglich ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
Tam oder keine Therapie	Tam oder keine Therapie oder AH oder Tam +AH sequenziell

³ Tam: Tamoxifen, AH: Aromatasehemmer

Tabelle 6: Empfehlungen für adjuvante Therapie in der Kategorie: mittleres Risiko⁴

Adjuvante Therapie bei Patientinnen mit mittlerem Risiko	
Endokrin ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
Tam ± OS oder CT gefolgt von Tam (± OS) oder AH bei Tam-Kontraindikation oder ausschließlich OS	Tam oder AH oder Tam + AH sequenziell oder CT + Tam sequenziell oder CT + AH sequenziell oder CT + Tam + AH sequenziell (Switch)
Endokrin fraglich ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
CT + Tam sequenziell (± OS) oder ausschließlich CT oder bei Tam-Kontraindikation: CT + AH sequenziell + OS oder ausschließlich OS	CT + Tam oder CT + AH sequenziell oder CT + Tam + AH sequenziell (Switch)
Endokrin nicht ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
CT	CT

Tabelle 7: Empfehlungen für adjuvante Therapie in der Kategorie: hohes Risiko⁵

Adjuvante Therapie bei Patientinnen mit hohem Risiko	
Endokrin ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
CT + Tam (± OS) oder CT + AH bei Tam-Kontraindikation + OS	CT + Tam sequenziell (evtl. Letrozol nach 5 Jahren Tam) oder CT + AH sequenziell oder CT + Tam + AH sequenziell (Switch)
Endokrin nicht ansprechbar	
prämenopausal	postmenopausal
CT (AC,FAC,FEC, ± Taxane)	CT (AC,FAC,FEC, ± Taxane)

⁴ OS: Ovarielle Suppression, CT: Chemotherapie

⁵ AC: Adriamycin/ Cyclophosphamid, FAC: Fluoruracil/ Adriamycin/ Cyclophosphamid, FEC: Fluoruracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid

4.2.3. Endokrine Therapie

Grundsätzlich lassen sich ablative und additive Hormontherapien unterscheiden. Die hormonablative Therapie ist auf die Ausschaltung der östrogenproduzierenden Ovarien bei prämenopausalen und der Nebennieren bei postmenopausalen Frauen ausgerichtet. Das Prinzip der additiven Therapie besteht in der Blockierung der Östrogen-Östrogenrezeptor-Bindung. Dabei bleibt die Östrogenproduktion bestehen; ihre Wirkung in der Zielzelle wird indessen unterbunden (8, 114).

Die Geschichte der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms begann vor mehr als 100 Jahren durch die Entdeckung des schottischen Chirurgen Beatson, dass die beidseitige Oophorektomie eine Regression des fortgeschrittenen Brustkrebs der prämenopausalen Frau auslösen kann (4). Nach Entdeckung der Röntgenstrahlen 1896 wurde diese Technik zunehmend bei Patientinnen mit Mammakarzinom mit dem Ziel der Kastration eingesetzt (19). Später wurde durch die Adrenalektomie (18) und Hypophysektomie (69; 94) gezeigt, dass bei Frauen in der künstlichen Postmenopause eine Tumoregression erreicht werden konnte. Klijn und Mitarbeiter beschrieben 1982 die Struktur der humanen Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH-Analoga). Über die Blockade der Releasing Hormone kommt es zur Hemmung der ovariellen Östrogensynthese und damit zur Senkung der Östrogenkonzentration im Blut auf postmenopausale Werte (53). Die medikamentöse Ovarialsuppression ist heute fester Bestandteil in der Therapie der prämenopausalen, hormonrezeptorpositiven Patientin.

Im Jahre 1933 fanden Cook und Mitarbeiter heraus, dass der Steroidzellkern selbst nicht obligatorisch für die Östrogenaktivität ist. Fünf Jahre später berichteten Dodds et al. von der Synthese eines hochpotenten nichtsteroidalen Östrogens, Diethylstilbestrol. Einige seiner Isomere und chemischen Derivate verhielten sich nicht wie Östrogenagonisten, sondern zeigten in einigen Tierversuchen antagonistische Wirkungen (14, 22). Ethamoxytriphethol (MER-25) war das erste nichtsteroidale Substrat, das bei systemischer Gabe die Östrogenansprechbarkeit blockierte (1, 61). Da MER-25 erhebliche zentrale Nebenwirkungen aufwies, wurden die laufenden Studien abgebrochen (62) und weitere Triphenylethylen-Derivate synthetisiert, unter anderem Clomiphen (MRL-41). Basierend auf der Beobachtung, dass Triphenylethylen antitumoröse Wirkungen bei einigen Patientinnen mit Mammakarzinom besaß (40), wurden strukturähnliche Substanzen auf ihre antitumoröse Wirkung untersucht. Hier erwies sich Tamoxifen effektiver als andere endokrine Therapieformen und zeigte zunächst keine ernsthaften Nebenwirkungen.

4.2.3.1. Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Im Jahr 1973 wurde mit Tamoxifen der erste nichtsteroidale, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) in Großbritannien für die Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Heute gibt es verschiedene neue Derivate, denen allen die Blockade des Östrogenrezeptors zugrunde liegt (8, 59, 114). Die Unterteilung der Selektiven-Östrogen-Rezeptor-Modulatoren erfolgt in zwei Klassen; nichtsteroidale und steroidale Antiöstrogene:

Nichtsteroidale SERMs, wie Toremifen, Droloxifen und Pyrrolidini-4-iodotamoxifen, sind der chemischen Struktur des Tamoxifens ähnlich.

Zur Zeit werden drei primäre SERMs klinisch angewendet: Tamoxifen, Toremifen (Triphenylethylen) und Raloxifen (Benzothiophen) (s. Abb. 2). Die neueren Antiöstrogene wie Toremifen oder Droloxifen (45) zeigen gleiche therapeutische Effekte wie Tamoxifen (9). Ihre östrogene Restwirkung ist allerdings geringer, so dass die Risiken wie Thromboseneigung, eine fokale, noduläre Hyperplasie der Leber und die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms geringer sein könnten.

Tamoxifen und Toremifen haben in der Therapie des Mammakarzinoms günstige Wirkungen auf Knochen und Serumlipide. Beide Substanzen haben einen stimulierenden Effekt auf den Uterus. Raloxifen wird zur Therapie und Prävention der Osteoporose eingesetzt, da es günstige Wirkungen auf Knochen aufweist. Es hat keinen uterotropen Effekt und zeigt positive Wirkungen auf die Verteilung der Serumlipide. Bei allen Substanzen können thrombembolische Ereignisse und Zeichen des klimakterischen Syndroms auftreten. Weitere SERMs wie Idoxifen, Droloxifen, Ospemifen, Lasofoxifen, Arzoxifen und MDL 103,323 werden zur Zeit noch der klinischen Testung unterzogen (84).

Steroidale Antiöstrogene, wie ICI 164,384, ICI 182,380 und ICI 182,780 (Fulvestrant), sind Derivate des Östradiol (E₂), modifiziert durch eine Seitenkette in der 7-Position (65). Fulvestrant ist das erste Präparat einer Klasse der „reinen Antiöstrogene“, d.h. Östrogenrezeptor-Antagonisten ohne östrogene Partialwirkung. Durch kompetitive Bindung mit deutlich höherer Bindungsaffinität als Tamoxifen, wirkt es als selektiver Östrogen-Rezeptor-Destabilisator. Das führt zum reversiblen Abbau von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren innerhalb der Mammakarzinomzelle. Die Substanz erhielt im April 2004 die Zulassung für die Therapie des progredienten bzw. metastasierten Mammakarzinoms nach Antiöstrogenversagen durch die FDA in den USA. Inzwischen erfolgte für diese Indikation mit der Empfehlung als Second-line- Therapie nach einem Aromatasehemmer auch die Zulassung in Deutschland. Die ersten klinischen Studien zeigten weder Hitzewallungen noch vaginale Beschwerden oder uterotrope

Wirkungen. Hinsichtlich des Lipidstoffwechsels (LDL- und HDL-Veränderungen) konnten keine ungünstigen Wirkungen detektiert werden.

Angaben zu Veränderungen im Knochenstoffwechsel fehlen derzeit noch.

Als häufigste Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen, Asthenie, gastrointestinale Nebenwirkungen, wie gelegentliche Übelkeit und Diarrhoe (1-10 %) beschrieben. Eine Induktion von Lebertumoren in vivo und in vitro wurde bis jetzt nicht beobachtet (70, 85).

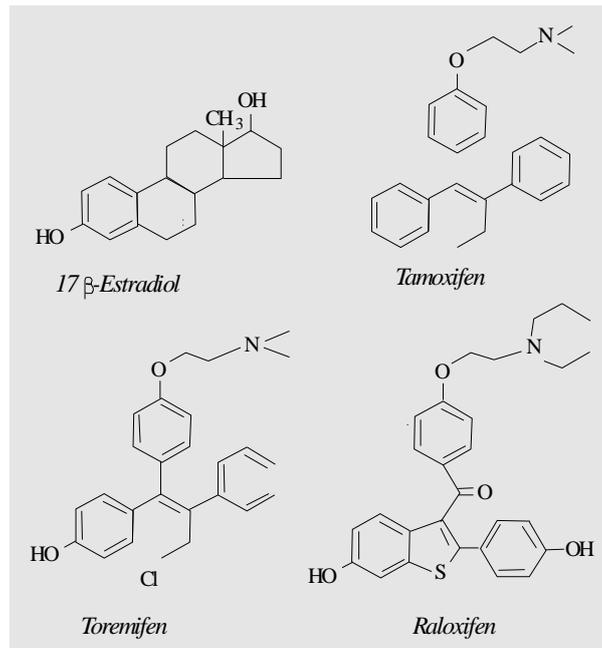


Abbildung 1: Chemische Strukturformeln von 17 β-Östradiol und den bisher von der FDA zugelassenen Selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM)

Tamoxifen

Nach Zulassung von Tamoxifen im Jahr 1973 und dessen klinischer Anwendung postulierte die International Agency for Research on Cancer 1996 (IARC) 1996, dass Tamoxifen ein für den Menschen karzinogenes Potential besitzt, während Toremifen noch nicht klassifizierbar war. Die Induktion von Endometrium- und Leberzellkarzinomen unter Tamoxifen wurde mit seiner östrogenen Restpartialwirkung begründet. Allerdings bewertete man den Nutzen der Substanz höher und hielt die Zulassung von Tamoxifen aufrecht (46). Durch die Studien der NSABP B-14, B24 und P1 konnte für Tamoxifen ausschließlich eine Risikoverdopplung für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms von 80 zusätzlichen Fällen pro 10 000 mit Tamoxifen behandelten Frauen innerhalb von 10 Jahren nachgewiesen werden (108, 123).

Toremifen

Toremifen als Triphenylethylenderivat ist ein Antiöstrogen der 2. Generation zur Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms in der Postmenopause. Es ist dem Tamoxifen strukturell sehr ähnlich, unterscheidet sich jedoch durch eine Chlorethyl-Gruppe anstelle der Ethylgruppe bei Tamoxifen (s. Abb. 1). Damit wirkt es dem stimulierenden Effekt des endogenen Östrogens auf die Tumorzellen des Mammakarzinoms durch spezifische und kompetitive Hemmung der Bindung von Östrogen an seine Rezeptoren entgegen. Östrogen (E) bindet nach passiver Diffusion in das Zytoplasma an freie Östrogenrezeptoren (ER). Durch diese Bindung entstehen aktive Hormon-Rezeptor-(E/ER)-Komplexe, die sich im Nucleus an spezifische Stellen der DNS setzen. Diese Interaktion beeinflusst die DNS-abhängige RNS-Synthese und damit die Produktion von Zellproteinen, die wiederum zum Tumorzellwachstum führen. Die zytostatische Wirkung von Toremifen beruht auf der Bindung an freie Östrogenrezeptoren im Zytoplasma. Die von Toremifen und dem Östrogenrezeptor gebildeten Rezeptor-Komplexe werden als inaktiv oder partiell aktiv im Hinblick auf die Expression östrogenempfindlicher Gene in Organen und Gewebe angesehen (s. Abb.2).

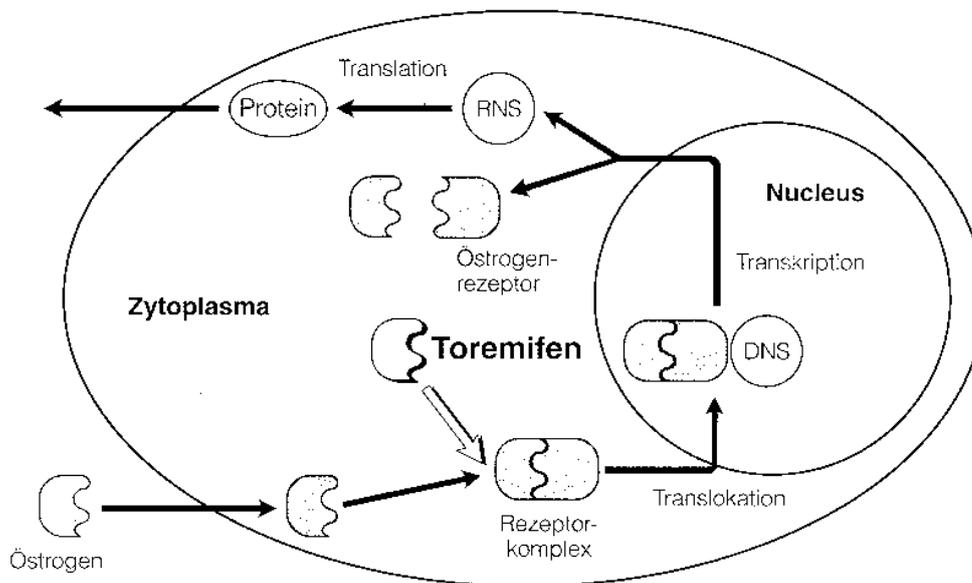


Abbildung 2: Wirkungsmechanismus von Toremifen (21)

Das Chloratom, in dem sich Toremifen von Tamoxifen unterscheidet bleibt im Metabolismus erhalten, so dass beide unterschiedliche Metaboliten bilden. Der Metabolit im Menschen 4-Hydroxytoremifen ist analog dem 4-Hydroxytamoxifen, bindet jedoch stärker als seine Ausgangsform und ist resistent gegenüber enzymatischer Aktivität (21). Die ersten Studien zu Toremifen begannen 1982. Zur klinischen Anwendung ist es in Finnland seit 1988, in Japan

seit 1994 und seit 1997 in der EU, den Vereinigten Staaten und Mexiko zur Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms der postmenopausalen Patientin zugelassen (72). Die Erstzulassung in Deutschland erfolgte am 14. Februar 1996 für die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms der postmenopausalen, hormonrezeptor-positiven Patientin. Im Rahmen klinischer Studien zur First-Line-Behandlung des Mammakarzinoms sprachen bis zu 54 % der Patientinnen auf Toremifen 60 mg an (35, 81, 115). Bis zu 30 % der Frauen zeigten bei Versagen der Primärtherapie eine vollständige oder partielle Remission unter Toremifen in der Second-Line-Behandlung mit einer Dosierung von 200 bis 240 mg pro Tag (82, 105). In späteren Studien (in 2000) von Holli et al. wurden weniger Rezidive unter Toremifen (23 %) als unter Tamoxifen (26 %) beobachtet. Diese Differenz war jedoch nicht signifikant, so dass sich erneut die Ähnlichkeit im Wirkungsspektrum beider Substanzen bestätigte (43). Pyrhönen et al. bewerteten (in 1999) in einer Metaanalyse die Studien⁶ (n=1421), die Tamoxifen 20-40 mg mit Toremifen 40-60 mg täglich verglichen. Insgesamt war bei 725 Frauen, die Toremifen und 696 Frauen, die Tamoxifen erhielten, eine Response-rate von 24 % vs. 25,3 % (CI= 95%) zu verzeichnen. Das mediane Überlebensintervall dauerte unter Toremifen 31,0 und unter Tamoxifen 33,1 Monate an (100).

Klinische Studien ergaben dem Tamoxifen vergleichbare Wirkungen. Präklinisch zeigte Toremifen jedoch keine Bildung von DNA-Addukten und keine lebertumorinduzierende Wirkung. Neben den antiöstrogenen therapeutischen Eigenschaften war ein intrinsischer östrogen-er Effekt bei den meisten Substanzen, so auch bei Toremifen, zu verzeichnen.

Toremifen wird in verschiedenen Ländern Europas zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms noch klinisch geprüft. Durch die fehlende Hepatokanzerogenität und durch fehlende DNA-Adduktbildung in der Leber kann Toremifen eine noch bessere Langzeitverträglichkeit aufweisen. Die Substanz wurde als sehr gut verträglich eingeschätzt. Mehr als die Hälfte der behandelten Patientinnen zeigten keine unerwünschten Nebenwirkungen (41). Über 90 % der angezeigten unerwünschten Ereignisse waren von geringfügiger oder mäßiger Intensität. Unter Tamoxifen wurden 20 % mehr Behandlungsabbrüche als unter Toremifen-Medikation (14 %) registriert. Im allgemeinen wurden beide Substanzen gut toleriert (29, 37, 99).

⁶ Hauptstudien: Nordamerikanische Studie (37), Nordische Studie (99), Osteuropäische Studie (29), Supportivstudien: Deutsche Studie (51), Japanische Studie (90)

Trotzdem Toremifen eine vorteilhaftere Alternative zu Tamoxifen in der adjuvanten Therapie sein kann, ist es bisher nicht für die adjuvante Situation durch die Food Drug Administration (FDA) zugelassen (25, 42, 43). Bis 1997 gab es noch keine Untersuchungen für östrogenassoziierte Wirkungen auf Serumlipoproteine und Knochen bzw. auch keine verfügbaren Daten für die adjuvante Situation (102). Bis 2000 konnte unter Toremifen-Einnahme keine Gentoxizität im Tierexperiment oder beim Menschen nachgewiesen werden. Allerdings erfolgte die Einschränkung durch fehlende Erfahrungen in der Langzeitanwendung (46).

Dosisäquivalenz von Toremifen und Tamoxifen

Toremifen 60 mg täglich und Tamoxifen 20 mg täglich waren in Studien dosisäquivalent in ihrer Wirkung bei der Behandlung der postmenopausalen Frau mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (97). Valavaara et al. (in 1988) und Pyrhönen et al. (in 1990) beschrieben ebenfalls in Phase II-Studien bei postmenopausalen Patientinnen die äquipotente Wirkung von Toremifen 40 mg und 60 mg. Pyrhönen et al. postulierten 1999 in einer Metaanalyse, dass Toremifen 60 mg und Tamoxifen 20 mg äquieffektiv und gut verträglich in der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen sind. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war abhängig von den individuellen Patienteneigenschaften (hohe Östrogenrezeptor-Konzentration, langes krankheitsfreies Intervall, viszerale Metastasen, uneingeschränkter Leistungsstatus oder no-change Stadium) und der initialen Ansprechrate auf die Therapie. Hayes et al. verglichen 1995 in einer weltweit angelegten Phase III-Studie die Wirkung von Tamoxifen 20 mg und Toremifen 60 bzw. 200 mg. Die Responserate ergab 44 % unter Tamoxifen 20 mg im Vergleich zu 50 % bzw. 48 % unter Toremifen 60 mg (37). Diese Ergebnisse bestätigten Gershanovich et al. 1997 in einer zweiten Phase III-Studie, in der Tamoxifen 40 mg verglichen mit Toremifen in der Dosierung von 60 und 240 mg ähnliche Wirkungsmuster zeigte. Unerwünschtes Auftreten von vasomotorischen Erkrankungen und Thrombembolien waren in der Prävalenz ähnlich den Tamoxifen assoziierten Ereignissen beobachtet worden (29).

4.2.3.2. Aromatasehemmer

Die Aromatase, ein Cytochrom P₄₅₀-Enzym, katalysiert die Östrogenbiosynthese durch Umwandlung von Androgenen in Östradiol. Bei prämenopausalen Frauen ist die Hauptquelle der Aromatase das Ovar. Bei postmenopausalen Frauen bewirken die Aromataseinhibitoren durch Hemmung des Enzyms, eine Senkung der Östrogenproduktion in der Leber, der Muskulatur, im peripheren Fettgewebe sowie in Mammakarzinomzellen bzw. dem östrogenreichen Milieu der Tumorumgebung (106). Aufgrund unterschiedlicher Hemmungsmechanismen werden nichtsteroidale Substanzen wie Aminoglutethimid, Anastrozol, Letrozol, Vorozol und Fadrozol, von den steroiden Substanzen wie Exemestan, Formestan und Atamestan unterschieden. Beide Klassen reduzieren den zirkulierenden Östrogenspiegel auf 1 - 10 % (48). Die Aromatasehemmer der ersten Generation wie Aminoglutethimid verfügten über keine ausreichende Spezifität und gingen mit erheblicher Toxizität einher. Diese Nachteile entfielen durch die Entwicklung selektiver Aromatasehemmer.

Bei postmenopausalen Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven, metastasierten Mammakarzinom haben sich Aromatasehemmer dem Tamoxifen als überlegen erwiesen. Nach St. Gallen im Januar 2005 und dem San Antonio Breast Cancer Symposium im Juni 2004 werden die Aromatasehemmer der 3. Generation adjuvant für die endokrine Therapie des Mammakarzinoms empfohlen (52). Im Rahmen von Studien wurde der sequenzielle Einsatz von Tamoxifen und Aromatasehemmern untersucht. Bisher wurden Exemestan, Anastrozol und Letrozol im Rahmen unterschiedlicher adjuvanter Strategien zur endokrinen Therapie des primären Mammakarzinoms evaluiert. Derzeit werden drei große internationale Studien mit insgesamt 16 000 Patientinnen durchgeführt (3, 15, 16; 33, 86):

- Anastrozol in der ATAC-Studie (Anastrozol Tamoxifen Alone or in Combination; n=6241, median follow up 68 Monate) im Vergleich mit der 5-jährigen Tamoxifentherapie (3, 16)
- Exemestan in der IES 031-Studie (International Exemestan Study; n=4742, median follow up 37 Monate) sequenziell nach 2-3-jähriger Vorbehandlung mit Tamoxifen (frühe Sequenztherapie) im Vergleich mit einer 5-jährigen Tamoxifen-Behandlung (15)
- Letrozol in der MA.17-Studie (n=5187, median follow up 30 Monate) sequenziell, nach Abschluss der 5-jährigen Tamoxifen-Standardbehandlung (späte Sequenztherapie), im Vergleich zu Placebo (33)

Der wissenschaftliche Ansatz, die sequenzielle Strategie klinisch zu prüfen, resultierte aus dem Wissen, dass sich einerseits früh eine Resistenz gegen Tamoxifen mit der Folge eines Therapieversagens entwickeln kann (50), andererseits Tamoxifen sich günstig auf Knochen- und Lipidstoffwechsel auswirkt, während Aromatasehemmer infolge des Östrogenentzugs potenziell zum Verlust an Knochendichte führen.

Die im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums (SABCS) 2004 präsentierten Updates der IES –, MA.17 - und ATAC-Studie zeigten bis zum Zeitpunkt der Auswertung im Letrozol-Arm um 5,0 % weniger Rezidiv- und Todesfälle als im Tamoxifen-Arm. Das entsprach einer relativen Risikoreduktion um 39 % (33). Exemestan verbesserte die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens signifikant um 4,7 %. Das entsprach einer relativen Risikoreduktion um 32 % gegenüber Tamoxifen (15). Dagegen ergab die Subgruppenanalyse der ATAC-Studie, dass nodalpositive Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren von Anastrozol keinen signifikanten Vorteil im rezidivfreien Überleben (1,7 %) im Vergleich zum Tamoxifen erwarten können (3).

Als ein wichtiges Resultat wurde der Rückgang der Endometriumkarzinome bezeichnet.

In der IES-031 zeigten die Patientinnen unter Exemestan eine erhöhte Knochenabbaurate, die jedoch nicht zu einer signifikant erhöhten Osteoporose- und Frakturrate führte. Das heißt, dass die Behandlung mit Exemestan weniger knochentoxisch war (15).

Unter Letrozol war die Osteoporoserate ebenfalls statistisch signifikant erhöht, führte jedoch bis jetzt zu keiner erhöhten Frakturrate (33).

Laut den aktuellen Daten aus der ATAC-Studie wurde unter Anastrozol ein signifikanter Anstieg von muskuloskeletalen Funktionsstörungen (Arthralgie, Myalgie) und Frakturen gegenüber Tamoxifen beobachtet. Der aktuellen Analyse zufolge ist die Frakturrate nach 68 Monaten auf 11 % vs. 7,7 % gestiegen. Dies bedeutet, dass wahrscheinlich jede 9. Patientin im Verlauf der 5jährigen Anastrozolbehandlung eine Fraktur erleiden wird, jedoch nur jede 13. mit Tamoxifen behandelte Frau. (SABCS 2004 abstr. 1).

Die Einnahme eines Aromatasehemmers war seltener mit Hitzewallungen und vaginalem Ausfluss assoziiert als die von Tamoxifen. Auch thrombembolische Ereignisse, zerebrale Ischämien und Endometriumkarzinome wurden signifikant seltener beobachtet. In Tabelle 8 sind die Möglichkeiten der endokrinen Therapien zusammengefasst.

Tabelle 8: Überblick über verfügbare Medikamente in der hormonellen Therapie des Mammakarzinoms (80).

<u>Östrogene</u>	<u>Additiv</u> Ethinylestradiol Diethylstilbestrol	<u>Ablativ Operativ</u> Oophorektomie Adrenalektomie	<u>Medikamentös</u> LHRH-Agonisten Goserelin
<u>Androgene</u>	Fluoxymestron Methyltestosteron	Hypophysektomie	Leuporelin
<u>SERMs</u>	Tamoxifen Toremifen Droloxifen Idoxifen Raloxifen EM 800		<u>Aromataseinhibitoren</u> Aminogluthetamid Formestan Fadrozol Anastrozol Letrozol Exemestan Vorozol
<u>Reine Anti- östrogene</u>	Fulvestrant		
<u>Gestagene</u>	Megestrolacetat Medroxyprogesteronacetat		

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine kurative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Da die Therapie langfristig erfolgt, müssen die Nebenwirkungen im Verhältnis zur Lebensqualität bei der Auswahl berücksichtigt werden. Eine zentrale Herausforderung ist deshalb die Suche nach erfolgreichen neuen Konzepten zur Behandlung des Mammakarzinoms, die eine gute antitumorale Wirkung mit größtmöglicher Verträglichkeit für die Patientin verbinden. Da nach den Konsensusempfehlungen von St. Gallen 2005 und dem ASCO 2004 Tamoxifen weiterhin als endokrine Standardtherapie empfohlen wird, kann Toremifen als Antiöstrogen der „2. Generation“ durchaus eine Alternative in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bieten.

5. Patienten und Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden zunächst 29 postmenopausale Patientinnen prospektiv erfasst. Sie wurden wegen eines hormonrezeptorpositiven, nodalnegativen Mammakarzinoms im Zeitraum vom 1. Juli 1997 bis 30. September 1999 in der Abteilung für Gynäkologie der Klinik St. Marienstift in Magdeburg behandelt. Die Anwendung von Toremifen 60 mg/d erfolgte in der adjuvanten Situation im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie. Die Beobachtungsdauer je Patientin erstreckte sich über zwölf Monate. Drei Patientinnen mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, so dass die Auswertung bei 26 postmenopausalen Patientinnen vorgenommen wurde.

5.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

1. Vorliegen eines histologisch gesicherten und operativ behandelten Mammakarzinoms
2. negativer axillärer Lymphknotenstatus
3. positiver Hormonrezeptorstatus, d. h. Östrogen-Rezeptor > 6 fmol/mg Protein und Progesteron-Rezeptor > 6 fmol/mg Protein
4. Postmenopausalstatus der Patientin, d. h. Menopause mindestens 1 Jahr zurückliegend
5. fakultativ Endometriumhyperplasie unter Tamoxifen
6. fakultativ Tamoxifenunverträglichkeit

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

1. ossäre Metastasen
2. anamnestisch bekannte und behandelte Osteoporose
3. aktuelle Schilddrüsenerkrankungen
4. aktuelle Nierenerkrankungen
5. bekannte Kalziumresorptionsstörungen
6. bekannter Hyperparathyreoidismus
7. Einnahme von Kortikosteroiden
8. Alkoholabusus, Nikotinabusus
9. Tumorprogression oder Auftreten eines Zweitkarzinoms im Verlauf

5.2. Methodik

Die klinische Anwendung von Toremifen 60 mg pro Tag erfolgte bei zunächst 29 postmenopausalen Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, nodalnegativen Mammakarzinom in der adjuvanten Situation. Vor Beginn der Medikation wurden die Patientinnen im ausführlichen Gespräch über Varianten der endokrinen Therapie, Vor- und Nachteile sowie Studiencharakter von Toremifen im nodalnegativen Status informiert. Anschließend gaben die Patientinnen ihre schriftliche Einwilligungserklärung auf einem Patienteninformations-Bogen. Die Patientinnen wurden von niedergelassenen Gynäkologen aus der Stadt Magdeburg und umgebender Landkreise zu den erbetenen Untersuchungen überwiesen.

Unmittelbar im Anschluss an die Operation, nach Abschluss der Chemo- bzw. Strahlentherapie wurde mit der morgendlichen Einnahme von 60 mg Toremifen begonnen. Zur Gabe von Toremifen in der adjuvanten Situation bestanden seitens der lokalen Ethikkommission keine Bedenken. Studienbegleitend bestand eine Probandenversicherung bei der Frankfurter Allianz IHA 90/440/7800515/302 (s. Anhang).

Alle klinischen Untersuchungen und Beurteilungen durch Fragebögen während der Studie wurden durchgängig vom selben Arzt eingeleitet bzw. durchgeführt. So sollten subjektive Schwankungen vermieden und eine hohe Akzeptanz des Medikamentes erreicht werden.

Die Bestimmung von Blut- und Urinparametern übernahm ein Referenzlabor; die Knochendichtebestimmung wurde von einem korrespondierenden Internisten und Rheumatologen vorgenommen.

Zu den Einschlussuntersuchungen gehörten die Erhebung des gynäkologischen⁷ und klinischen Status unter Berücksichtigung osteoporotischer Erscheinungsformen, wie verstärkte Brustkyphose oder Lendenwirbellordose, Rumpfverkürzung, schräge Hautfalten. Ferner wurden Körpergröße und Körpergewicht gemessen. Die Diskrepanz der Körpergröße im Beobachtungszeitraum sollte unter 0,3 cm liegen, da eine Differenz von 0,6 cm auf eine mögliche Fraktur schließen lässt (124). Eine Röntgenaufnahme von Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen erfolgte zur Erkennung bereits stattgefundener Wirbelkörperveränderungen.

⁷ Palpation, vaginale Sonographie, Mammographie, Mammasonographie

Da ab 30 % Knochenmasseverlust ein röntgenologischer Befund erst auffällig wird, wurde eine kontrollierende Aufnahme nur bei entsprechender Symptomatik notwendig. Zum Ausschluss ossärer bzw. hepatogener Metastasen wurden eine Skelettszintigraphie und Oberbauchsonographie veranlasst. Die gezielte Erfassung klimakterischer Symptome orientierte sich an einem Erfassungsbogen nach Metka (79).

Laborchemisch wurden endokrine Störungen durch Basisbestimmungen von Östradiol, Follikel-stimulierendem-Hormon (FSH), Thyreoidea-stimulierendem-Hormon (TSH) und Parathormon (PTH) ausgeschlossen.

5.2.1 Marker des Knochenstoffwechsels

Die Situation des Knochenstoffwechsels charakterisierten zu Beginn der Beobachtung und nach 12 Monaten die folgenden bestimmten Parameter :

Serum: Calcium, Phosphat, Kreatinin

Urin: Calcium

Spezifische Parameter des Knochenaufbaus

- Alkalische Phosphatase (AP)
- knochenspezifisches Isoenzym der Alkalischen Phosphatase (Knochen-Iso-AP, BAP)
- Osteocalcin (OC)

Parameter für gesteigerten Knochen- und Knorpelabbau

im Urin

- Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Pyridinium-Crosslinks)
- Aminoterminal Crosslink-Telopeptide (NTx; endständige Peptide des Typ I Kollagens, quervernetzt = x)

Effizienz der Knochenstoffwechselmarker

Das knochenspezifische Isoenzym der Alkalischen Phosphatase ermöglicht eine leichtere Erfassung des gesteigerten Knochenanbaus, was meistens gleichbedeutend für gesteigerten Knochenumbau ist.

Knorpel- und Knochenkollagen enthalten Quervernetzungen, Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Pyridinium-Crosslinks), die die einzelnen Kollagenfasern miteinander verbinden. Im

Knorpel ist nur Pyridinolin enthalten, im Knochen sind Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Verhältnis 4:1 enthalten. Beide Substanzen werden im Urin ausgeschieden und sind Marker für den Kollagenabbau. Die Messmethode bestand in der Ionenpaar Reversed-Phase High Performance Liquid Chromatography (RP-HPLC) nach Extraktion, Hydrolyse und automatisierter Vorreinigung des Urins (Heidelberger Methode, Referenzverfahren) im Spontanurin. Die Urinprobe wurde vormittags gewonnen und lichtgeschützt am gleichen Tag versandt.

Aminoterminal Crosslink-Telopeptide sind endständige Peptide des Typ I Kollagens (Ntx⁸). In den letzten Jahren wurden neben den Pyridinolin im Urin neue Knochenmarker beschrieben, die unter Therapie mit Bisphosphonaten zum Teil noch stärker absinken als die Pyridinoline. Die endständigen Peptide des Typ I Kollagens werden auch als N- und C-terminale Telopeptide bezeichnet (NTx, CTx, CL). Dabei enthalten NTx und CTx in ihrer Struktur eine Quervernetzung. Beim sog. Crosslaps (CL) handelt es sich hingegen um ein lineares Peptid ohne Pyridinolinreste. Bei über 90 % der Patienten steigt bei erhöhter Knochenresorption der peptid-gebundene, aber weniger der freie Anteil der Pyridinoline. Daher werden diese Fälle durch Messen der N- und C-terminalen Telopeptide des Typ-I-Kollagens meistens gut erkannt. Da bei gesteigertem Knochenabbau der Peptid-gebundene Anteil im allgemeinen stärker steigt als der freie Anteil, ist damit auch der durchschnittliche Anstieg von NTx, CTx oder CL betonter als von Total-Pyridinolin und Total-Desoxypyridinolin. Ebenso ist das Absinken von NTx, CTx oder CL unter einer entsprechenden Therapie (z.B. Präparaten mit Östrogenpartialwirkung) im Durchschnitt betonter als das Absinken von Total-Pyridinolin und Total-Desoxypyridinolin. Dabei korreliert CL sehr hoch mit NTx.

NTx, CTx oder CL alleine sind keine perfekten Marker, da ihre Werte bei etwa 10 % der Patienten mit erhöhtem Knochenabbau normal sind (7, 107). Sie bildeten in der vorliegenden Arbeit eine Ergänzung zur Bestimmung der Pyridinium-Crosslinks.

Die Messung erfolgte mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in einer 10 ml Spontanurin-Probe.

5.2.2. Osteodensitometrie

Mit Hilfe der Messung der Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density - BMD) konnte die Gesamtheit abgelaufener osteoblastischer und osteoklastischer Vorgänge reflektiert werden. Jede Patientin wurde zu Beginn der Therapie und nach einem Jahr der Dual-X-ray-Absorptiometry (DXA) im Bereich des 1. bis 4. Lendenwirbelkörpers (LWK) unterzogen. Apparativ kam ausschließlich das Hologic QDR-1000TMRöntgen-Knochendensitometer zur

Anwendung. Die Reproduzierbarkeit für dieses osteodensitometrische Verfahren beträgt 2 %, so dass für die Therapieüberwachung das Intervall von einem Jahr gewählt wurde, um eine hinreichende statistische Sicherheit zu bekommen (56). Von den Verfahren zur Knochendichtebestimmung gehört die DXA zu denen mit geringerer Strahlenbelastung. In diesem Verfahren wird die quantitative digitale Radiografie angewendet, um den Knochenmineralgehalt (BMC) in Gramm und die Knochenmineraldichte in g/cm^2 des Bereiches schnell und genau zu messen. Die dabei auftretenden Röntgenstrahlen sind von sehr geringer Intensität. Die Eintrittsdosis für die Patientin beträgt 0,02 mSV-0,5 mSV, was den zehnten Teil einer Standard-Lungen-Aufnahme bedeutet. Durch Messung an den LWK 1 - 4 können östrogensensitive Knochendichteveränderungen im trabekulären Knochengewebe am ehesten gesehen werden (12, 113).

Der T-Score gibt die Abweichung des Messwertes von der mittleren Peak bone mass des Referenzkollektivs in Standardabweichungen an. Als Peak bone mass wird die maximale Knochenmasse im dritten Lebensjahrzehnt angesehen. Sie wird zur Einschätzung des materialbezogenen Frakturrisikos herangezogen. Ein T-Score von $\leq 2,5$, als Grenzwert der Osteoporose, entspricht der sog. Frakturrisikoschwelle. Unterhalb davon liegen 95 % aller Patienten mit bereits eingetreten Wirbelkörperfrakturen.

5.2.3. Muskuloskeletale Nebenwirkungen

Zur Deskription muskuloskeletaler Nebenwirkungen, wie Gelenkbeschwerden, Gelenkveränderungen oder Muskelschmerzen, diente ein spezifischer Anamnesefragebogen, der in Anlehnung nach Metka modifiziert wurde (79) (s. Anhang). Erfasst wurden subjektive Angaben zu Beginn der Untersuchung, nach 6 und nach 12 Monaten in einem Klimax-Score (s. Anhang). Zudem wurden ähnliche Symptome wie für die Menopausen Rating Scale (MRS) abgefragt. Der Fragebogen ermöglichte eine einfache Beschreibung von Qualitäten (fehlt, leicht, mittel, stark) und damit die bessere Bewertung durch die Patientin selbst (38, 79). Damit ergab sich für den Untersucher die Möglichkeit, eine gepunktete Verlaufskontrolle und damit Verlaufsübersicht der Behandlung mit Toremifen zu erreichen.

Da ein T-Score von $\geq 2,5$ eine Wirbelfraktur ebenso wenig ausschließt, wie ein T-Score von $\leq 2,5$ nicht zwangsläufig mit einer Fraktur einhergehen muss, wurden durch die Erfassung muskuloskeletaler Symptome, die Messwerte der Knochenstoffwechselfparameter und der Osteodensitometrie ergänzt.

⁸ x = quervernetzte Struktur

5.2.4. Lipidstoffwechsel

Die Veränderungen im Lipidstoffwechsel sind durch Bestimmung von Gesamt-Cholesterin (Chol), High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin und Triglyzeriden (TG) sowie durch die Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase) im Serum erfasst worden. Weiterhin wurden Körpergewicht und Körperlänge, als Body-Mass-Index (BMI) ausgedrückt, berücksichtigt.

5.2.5. Weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen

Die Beobachtung des Endometrium unter Toremifen 60 mg erfolgte durch Vaginalsonographie zum Anfang und nach 12 Monaten bzw. bei Auftreten einer vaginalen Blutung.

Neben gastrointestinalen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, Gewichtsveränderung) und atrophischen Symptomen (vaginale Trockenheit oder Pruritus, Hauterscheinungen, Blutung) wurden vasomotorische (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) und kardiovaskuläre Symptome erfragt. Zur Deskription dieser therapieassoziierten Nebenwirkungen, diente der o.g. Anamnesefragebogen, der in Anlehnung nach Metka modifiziert wurde (79) (s. Anhang). Erfasst wurden subjektive Angaben zu Beginn der Untersuchung, nach 6 und nach 12 Monaten in einem Klimax-Score (siehe Anhang). Der Fragebogen ermöglichte eine einfache Beschreibung von Qualitäten (fehlt, leicht, mittel, stark) und damit die bessere Bewertung durch die Patientin selbst (38, 97). Weiterhin wurde nach thrombembolischen Ereignissen sowie spezifischen Nebenwirkungen an den Augen (Konjunktivitis, Katarakt) gefragt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Kontext zu etablierten Studienergebnissen von Tamoxifen und der gesichteten Literatur vergleichbarer Kollektive zu Toremifen bis 2004 betrachtet und interpretiert.

5.3. Biomathematische Methodik

Im Laufe der Untersuchungen konnte folgendes Datenmaterial gewonnen werden:

1. 23 Messgrößen zu Beginn und nach 12 Monaten (partiell 6 Monaten) der Behandlung
2. qualitative Messgrößen aus 14 subjektiv beschriebenen Nebenwirkungen, die für die statistische Auswertung sinnvoll spezifiziert und komprimiert wurden
3. „matched samples“ aus in der Literatur dargestellten Ergebnissen

Für die Evaluierung des Datenmaterials aus Punkt 1 und Punkt 3 wurden die statistischen Methoden t-Test und Wilcoxon-Test (Vorzeichen-Rang-Test) und aus Punkt 2 der Q-Test nach Cochran eingesetzt. Für die Beschreibung wurden die statistischen Maßzahlen Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen und Häufigkeitsanalysen verwendet.

Aufgrund der Probandenzahl erfolgten die Festlegung eines primären Endpunktes und zur ergänzenden Beschreibung nach Wertigkeit „Surrogate“, sog. sekundäre Endpunkte.

Zur statistischen Auswertung kamen Microsoft Excel und das Statistikpaket SPSS für Windows zum Einsatz. Die statistischen Analysen erfolgten mit Unterstützung des Institutes für Biometrik und Medizinische Statistik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Direktor Prof. Dr. Läuter.

6. Ergebnisse

6.1. Mammakarzinom-Kollektiv mit Toremifen 60 mg/d

Altersverteilung

Das mittlere Alter der Probandinnen betrug 62,3 Jahre bei einer Spanne von 47 bis 77 Jahren und einer Standardabweichung $\pm 9,5$ von Jahren. Die zahlenmäßig am stärksten vertretene Altersgruppe (n=8) war die der 55 bis 62 jährigen Patientinnen. Durchschnittlich befanden sie sich seit 11,3 Jahren in der Postmenopause.

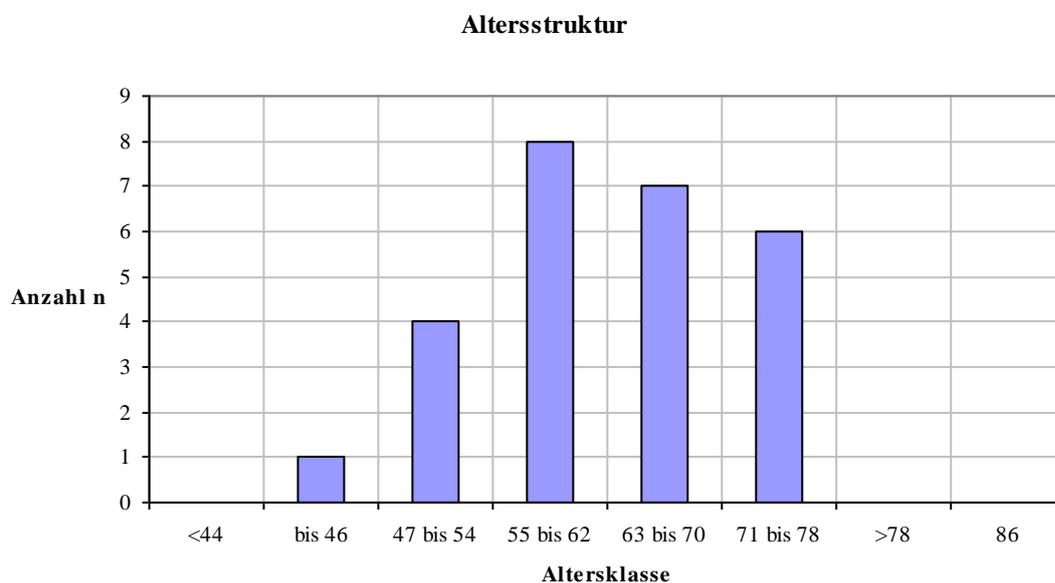


Abbildung 3: Altersstruktur des Patientinnenkollektivs

Karzinomeigenschaften im Kollektiv

Die eingeschlossenen, hormonrezeptorpositiven Patientinnen wiesen nach der derzeit gültigen pTNM-Klassifikation Stadien von pT1 bis pT3b, G 1 bis 3, N0. Im Staging fand sich kein Hinweis auf eine Metastasierung. Als zusätzliche Risikofaktoren, insbesondere bei nodalnegativem Status galten invasives Verhalten mit Einbruch in Lymph (L1)- und Gefäßbahnen (V1). Vom histologischen Typ wurde bei 21 Patientinnen ein duktales Karzinom, ein lobuläres bei drei Patientinnen und ein Mischtypkarzinom bei zwei Patientinnen gesichert (s. Abb.4)

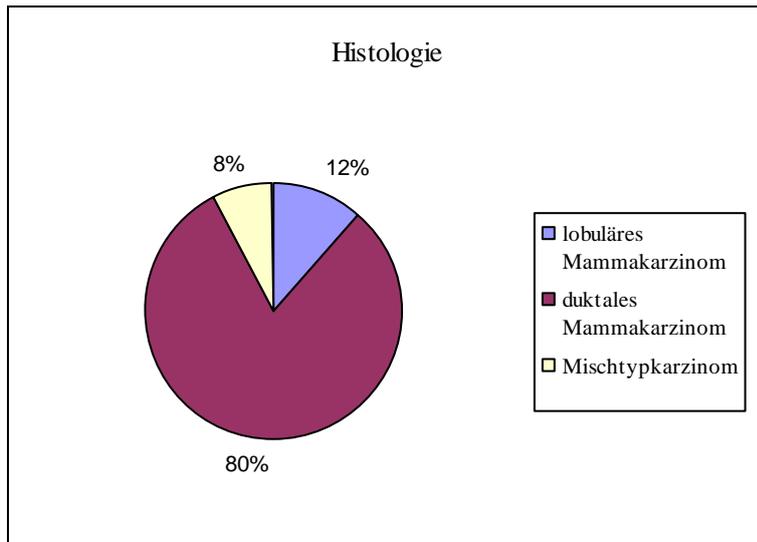


Abbildung 4: Karzinomverteilung im Kollektiv

Therapieschema

Folgende Therapien kamen in Abhängigkeit von der Klassifikation und den Risikokriterien zur Anwendung: Ablatio mammae oder die brusterhaltende Operation mit Lymphknotenentfernung der Level I bis II und/oder Bestrahlung der Restbrust bzw. Lymphabflussgebiete und/oder Polychemotherapie. Sequenziell wurde Toremifen 60 mg/Tag verordnet. Eine Mastektomie mit axillärer Lymphonodektomie war bei 14 Probandinnen indiziert. Weitere 12 Probandinnen erhielten zunächst eine brusterhaltende Operation mit anschließender Radiatio der Mamma und in Abhängigkeit vom Tumorsitz auch des retrosternalen Lymphabflussgebietes. Aus dem Kollektiv wurden acht Patientinnen mit einer adjuvanten Polychemotherapie: sechs Doppelzyklen CMF nach Bonadonna-Schema (500 mg/m² Cyclophosphamid, 40 mg/m² Methotrexat und 600 mg/m² 5-Fluorouracil) behandelt. Eine Probandin erhielt drei Doppelzyklen nach CMF- und anschließend vier Zyklen nach EC-Schema (90 mg/m² Epirubicin und 600 mg/m² Cyclophosphamid) in 3-wöchigem Intervall. Waren Zytostatika- und Strahlentherapie indiziert, erfolgten diese ausschließlich in „Sandwichtechnik“.

6.1.1. Einfluss auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel

Hinsichtlich der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule war im Beobachtungszeitraum nach 12 Monaten unter Medikation mit Toremifen eine Tendenz zur Verringerung um 0,5 % (Konfidenz-Intervall CI=95 %, $p=0,816$), die jedoch nicht signifikant war, zu verzeichnen. Daraus ergab sich die nonsignifikante Verringerung des errechneten T-Scores in LWK 1-4 um 28,8 % ($p=0,104$, CI 95 %), die das o.g. Ergebnis untermauerte (Abb. 5, 6, 7).

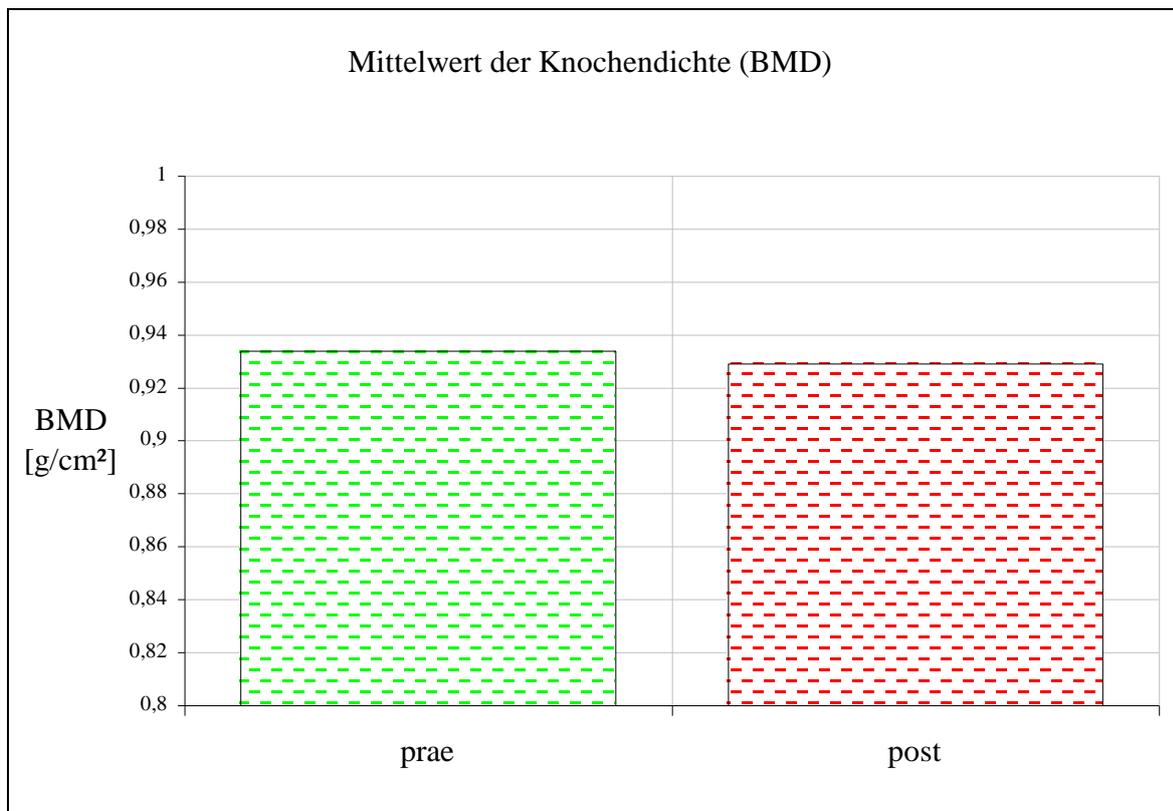


Abbildung 5: Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD in g/cm²); DXA mittels QDR 1000) in LWK 1- 4 nach 12 Monaten Toremifen 60mg

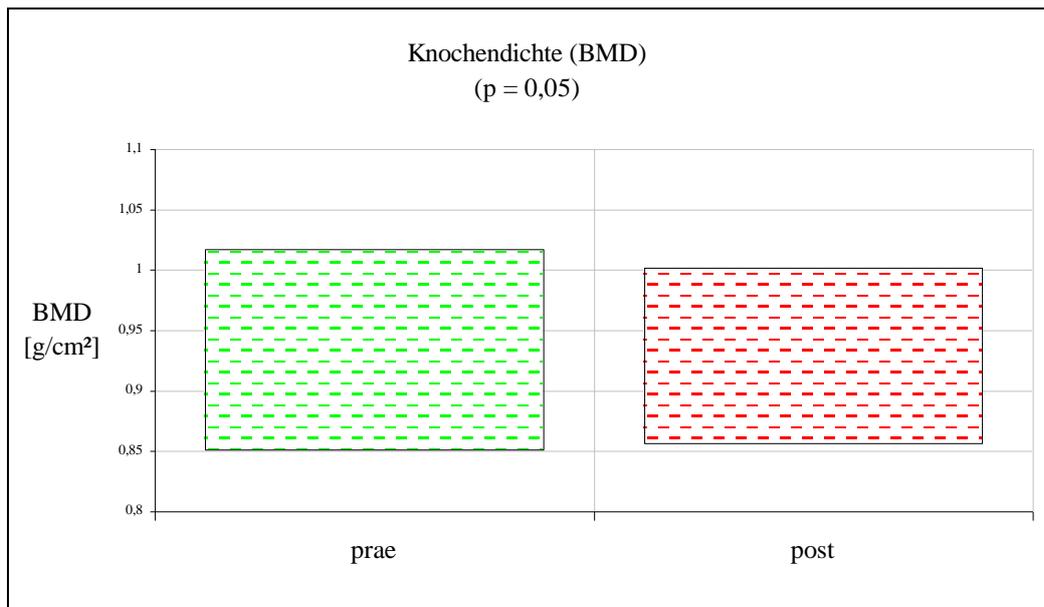


Abbildung 6: Veränderung der Knochendichte in g/cm² LWK 1– 4 nach 12 Monaten Behandlung mit Toremifen 60 mg

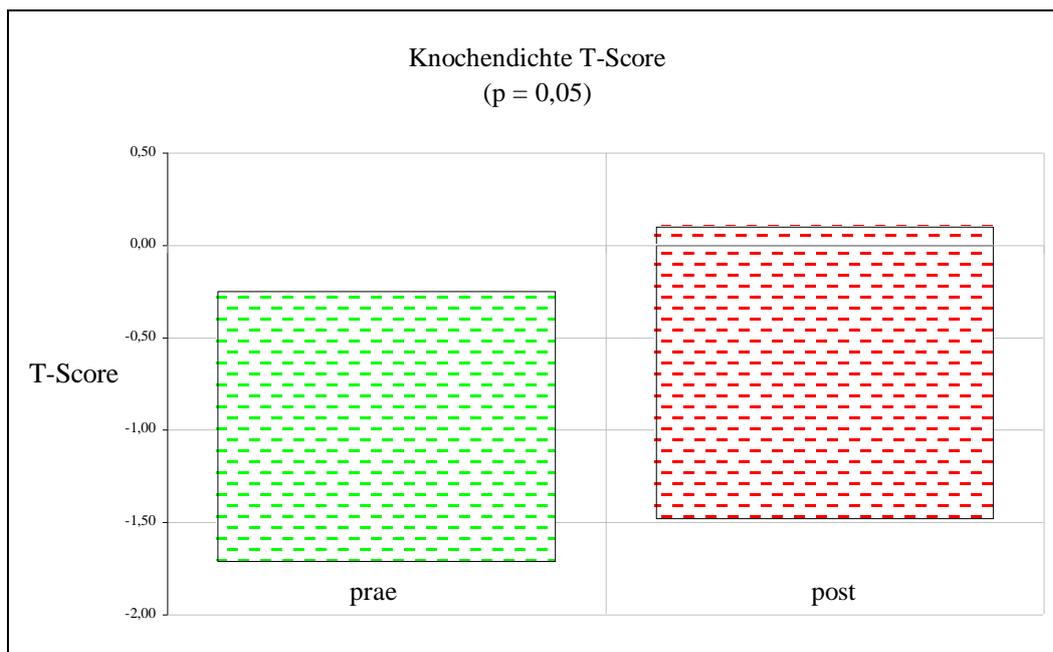


Abbildung 7: Veränderung der Knochendichte in LWK 1– 4 als T-Score ausgedrückt nach 12 Monaten Behandlung mit Toremifen 60 mg

Die Auswertung des Kollektivs hinsichtlich des Knochenstoffwechsels anhand biochemischer Parameter zeigte nach zwölf Monaten Einnahme von Toremifen einen signifikanten Anstieg der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Knochenaufbau) um 62,9% (CI 95%, P=0,005) und des Kalziumspiegels um 3,5 % (P=0,037) (s. Abb. 8, 9).

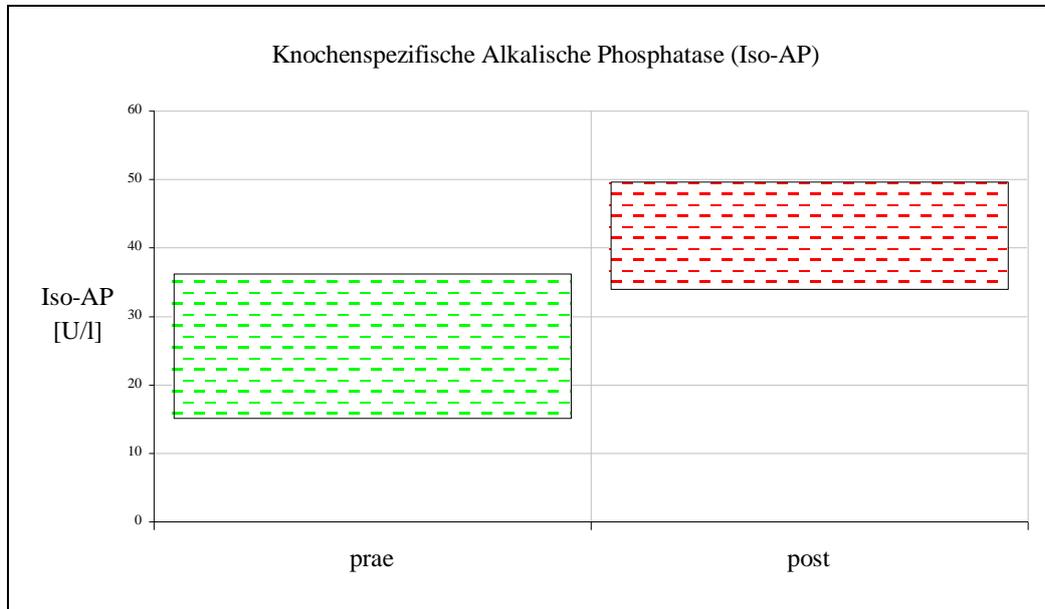


Abbildung 8: Veränderung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase nach 12 Monaten Behandlung mit Toremifen 60 mg

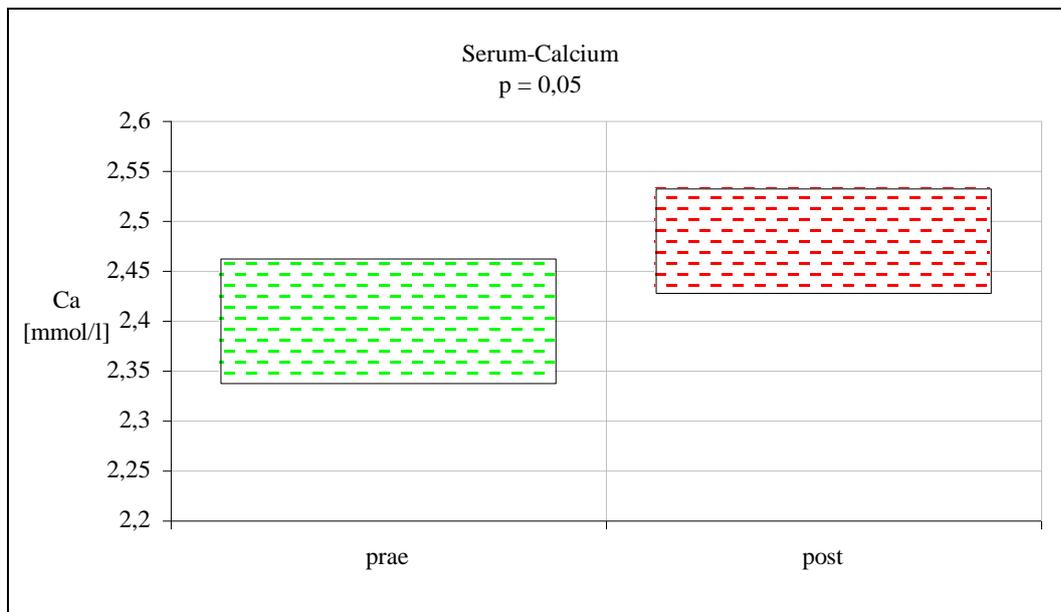


Abbildung 9: Veränderung des Serum-Calciums unter Behandlung mit Toremifen 60 mg im Zeitraum von 12 Monaten

Die Ausscheidung von Pyridinium-Crosslinks im Urin war signifikant mit 43,9 % ($P=0,00004$) verringert. Aminoterminale Crosslink-Telopeptide (NTx) wiesen keine Signifikanzen auf. Betrachtet man jedoch die quantitativen Veränderungen nach zwölf Monaten, so ist eine Abnahme der Ausscheidung von NTx im Urin um 19,2 % ($P=0,125$) zu bemerken (s. Abb. 10).

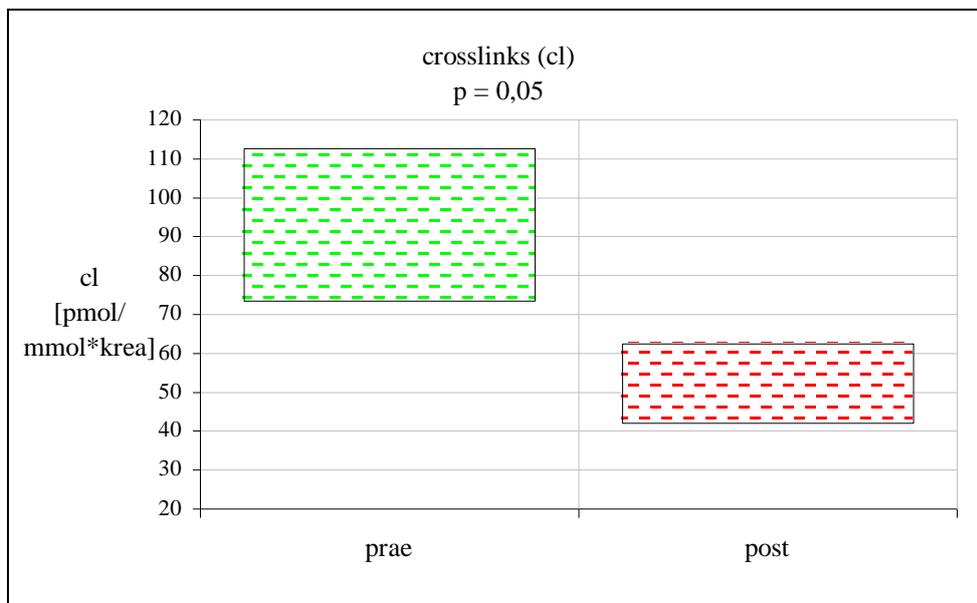


Abbildung 10: Veränderung der Ausscheidung von crosslinks im Urin unter Behandlung mit Toremifen 60 mg im Zeitraum von 12 Monaten

Die angestiegene Osteocalcin-Konzentration um durchschnittlich 45,8 % (CI 95 %) war statistisch nicht bedeutsam. Die Calcium-Ausscheidung im Urin blieb unverändert.

6.1.2. Beurteilung muskuloskeletaler Nebenwirkungen

Die Auswertung des Fragebogens nach Metka erfolgte unter Berücksichtigung von muskuloskeletalen Symptomen. Keine Patientin klagte über Beschwerden im Sinne einer Osteoporose oder erlitt eine spontane Fraktur dieses Formenkreises.

Um das subjektive Verhalten bei der Befragung zu objektivieren, wurde bewusst eine feine Skalierung der Beschwerden vorgenommen. Zu Beginn der Studie gaben 15,4 % der Frauen ($n=4$) mäßige degenerativ bedingte Rückenbeschwerden im Hals- bzw. Lendenwirbelsäulenbereich an. Nach 6 Monaten erhöhte sich die Anzahl auf 23,1 % ($n=6$). Dieser Trend wurde zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht bestätigt (19,2 %). Die statistische Auswertung nach Cochran (einseitiger und zweiseitiger Q-Test, $\alpha=0,05$) zeigte, dass unter Toremifen kei-

ne Verschlechterung oder Neuauftreten knochenspezifischer Symptome, aber auch keine Verbesserung bereits bestehender Symptome zu verzeichnen war (s. Abb. 11, 12).

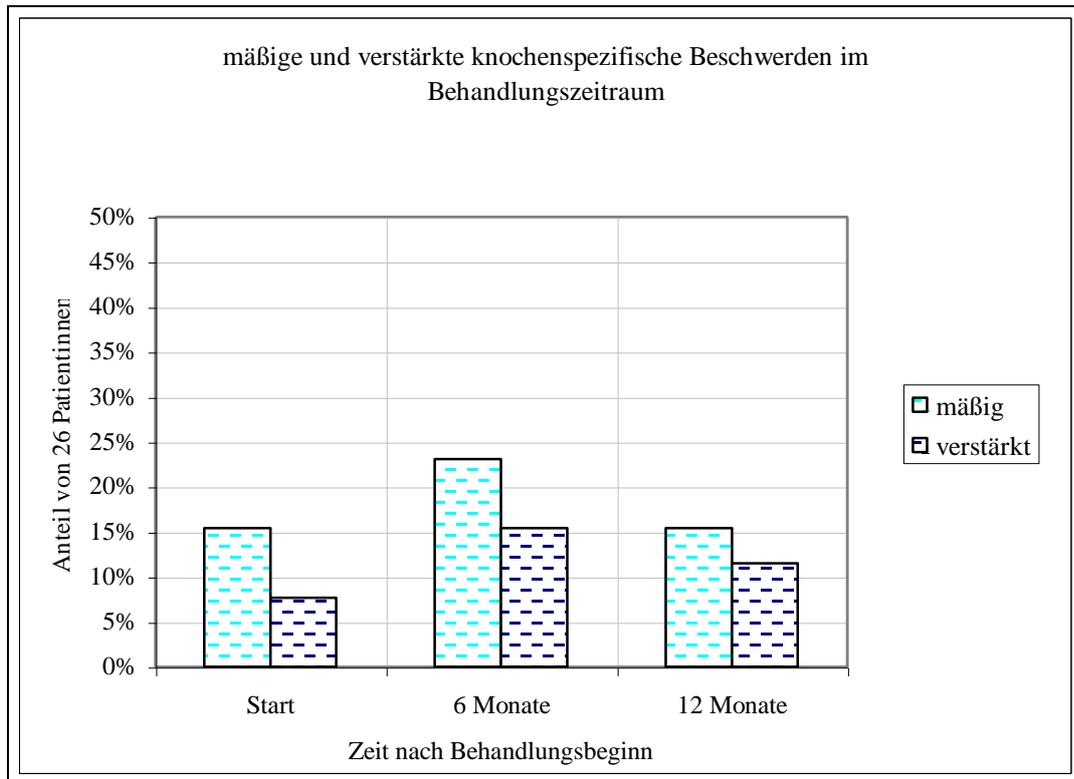


Abbildung 11: Subjektive knochenspezifische Beschwerden in 2-facher Graduierung unter Toremifen 60 mg initial, nach 6 und 12 Monaten

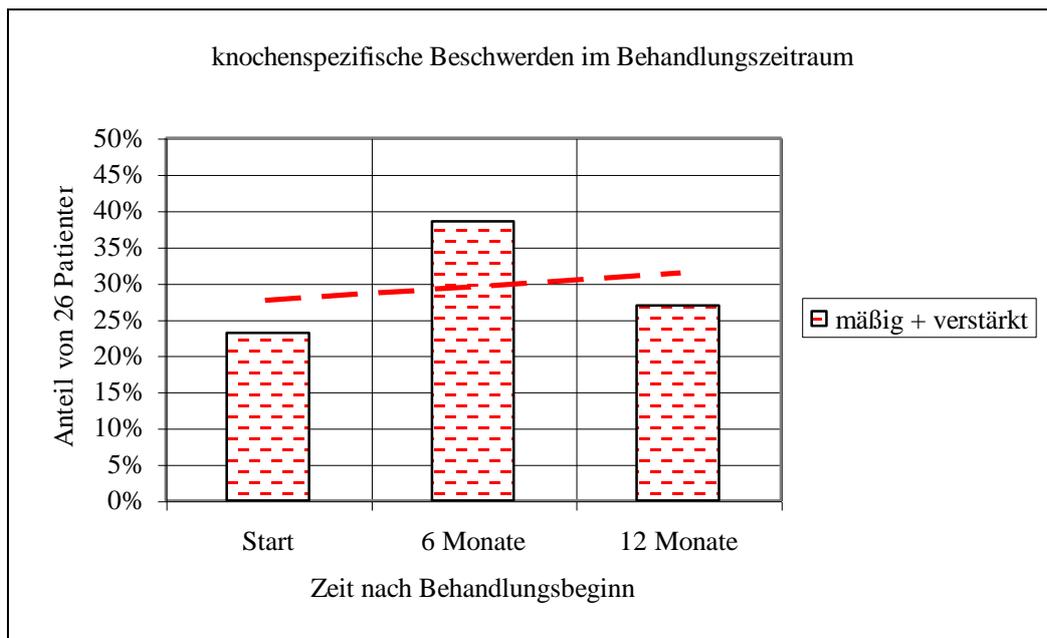


Abbildung 12: subjektiv ermittelte, knochenspezifische Beschwerden insgesamt unter Toremifen 60 mg initial, nach 6 und 12 Monaten Beobachtungszeitraum

6.1.3. Einfluss auf den Lipidstoffwechsel

Hier unterlagen die gemessenen Parameter Serum-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL) und Low-Density-Lipoprotein (LDL) signifikanten Änderungen. Cholesterin nahm um 7,3 % ab ($p=0,043$, zweiseitiger Signifikanztest, CI=95%) und LDL-Cholesterin verringerte sich um 22,4 % ($p=0,003$). Die HDL-Cholesterin-Werte stiegen um 30,2 % ($p=0,006$) nach einem Jahr unter der Medikation mit Toremifen an (Abb.13, 14, 15).

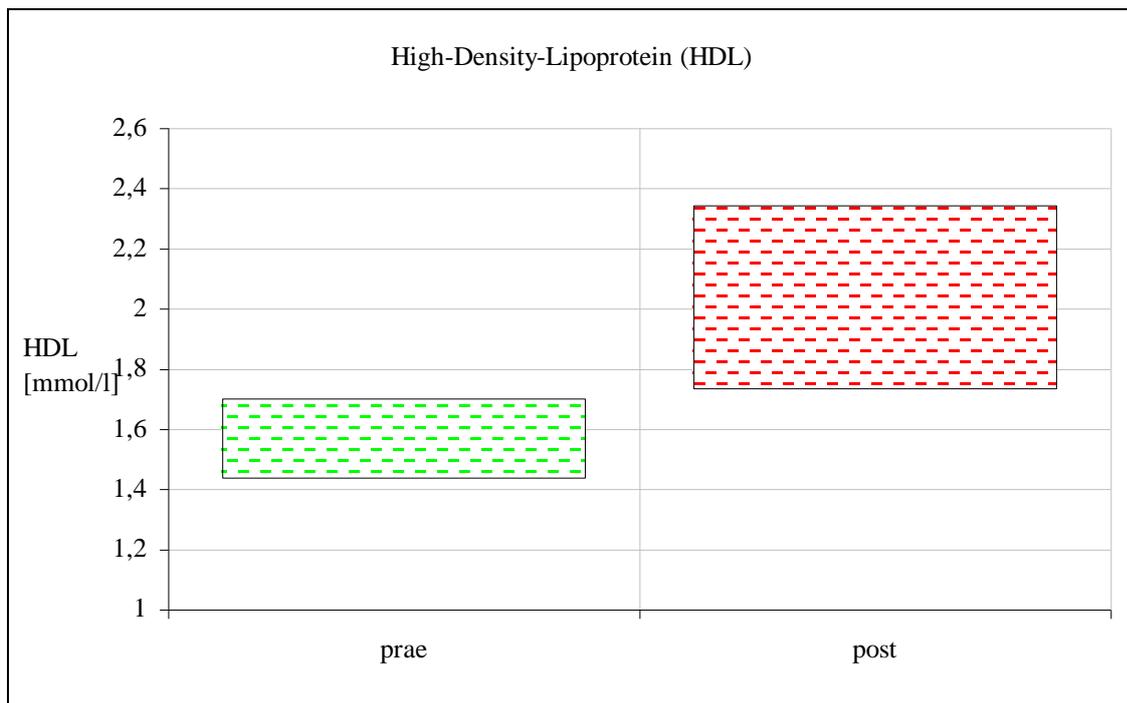


Abbildung 13: Veränderungen von HDL im Serum nach 12 Monaten Toremifen 60 mg (signifikant erhöht, $p<0,05$)

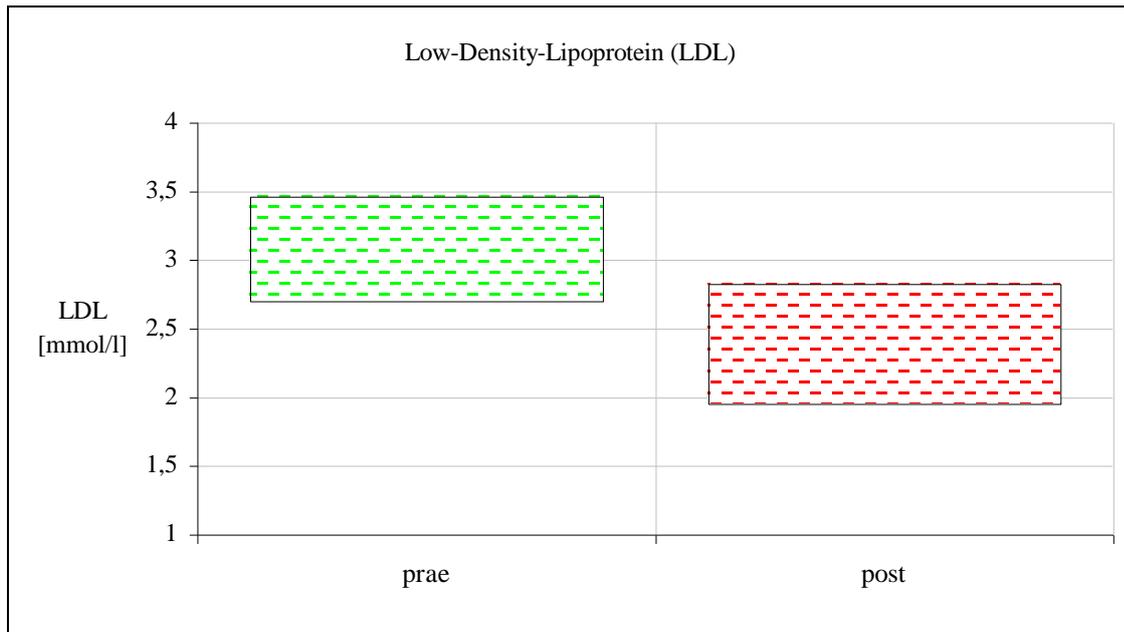


Abbildung 14: Veränderungen von LDL im Serum nach 12 Monaten Toremifen 60mg

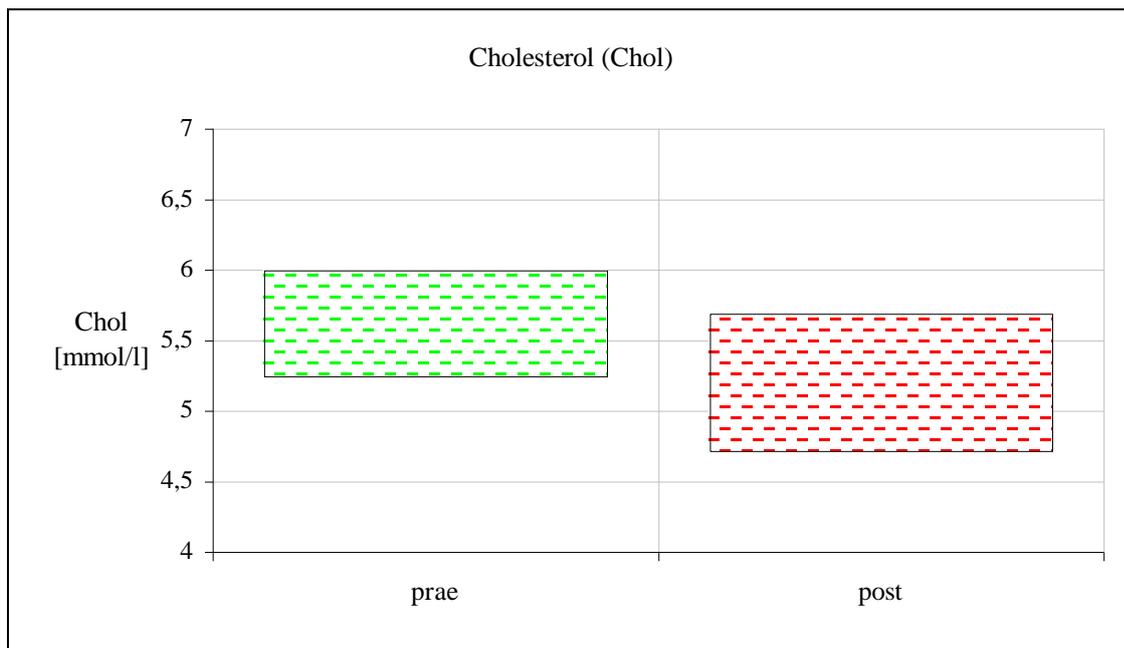


Abbildung 15: Veränderungen von Serum-Cholesterin unter Toremifen 60 mg nach 12 Monaten (signifikant verringert, $p < 0,05$)

Aus den Veränderungen der HDL (↑) und LDL (↓) innerhalb des Beobachtungszeitraums ließ sich ein signifikant erniedrigter LDL/HDL-Quotient ableiten (mean 0,834, $p=0,00004$) (siehe Abb.16).

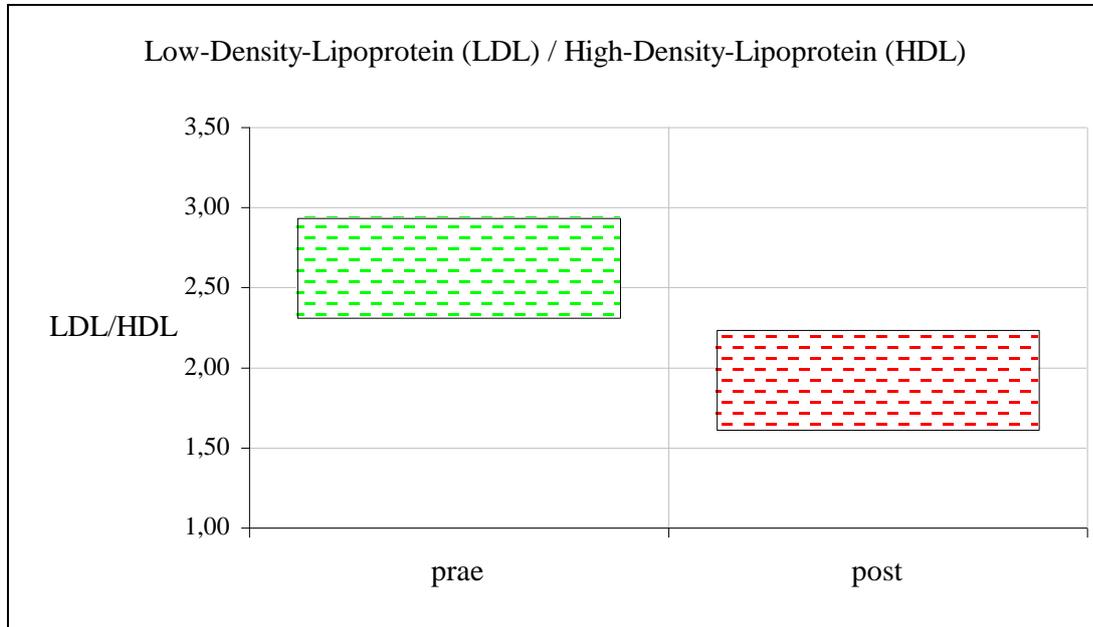


Abbildung 16: Veränderungen der LDL/ HDL - Ratio im Serum nach 12 Monaten unter Toremifen 60 mg täglich (signifikant, $p<0,05$)

Die Triglyzeride ließen mit einer dezenten Erhöhung um 9,3 % keinen signifikanten Unterschied erkennen. Das Körpergewicht nahm mit durchschnittlich 1,09 kg nicht signifikant zu, so dass der BMI (Body-Mass-Index) demzufolge ebenfalls keiner signifikanten Änderung unterlag. Veränderungen der Leberwerte wie ASAT und ALAT wurden ebenfalls nicht signifikant gesehen.

6.1.4. Einfluss auf das Endometrium

Vor Behandlungsbeginn betrug die durch transvaginalen Ultraschall gemessene, durchschnittliche Endometriumdicke $5,8 \pm 3,6$ mm, nach 12 Monaten $8,0 \pm 3,6$ mm. Damit ergab sich ein relativer Anstieg der Endometriumdicke um 43,0 %. Das entspricht einer durchschnittliche Zunahme der Schleimhautdicke im Corpus uteri von 2,49 mm bei 34,6 % der Patientinnen, die als statistisch signifikant gewertet wurde ($p=0,005$, CI 95 %) (Abb.17). In diesem Zusammenhang wurde jedoch keine vaginale Blutung beobachtet. Bei einer Patientin machte sich aufgrund einer Endometriumhyperplasie von 14 mm und inhomogener Cavumstrukturen die Abklärung durch fraktionierte Abrasio und Hysteroskopie erforderlich. Der histologische Befund ergab kleine adenozystische Schleimhautpolypen ohne Anhalt für Malignität. Im Behandlungszeitraum trat kein Endometriumkarzinom auf.

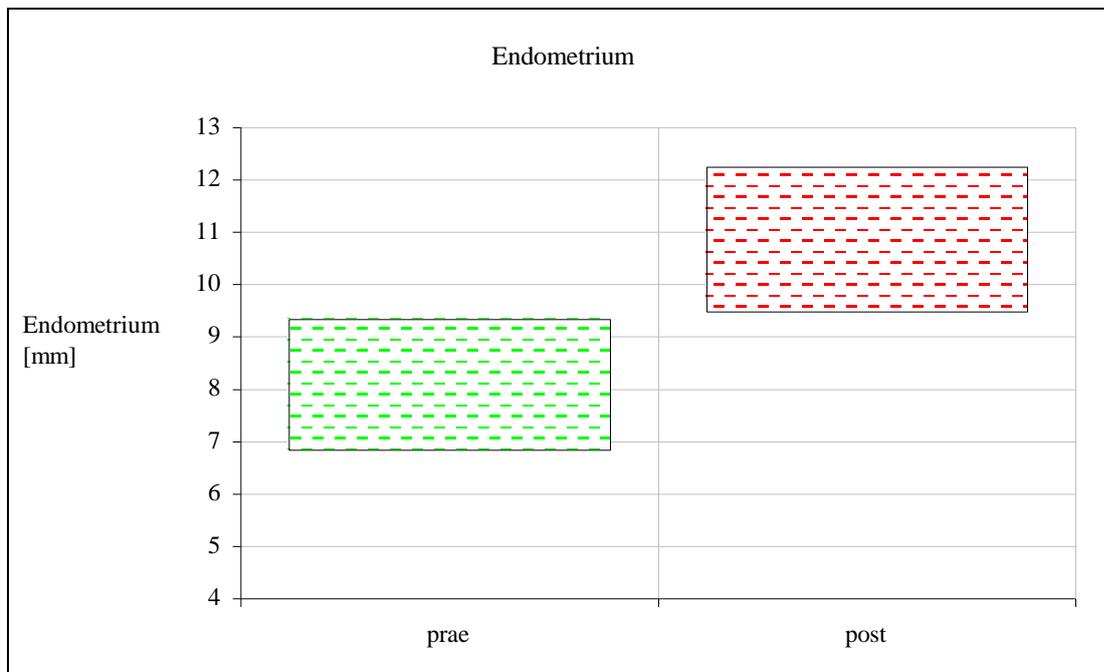


Abbildung 17: Veränderungen am Endometrium nach 12 Monaten Toremifen 60 mg

6.1.5. Weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen

Vaginale Veränderungen

Vaginale Veränderungen wie trockene Schleimhaut, Pruritus aber auch Fluor gaben vor Behandlungsbeginn 15 %, nach sechs Monaten 42,3 % und nach 12 Monaten noch 26,9 % der Patientinnen an (s. Abb.19).

Diese Erscheinungen entsprachen in der vorliegenden Arbeit signifikanten Veränderungen unter Toremifen 60 mg pro Tag innerhalb eines Jahres. Die Symptome waren unter lokaler Therapie mit Döderlein-Kapseln gut beeinflussbar.

Vasomotorische Nebenwirkungen

Nach sechs Monaten waren die häufigsten Erscheinungen mit 69,2 % Hitzewallungen und mit 53,8 % Schweißausbrüche. Hingegen gaben nach 12 Monaten noch 65,4 % der Frauen Hitzewallungen und gleichbleibend 53,8 % der Gruppe Schweißausbrüche an. Diese waren jedoch nach den sechs Therapiemonaten in der Intensität geringer (Abb. 18). Die Beobachtungen wurden im Q-Test nach Cochran als signifikant eingeschätzt.

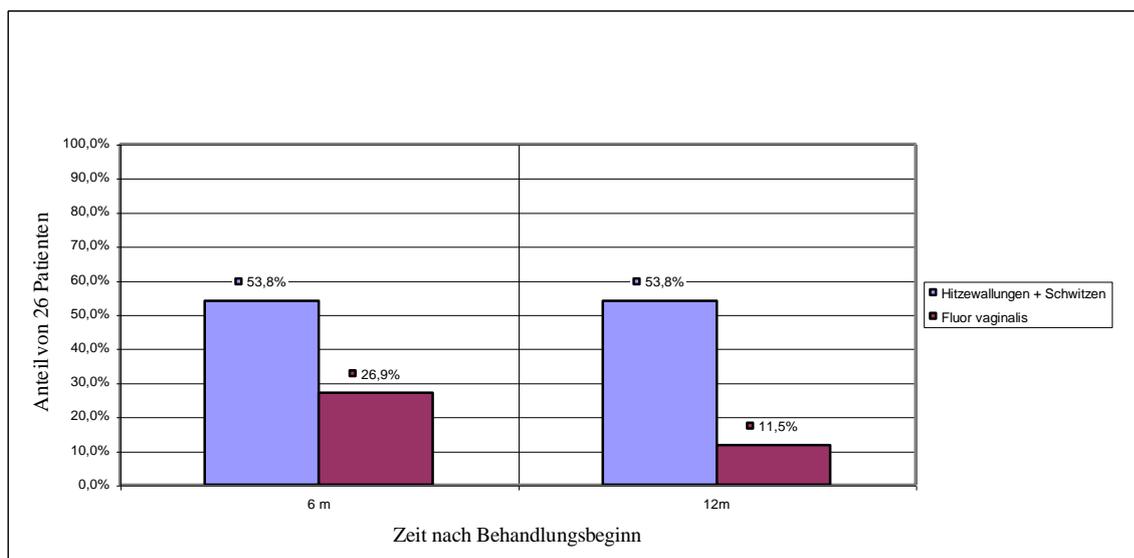


Abbildung 18: Vegetative Nebenwirkungen (Hitzewallungen und Schwitzen; vaginaler Fluor) 6 und 12 Monate nach Behandlung mit Toremifen 60 mg

Unerwünschte Ereignisse wie Übelkeit bei 3,8 % und Diarrhoe bei 7,7 % der Frauen waren als nicht signifikant einzuordnen. Nach einem halben Jahr traten bei 15,4 % der Probanden unspezifische Hautveränderungen wie leichte, schuppige Rötung auf, die sich nach einem Jahr nur noch bei 11,5 % fanden. Augenveränderungen im Sinne einer Conjunctivitis sicca

unter der Medikation beschrieb eine Patientin. Myokardiale oder thrombembolische Komplikationen traten nicht auf.

6.2. Therapieabbrüche

Von den ursprünglich 29 eingeschleusten Patientinnen mussten drei aus der Anwendungsbeobachtung ausgeschlossen werden. Bei einer Patientin wurde Toremifen aufgrund exanthemartiger Hautveränderungen an beiden Unterarmen und anamnestisch bekannter Allergieneigung durch den behandelnden Arzt in der Niederlassung abgesetzt und Tamoxifen verordnet. Eine Vorstellung oder Rücksprache mit der Prüfeinrichtung erfolgte zu diesem Zeitpunkt nicht. Die Veränderungen wurden durch die Patientin als oberflächliche Rötung ohne Pruritus beschrieben und waren unter kortisonhaltigen Salbenpräparaten abgeklungen. Zwei weitere Patientinnen stellten sich nicht mehr zu den vereinbarten Abschlussuntersuchungen vor.

7. Diskussion

In folgendem Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstriert und dann mit Studienergebnissen aus der gesichteten Literatur zu Toremifen und Tamoxifen bis 2004 diskutiert. Am Ende jeder Darstellung erfolgt die Interpretation zur Effizienz, Einsetzbarkeit und Verträglichkeit von Toremifen.

Weitere Ausführungen zu Aromatasehemmern werden auf Grund der aktuellen, publizierten Studien auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2004 angeschlossen.

7.1. Vergleich von Toremifen und Tamoxifen

7.1.1. Einfluss auf die Knochendichte (BMD)

Unter Medikation mit Toremifen war im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten eine Minderung der Knochendichte der LWS um nicht signifikante 0,5 % zu verzeichnen. Dieser Wert lag unterhalb des jährlichen Knochendichteverlustes in der Lendenwirbelsäule (LWS) von ca. 2 % bei postmenopausalen Frauen (113). Aus ethischen Gründen konnte in diese Arbeit keine Placebogruppe eingeschlossen werden.

Grundlage für den Vergleich der eigenen Daten bildeten die Ergebnisse aus Präventionsstudien zur Hormonersatztherapie und Osteoporose. Der jährliche Verlust an Knochendichte der Lendenwirbelsäule oder des Femurhalses bei postmenopausalen Frauen ohne Hormonersatztherapie beträgt ca. 2-2,5 % (12, 113). Kristensen et al. zeigten, dass Frauen mit Mammakarzinom ohne Antiöstrogentherapie eine um 0,7 % erniedrigte BMD nach einem Jahr aufweisen (57). Dagegen wurde in anderen Studien nachgewiesen, dass bei Patientinnen ohne vorausgegangenen Hormonersatz (HRT) unter Antiöstrogentherapie weder in der Lendenwirbelsäule noch im Femurhals Knochendichteminderungen auftraten (33, 57, 68; 96, 117). In ihrer Wirkung gelten 60 mg Toremifen und 20 mg Tamoxifen pro Tag als dosisäquivalent bei der Behandlung der postmenopausalen Frau mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. Am Knochen entfalten sie jedoch dosisabhängige Effekte (97, 100).

Über den Effekt von Toremifen auf die BMD können drei verfügbare Studien der Arbeitsgruppen von Saarto, Marttunen und Tiitinen aufgeführt werden. In den Berichten von Saarto et al. schützten Toremifen und Tamoxifen in ähnlicher Weise vor dem jährlichen Knochenabbau (102, 103, 110). In einer anderen Studie von Marttunen et al. mit einer geringeren Dosis von Toremifen 40 mg war Tamoxifen dem Toremifen überlegen (74).

Die Arbeitsgruppe Saarto et al. (1997, follow-up 2001, n = 32) fand keine signifikanten Unterschiede in der BMD der Lendenwirbelsäule und des Femurhalses nach 3 Jahren zwischen der Tamoxifen- (n = 16) und Toremifengruppe (n = 16) (102). Unter Tamoxifen nahm die Knochendichte in den LWK 1 - 4 um 2,3 % und unter Toremifen um 1,0 % in 3 Jahren ab. Die Veränderungen waren nicht signifikant. Im follow-up von Saarto 2001 (103) erlitten Patientinnen, die aufgrund der Karzinomkrankung eine Hormonersatztherapie absetzen mussten, unter der Antiöstrogentherapie einen größeren Knochendichteverlust als sog. Nichtanwenderinnen. Die Abnahme der Knochendichte von 2,3 % betraf den Studienarm der Tamoxifengruppe, in dem mehr Patientinnen mit vorausgegangener HRT untersucht wurden. Dies war besonders in der Lendenwirbelsäule sichtbar, als Bestätigung dafür, dass der trabekuläre Knochen einen besseren Indikator für hormonbedingte Veränderungen darstellt als der kortikale Knochen. Weder Antiöstrogene allein noch Antiöstrogene kombiniert mit Clodronat konnten eindeutig den, durch Hormonentzug bedingten, Knochendichteverlust aufhalten.

In der Arbeit von Marttunen et al. (1998) wurden an 30 postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom (n = 16 mit Tam 20 mg; n = 14 mit Tor 40 mg) die Veränderungen der Knochendichte mittels DXA-QDR 1000 initial und nach 1 Jahr und der Stoffwechselfparameter gemessen. Unter Tamoxifen war die BMD durchschnittlich um 2 % in der LWS erhöht. Toremifen ließ keine signifikante Beeinflussung der BMD erkennen. Neben unveränderten Werten war ein diskret fallender Trend von 0,7 % in den Lendenwirbelkörpern zu verzeichnen (74). Diese Arbeitsgruppe bestätigte später im Rahmen einer Multizenterstudie (76, 110) ihre Daten von 1998. Nach einem Anwendungsjahr nahm die BMD unter Toremifen um 1,2 % und nach 3 Jahren um 3 % ab. Für Tamoxifen war nach einem Jahr zunächst ein Anstieg um 0,3 % und nach 3 Jahren eine Abnahme der BMD um 1,7 % in der LWS zu verzeichnen. Die Differenz zwischen Tamoxifen und Toremifen war nicht signifikant. Demzufolge war anzunehmen, dass Toremifen nach 3 Jahren den gleichen Östrogenpartialeffekt auf den Knochen hat wie Tamoxifen.

Die Studiengruppe von Holli et al. untermauerte die Hypothese, dass Toremifen eine etwas niedrigere Restöstrogenaktivität auf den Knochen besitzt als Tamoxifen. Innerhalb einer Multizenterstudie zur Effizienz und zu Nebenwirkungen von Toremifen und Tamoxifen nach 3 Jahren bei der 899 Patientinnen (Tor = 459, Tam = 440) untersucht wurden, traten Frakturen mit 2,8 % häufiger unter Toremifen 40 mg als mit 1,1 % (P = 0,09) unter Tamoxifen 20 mg auf. Auch diese Daten waren statistisch nicht signifikant (43).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit, in der eine nicht signifikante Minderung der Knochendichte im LWS- Bereich um 0,5 % zu verzeichnen war, konnten insbesondere die Ergebnisse von Marttunen bestätigt werden. Der Unterschied zwischen den Studien kann aufgrund der niedrigen Patientenzahl zufällig sein, könnte aber auch auf die niedrigere Dosis von Toremifen (40 mg) in den Untersuchungen von Marttunen zurückgeführt werden.

7.1.2. Biochemische Knochenstoffwechselmarker

Die Auswertung der eigenen Daten hinsichtlich des Knochenstoffwechsels anhand biochemisch-serologischer Parameter zeigte nach zwölf Monaten Einnahme von Toremifen einen signifikanten Anstieg des Kalziumspiegels um 3,5 % und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase als Indikator für den Knochenaufbau um 62,9 %. Der Anstieg der Osteocalcin-Konzentration um durchschnittlich 45,8 % (CI 95 %) war statistisch nicht bedeutsam.

Als Parameter für den Knochen- und Knorpelabbau war die Ausscheidung von Pyridinium-Crosslinks im Urin signifikant mit 43,9 % verringert. Aminoterminal Crosslink-Telopeptide (NTx) wiesen keine Signifikanzen auf. Bewertet man jedoch die quantitativen Veränderungen nach zwölf Monaten, so ist eine Abnahme der Ausscheidung von NTx im Urin um 19,2 % festzustellen.

Da bisher wenig Daten zu biochemischen Veränderungen unter Antiöstrogenen am Knochen existieren, wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene biochemische Parameter gewählt, die den Knochenabbau und den Knochenaufbau beschreiben können. Marttunen et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Tamoxifen die Knochenmineraldichte erhöht, währenddessen Toremifen den altersbedingten BMD-Verlust aufhält (74). Sie registrierten bei Patientinnen, die Toremifen 40 mg (n=14) einnahmen, nach 6 - 12 Monaten eine Abnahme der NTx- Ausscheidung um 16%. Diese korrelierte signifikant mit einer leichten Abnahme der BMD von 0,3 - 0,9 % in der LWS bei allen Patientinnen. Unter Tamoxifen 20 mg (n=16) waren nach 6 Monaten die NTx im Urin um 33 % und nach 12 Monaten um 39 % signifikant erniedrigt. Das wiederum entsprach einem Anstieg der BMD von 2 % in der LWS im Zeitraum von einem Jahr. Durch diese signifikanten Veränderungen der Knochenstoffwechselwerte nach sechs Monaten könnte eine Prognose über Veränderungen der BMD nach 12 Monaten gestellt werden (11, 26, 74).

Während Toremifen die Knochenaufbau-Marker, Osteocalcin und aminoterminal Propeptide Typ 1 Prokollagen, kaum beeinflusste, waren unter Tamoxifen die Konzentrationen um 25 % bzw. um 22 % signifikant niedriger. Weder Tamoxifen noch Toremifen bewirkten signifikan-

te Veränderungen der Knochenresorptions-Parameter wie Hydroxyprolin, Knochen-AP und Telo peptide (74).

In der vorliegenden Arbeit waren die Veränderungen der NTx im Urin entgegen der Resultate o. g. Autoren nicht signifikant. Die quantitative Abnahme in der Urinausscheidung betrug ca. 19,2 %. Da sich im eigenen Patientinnenkollektiv eine signifikante Abnahme der Pyridinium-Crosslinks nachweisen ließ und dieser Marker mit den NTx korreliert, kann man von einem günstigen Effekt auf die Knochen- und Knorpelabbauvorgänge durch Einnahme von Toremifen ausgehen.

Eine Korrelation zwischen der Knochenmineraldichte und den biochemischen Markern, wie in der o. g. Studie von Marttunen et al., konnte in dieser Arbeit nicht hergestellt werden.

Da sich Toremifen und Tamoxifen chemisch und pharmakologisch sehr ähnlich sind, war zu vermuten, dass die äquipotenten Dosen Tamoxifen 20 mg/d und Toremifen 60 mg/d, ähnliche Wirkungen am Knochen zeigen würden (45). Obwohl die Veränderungen der biochemischen Marker ziemlich gleichgerichtet verliefen, war es überraschend, dass Toremifen nicht die BMD erhöht. Übereinstimmend mit der ausgewerteten Literatur wies Toremifen auch bei den Patientinnen in dieser Arbeit keine Verbesserung der Knochendichte in der gemessenen Region (Lendenwirbelsäule) auf.

Die eigenen Daten bestätigen die Daten von Marttunen (74), Howell (45) und Saarto et al. (103) dahingehend, dass Toremifen den gesteigerten, altersassoziierten Knochendichteverlust verhindert, während Tamoxifen die BMD bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom erhöht. Der Grund dieser Differenz zwischen den Substanzen ist bisher nicht geklärt. Angenommen wird, dass die intrinsische Östrogenpartialwirkung auch unterschiedliche Intensität an den Östrogenrezeptoren der Knochenzelle hervorruft (63).

Klinische Relevanz könnte die Bestimmung osteologischer Parameter erreichen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die NTx-Ausscheidung bereits 6 Monate vor einem messbaren Anstieg der BMD unter Tamoxifen abnimmt. Signifikante Korrelationen zwischen den biochemischen Knochenstoffwechselmarkern NTx, ICTP, PINP mit der BMD unterstützen diese Theorie (74). Vor einer messbaren BMD-Veränderung könnten sinkende Konzentrationen von NTx im Urin auf das Fortführen der langfristigen Therapie mit einem Antiöstrogen hinweisen. Andererseits könnten ansteigende NTx-Werte die Einleitung einer Behandlung mit z.B. Bisphosphonaten erforderlich machen, um die Knochensubstanz zu erhalten bzw. zu erhöhen.

7.1.3. Subjektive knochenspezifische Symptome

Zum Ausschluss des subjektiven Faktors bei der Befragung wurde eine feine Skalierung der Beschwerden vorgenommen. Zu Beginn der Studie gaben 15,4 % der Frauen (n=4) mäßige, degenerativ bedingte, Rückenbeschwerden im Hals- bzw. Lendenwirbelsäulenbereich an. Nach 6 Monaten erhöhte sich die Anzahl auf 23,1 % (n=6). Zum Ende des Beobachtungszeitraumes zeigte sich wieder ein Rückgang auf 19,2 %. Unter Toremifen waren weder eine Verschlechterung oder ein Neuauftreten knochenspezifischer Symptome noch eine Verbesserung bereits bestehender Symptome zu verzeichnen.

Dies könnte auch mit der Sensibilisierung der Patientinnen für die erfragten Parameter unter Studienbedingungen erklärt werden.

Ausgehend von den vorliegenden Ergebnissen war festzustellen, dass Toremifen zwar nicht die BMD erhöht, aber zumindest dem altersbedingten Knochenmasseverlust entgegenwirkt und somit einen substanzerhaltenden Effekt besitzt. Bisher gibt es keine verfügbaren Langzeitergebnisse, da Toremifen nicht in der adjuvanten Situation zugelassen ist und im klinischen Gebrauch gewöhnlich nicht längerfristig verordnet wird. Eine Beurteilung des Effekts auf die BMD ist somit erschwert (9).

7.1.4. Wirkung im Lipidstoffwechsel und das Risiko für eine koronare Herzerkrankung

In der vorliegenden Arbeit unterlagen die gemessenen Parameter Serum-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL) und Low-Density-Lipoprotein (LDL) signifikanten Änderungen. Cholesterin nahm um 7,3 % ($p=0,04$) ab und LDL verringerte sich um 22,4 % ($p=0,006$). Die HDL-Cholesterin-Werte stiegen um 30,2 % ($p=0,003$) unter der Medikation mit Toremifen an. Daraus leitet sich ein signifikant erniedrigter LDL/HDL-Quotient ab. Die Triglyzeride waren um 9,3 % erhöht und das Körpergewicht nahm um durchschnittlich 1,09 kg zu. Diese Veränderungen waren nicht signifikant. Veränderungen der Transaminasen waren ebenfalls nicht signifikant.

Die folgenden zwei Wirkungsweisen von Östrogenen erklären, warum postmenopausale Frauen niedrigere LDL-Cholesterol und höhere HDL-Cholesterol-Werte aufweisen als Männer. Östrogene haben zwei diskrete vorteilhafte Wirkungen auf die Konzentrationen der Plasmalipoproteine. Erstens senken sie das Gesamtplasma- und das LDL-Cholesterin durch spezifische Stimulation der LDL-Rezeptoren (Reduktion) in der Leber (54) und zweitens er-

höhen Östrogene die HDL-Konzentration durch unmittelbare Stimulation der Apolipoprotein-A-I-Synthese (104, 109). Mit den Untersuchungen von Powles et al., Love et al. und Dewar et al. konnte nachgewiesen werden, dass Tamoxifen Gesamt-, LDL-Cholesterin und Apolipoprotein B senkt (20, 67, 96). Es gibt zahlreiche Arbeiten über die Verbesserung des Serumlipidprofils und die Senkung des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos durch Tamoxifen (77, 83, 101).

Ausreichende Untersuchungen für östrogenassoziierte Wirkungen von Toremifen auf Serumlipoproteine und Knochen in der adjuvante Situation gibt es bisher noch nicht. Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden Studien von Gylling (36), Saarto (102), Joensuu (49), Marttunen (75) und Kusama (58) herangezogen.

Über den Einfluss von Toremifen 60 mg vs. Tamoxifen 40 mg auf die Serumlipide und den Cholesterolmetabolismus veröffentlichte Gylling 1995 die ersten Ergebnisse im Rahmen einer multizentrischen Studie (n=24, 12 Monate). Es wurden signifikant niedrigere Level von LDL (15 % vs. 16 %) und Cholesterol (12 % vs. 8 %), jedoch keine Veränderungen des HDL-Cholesterol und Triglyzeride gefunden (36).

Eine randomisierte Vergleichsstudie (n=26) von Saarto und Blomqvist 1996 bestätigte diese Ergebnisse. Während Toremifen 60 mg die HDL-Fraktion um 14 % signifikant erhöhte, war sie unter Tamoxifen um 5 % vermindert (p=0,001) (102). Saarto et al. zeigten, dass beide antiöstrogenen Substanzen Cholesterol um 11 % und LDL um 20 % signifikant senken können. Toremifen veränderte den Triglyzeridspiegel nicht und Tamoxifen führte zu einem nicht signifikanten Anstieg um 28 %. Der Vergleich der Tamoxifen- und Toremifengruppe nach 12 Monaten zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede der Cholesterol und LDL-Konzentrationen gab. Ebenso konnte keine Korrelation zwischen Veränderungen der Triglyzerid-Level und dem mittleren Körpergewicht gesehen werden. Deutliche Differenzen gab es, wie bereits erwähnt, in der HDL-Konzentration, die unter Toremifen um 14 % anstieg. Daraus resultierte eine deutlichen Reduktion der LDL/HDL-Ratio (102) (s. Tab. 9).

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die eine Reduktion von Cholesterin um 7,3 % und LDL um 22,4 % bzw. einen Anstieg der HDL-Konzentration um 30,2 % ergaben, bestätigen die Aussagen der o.g. Studiengruppen. Das Resultat war ein niedrigerer LDL/HDL-Quotient unter Toremifen als unter Tamoxifen.

Joensuu et al. beschrieben für die adjuvante Situation etwas differente Ergebnisse (49). In ihren Untersuchungen (n=34, Toremifen 40 mg vs. Tamoxifen 20 mg, 3 Jahre) gab es keine signifikante Wirkung auf Cholesterin, LDL, Triglyzeride oder auf die LDL/HDL-Ratio. Die

Senkung von Cholesterin betrug 10 %, von LDL ca. 15-20 %. Diese Ergebnisse stehen denen anderer Studien gegenüber, in denen erhöhte Triglyzerid-Spiegel und ein geringer Einfluss auf die HDL-Fraktion festgestellt wurde (s. Tab. 9) (49, 102, 103).

Tabelle 9: Vergleich der Literatur zu Veränderungen im Lipidstoffwechsel nach 12 Monaten Toremifen und Tamoxifen

Laborgröße	Autor (Jahr), n	Tamoxifen	Toremifen
Cholesterol (mmol/l)	Saarto (1996), 26*	-11,0 % s.	-11,0 %
	Joensuu (2000), 34**	-10,0 %	- 6,0 %
LDL (mmol/l)	Saarto (1996), 26*	-20%	- 13,0 %
	Joensuu (2000), 34**	-15-20 %	+14,0 %
HDL (mmol/l)	Saarto (1996), 26*	- 5,0 % n.s.	+14,0 %
	Joensuu (2000), 34**	geringer Einfluss	wenig Einfluss
Triglyzeride (mmol/l)	Saarto (1996), 26*	+28,0%	+28,0% n.s.
	Joensuu (2000), 34**	keine Wirkung	keine Wirkung
LDL/HDL-Ratio	Saarto (1996), 26*	wenig Einfluss	keine Wirkung
	Joensuu (2000), 34**	wenig Einfluss	- 31,0 %

* Toremifen 60 mg vs. Tamoxifen 20 mg

** Toremifen 40 mg vs. Tamoxifen 20 mg

n.s. nicht signifikant

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und denen von Saarto, Gylling und Kusama beeinflusste Toremifen diejenigen Lipoproteine günstig, die mit einem erhöhten Risiko für die koronare Herzkrankheit verbunden waren. Daraus konnte geschlossen werden, dass Toremifen einen stärkeren antiatherogenen Effekt besitzt.

Da die Inzidenz des Mammakarzinoms weiter zunimmt, werden Antiöstrogene weitestgehend die übliche Langzeitmedikation der postmenopausalen Patientin bleiben. Die Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre ist assoziiert mit einer verminderten Inzidenz des Myokardinfarktes (77). Stellt man die Frage nach der physiologischen Relevanz der Veränderungen der Lipoproteine unter Therapie mit Toremifen, so ist lt. Schätzungen aus dem Lipid Research Clinical Program 1989 davon auszugehen, dass bei einer Senkung von Cholesterol um 0,026 mmol/l das Risiko einer koronaren Herzkrankheit um 1 % gesenkt werden kann (64). Das bedeutet für die Studiendaten von Saarto et al., dass das Risiko durchschnittlich ca. 31 % unter Tamoxifen und 30 % unter Toremifen gesenkt werden könnte. Die Tatsache, dass das

HDL um 0,18 mmol/l in der Toremifengruppe erhöht war, würde das Risiko nochmals um 14 % reduzieren, wenn man von einer 2 % igen Risikoreduktion pro 0,026 mmol/l ausgeht (31).

Angewendet auf die eigenen Ergebnisse könnte das eine Risikoreduktion der koronaren Herzkrankheit um ca. 15,8 % durch die erniedrigten Cholesterol-Werte (durchschnittlich um 0,412 mmol/l) bedeuten. Eine Risikoreduktion um 36 % lässt sich demzufolge aus den angestiegenen HDL-Werten (durchschnittlich um 0,475 mmol/l) schlussfolgern.

Die günstige Östrogenpartialwirkung auf Lipide kann nur einen kleinen Teil dieser Protektion erklären. Der Mechanismus ist noch unzureichend geklärt. Marttunen et al. (in 2000) bestätigten den protektiven Effekt der Antiöstrogene allgemein auf myokardiale Ereignisse. Sie untersuchten Endothelin-1 und Nitritoxid als variable Marker, die die Endothelzellularfunktion gut wiedergeben. In dieser Studie wurde beobachtet, dass das vasokonstriktive Endothelin-1 nur in der Toremifengruppe innerhalb eines Jahres erniedrigt war. Kein signifikanter Einfluss war dagegen auf das vasodilatatorisch wirkende Nitritoxid zu finden. Zu schlussfolgern war, dass Antiöstrogene vor einem Myokardinfarkt schützen können, indem sie die Freisetzung von Endothelin-1 hemmen und die Balance zwischen Endothelin-1 und Nitritoxid zugunsten des letztgenannten verschieben. Diese Daten waren die ersten, die zeigten, dass Antiöstrogene die Produktion von Endothelin-1 reduzieren und das Gleichgewicht zwischen Endothelin-1 und Nitritoxid zugunsten des letztgenannten verschieben können. Dies wurde als eine Erklärung für den protektiven Effekt angesehen. Weitere Studien werden nötig sein, um diesen Pathomechanismus vollständig zu untersuchen (75).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten die bisher erworbenen Erkenntnisse der o. g. Autoren im Wesentlichen bestätigen. Toremifen besitzt die Fähigkeit das Serumlipidprofil günstig zu beeinflussen, so dass es im Vergleich zu Tamoxifen die gleiche Protektion von myokardialen Ereignissen hat. Auch im Vergleich der Substanzen auf vasokonstriktorische und vasodilatatorische Parameter lassen beide Gruppen ähnliche Wirkungsmechanismen vermuten. Da die Datenlage zu östrogenassoziierten Wirkungen von Toremifen auf Serumlipoproteine in der adjuvante Situation noch unzureichend ist, werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

7.1.5. Veränderungen am Endometrium

Die durchschnittliche Zunahme der Schleimhautdicke im Corpus uteri von 2,5 mm bei 34,6 % der Patientinnen wurde als statistisch signifikant gewertet. Vor Behandlungsbeginn betrug die durchschnittliche Endometriumdicke $5,8 \pm 3,6$ mm, nach 12 Monaten $8,0 \pm 3,6$ mm. Damit ergab sich ein relativer Anstieg der Endometriumdicke um 43,0 %. Bei einer Patientin machte sich aufgrund einer Endometriumhyperplasie von 14 mm mit einem inhomogenen Muster die Abklärung durch Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio erforderlich. Der histologische Befund ergab kleine adenozytische Schleimhautpolypen ohne Malignität. Hinweise für ein Endometriumkarzinom in der Toremifengruppe im Beobachtungszeitraum fanden sich nicht. Postmenopausenblutungen wurden nicht beobachtet

Die Subtypen des Östrogenrezeptors, α und β , weisen eine organspezifische Verteilung und damit verschiedene Funktionen auf. Tamoxifen als Antiöstrogen entfaltet seine antagonistische Wirkung über den ER- α - und die agonistische Wirkung über den ER- β -Rezeptor. Durch Wirkung auf die ER- β -reichen Stromazellen im subendometrialen Bindegewebe induziert Tamoxifen ein submuköses Ödem unter einem atrophem Endometrium. Im Vaginalepithel finden sich überwiegend α -Rezeptoren, d. h. dort kommt der antiöstrogene Effekt mehr zur Geltung. (28, 30, 92). Dadurch sind die verschiedenen Wirkungen der SERMs erklärbar. Die Originalarbeit von Fornander et al. zeigte, dass Tamoxifen signifikant die Inzidenz des Endometriumkarzinoms erhöht und die Inzidenz des kontralateralen Mammakarzinoms senkt (24). Weitere Arbeiten über das erhöhte Risiko des Endometriumkarzinoms unter Einnahme von Tamoxifen folgten (122). Im Jahre 1996 postulierte die IARC (46), dass Tamoxifen ein für den Menschen karzinogenes Potential besitzt, während Toremifen nicht klassifizierbar war. Allerdings wurde der Nutzen der Substanz höher bewertet und weiterhin zugelassen. Neuere Antiöstrogene wie Toremifen oder Droloxifen (44) zeigten gleiche therapeutische Effekte wie Tamoxifen (9). Ihre östrogene Restwirkung war allerdings geringer, so dass das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms verringert eingeschätzt wurde. Toremifen schien zunächst Vorteile bei der Suche nach einem sicheren Präparat ohne Potenz zur Karzinominduktion am Uterus zu bieten (35, 81, 114, 115). Tomàs et al. fanden, dass Toremifen vergleichbare Östrogenpartialwirkungen auf den Uterus und das Vaginalepithel zeigt wie Tamoxifen. Es gab keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Medikamenten hinsichtlich der Endometriumdicke, des Auftretens von Polypen oder zytologischen Zervixveränderungen (111). Innerhalb eines Jahres war das Endometrium unter Tamoxifen um durchschnittlich 2,4 mm und unter Toremifen um 3,1 mm höher aufgebaut. Die Endomet-

riumdicke korrelierte nicht mit dem histologischen Befund, der häufig nur eine atrophische Schleimhaut ergab (66, 78, 112). Marttunen et al. beschrieben unter Toremifen 40 mg die durchschnittliche Zunahme der Schleimhautdicke um 2,9 mm nach einem Jahr, um 3,1 mm nach zwei und nach drei Jahren um 3,5 mm. Das Endometrium war in der Tamoxifengruppe bei 47,8 % der Patientinnen häufiger proliferativ als in der Toremifengruppe mit 32,2 % ($p < 0,0001$) (76).

In der vorliegenden Arbeit stimmte nach 12 Monaten die Endometriumzunahme um 2,5 mm mit den o.g. Werten annähernd überein. Die eigenen Untersuchungen ergaben proliferative Endometriumveränderungen in 34,6 % unter Toremifen. Diese Ergebnisse sind damit mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar.

In einer Vergleichsstudie beschrieben die Autoren O'Reagan et al. (in 1998) identische Effekte am Endometriumkarzinom-Modell bei athymischen Mäusen dahingehend, dass Toremifen das Wachstum präexistenter Endometriumtumore unterstützt. Sie wiesen auf ein potentiell gleiches karzinogenes Risiko analog zu Tamoxifen hin (91). Dies unterstützte die Hypothese von Tomàs et al. (in 1995), die in ihren Untersuchungen zu ähnlichen Ergebnissen kamen (111). Mäenpää et al. betonten jedoch, dass Rückschlüsse vom Nagetier auf den Menschen problematisch sind, da sowohl Tamoxifen als auch Toremifen in der Maus signifikant östrogen wirken als beim Menschen. Übereinstimmten die Autoren darin, dass Toremifen das Wachstum präexistenter Endometriumtumore unterstützen kann (71, 73). Die Arbeitsgruppe von Wallén, Mäenpää et al. fand im Rahmen von genetischen Untersuchungen spezifische endometriale Mutationen bei postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs unter Tamoxifen und Toremifen nach 3 Jahren adjuvanter Medikation. Maligne Läsionen in der Endometriumhistologie wurden in keiner Gruppe gefunden. Diese Mutationen (K-ras-Mutation auf dem Kodon 12) scheinen jedoch in der Karzinogenese des Endometriumkarzinoms eine Rolle zu spielen und wurden in früheren Studien im Endometrium von Patientinnen mit Tamoxifen gefunden (89). Die Autoren schlussfolgerten aus den signifikanten Ergebnissen, dass sowohl unter Tamoxifen als auch unter Toremifen endometriale Mutationen induziert werden können. Die klinische Bedeutung für die Karzinogenese von Endometriumtumoren bleibt jedoch weiterhin zu klären (73, 116).

Für Toremifen lagen bis September 1998 von mehr als 100 000 Patientenjahren (3402 Brustkrebsfälle) Daten aus diversen klinischen Studien in der fortgeschrittenen und adjuvanten Situation vor. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Inklusive der klinischen Studien seit 1982 waren weltweit 7 Fälle eines Endometriumkarzinoms beschrieben. Das entspricht einer Hazard-Ratio (pro 1000 Patientenjahren) von 0,96 vs. Tamoxifen 2,0 vs. Placebo

0,4 (72). Bis August 1999 wurden bezogen auf ca. 140 000 Patientenjahre nur 9 Fälle eines Endometriumkarzinoms unter Toremifen berichtet. Davon trat das Karzinom bei 5 Frauen innerhalb eines Jahres und der Rest im späteren Verlauf auf. Zwei Patientinnen nahmen vorher Tamoxifen ein. Für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Frauen mit Brustkrebs und Toremifen-Therapie stieg die jährliche Hazard-Ratio auf 1,14 vs. 2,0 unter Tamoxifen vs. 0,4 unter Placebo-Anwendung (72).

Marttunen et al. untersuchten in einem follow up bis 2001 (2,3 Jahre) innerhalb der Finish Breast Cancer Group 84 Patientinnen mit Tamoxifen 20 mg vs. 83 Patientinnen mit Toremifen 40 mg. Die Autoren berichteten über eine Patientin mit Adenokarzinom des Corpus uteri nach einem Jahr unter Toremifen und über eine Patientin unter Tamoxifen mit einer Metastase des Mammakarzinoms im Endometrium (76). Sie postulierten aus ihren Ergebnissen, dass in den ersten drei Jahren der Antiöstrogeneinnahme eine engmaschige Endometriumkontrolle mittels Sonografie nicht zwingend obligatorisch sein muss, da das Risiko erst in den letzten 2-3 Jahren der Anwendung steigt. In einer bevölkerungsbezogenen Fall-kontrollierten Studie werteten Pukkala et al. Daten von 38 000 Frauen mit Brustkrebs und späterem Endometriumkarzinom unter Antiöstrogenen zwischen 1980 und 1995 aus: 59 Fälle unter Tamoxifen- (OR= 2,9) und 3 Fälle (OR= 0,9) unter Toremifen-Medikation. Dass Tamoxifen das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken, insbesondere bei Frauen mit Mammakarzinom unter 55 Jahren, erhöht, konnte bestätigt werden (97). Bis zu diesem Zeitpunkt mussten die Daten für Toremifen, aufgrund der unzureichenden Langzeitanwendung, als nicht evident eingestuft werden.

In der vorliegenden Studie waren 2 Patientinnen eingeschlossen, die Toremifen 60 mg/d erhielten, nachdem sie unter Tamoxifen 20 mg/d wegen eines sonografisch suspekten Endometriumbefundes eine Hysteroskopie und fraktionierte Abrasio erhalten hatten. In einem Fall wurde ein glandulär-zystischer Polyp reseziert; die zweite Patientin wies hysteroskopisch und histologisch ein atrophisches Endometrium über einem subendometrialen Ödem auf. Im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten unter Toremifen war bei erstgenannter Patientin eine Zunahme des Endometriums um 4 mm zu verzeichnen, bei der anderen Patientin blieb erwartungsgemäß das sonografische Bild unverändert.

Das sonografische Bild des „verdickten“ Endometriums unterscheidet sich im bildgebenden Verfahren nicht von einer echten Hyperplasie. Die Folge ist eine hohe Rate falsch positiver Sonografiebefunde, die eine Vielzahl operativer Abklärungen nach sich ziehen. Gerber plädierte 2000 dafür, dass nur Patientinnen, die zusätzlich eine vaginale Blutung unter Tamoxi-

fen angeben einer operativen Abklärung unterzogen werden sollten. Die Sonografie allein eignet sich nicht, da unter Antiöstrogentherapie von vornherein höhere Grenzwerte angesetzt werden müssen (27). Bertelli et al. veröffentlichten im Jahr 2000 Daten einer kleinen Gruppe von Patientinnen (n=14), die 18 Monate Toremifen 60 mg/d nach Tamoxifen-induzierten Endometriumveränderungen erhielten. In allen Fällen blieben die abnormalen Endometriumbe- funde wie z.B. Polypen oder glandulär- zystische Hyperplasien bestehen (5). Daraus und aus den Erkenntnissen von Tomàs et al. (111) bezüglich der nicht korrelierenden Endometriumdi- cke mit dem histologischen Befund, ergibt sich erneut die Notwendigkeit weitere Langzeitun- tersuchungen, insbesondere in der adjuvanten Situation, durchzuführen, um die Rolle von Toremifen und seine möglichen Vorteile zu Tamoxifen zu definieren.

Zusammenfassend liegen die Endometriumveränderungen in der eigenen untersuchten Grup- pe innerhalb der Erfahrungswerte der zitierten Autoren. Die Effekte am Endometrium, Ultra- schall und Histologie korrelierten nicht, so dass auf diesem Gebiet noch entsprechende Grenzwerte für die Endometriumdicke, die zur histologische Sicherung führen sollten, gefun- den werden müssen. In den bisherigen Studien ist die Inzidenz für ein Endometriumkarzinom unter Toremifen niedriger als unter Anwendung von Tamoxifen und mit dem geringeren Öst- rogenpartialeffekt von Toremifen erklärbar (35, 72, 76, 81, 111, 114, 115). Toremifen kann durchaus ein präexistentes Endometriumkarzinom demaskieren, aber nach aktueller Datenlage per se kein Endometriumkarzinom induzieren. Problematisch bei fast allen Untersuchungen sind die Anwendungszahlen, da Toremifen als Präparat nur unzureichend eingesetzt wird. Zur Sicherung sollten dahingehend Langzeituntersuchungen angestrebt werden.

7.1.6. Weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen

Vasomotorische Symptome

In der vorliegenden Untersuchung waren die häufigsten vasomotorischen Erscheinungen zu- nächst nach sechs Monaten Hitzewallungen in 69,2 % und Schweißausbrüche in 53,8 % zu verzeichnen. Nach 12 Monaten gaben 65,4 % der Frauen noch Hitzewallungen und gleich- bleibend 53,8 % der Patientinnen Schweißausbrüche an. Diese waren jedoch nach sechs Mo- naten von geringerer Intensität. Fasst man diese vasomotorischen Symptome zusammen, so traten sie am Studienbeginn in 19,2 %, nach sechs Monaten in 69,2 % und nach 12 Monaten in 73,1 % des Kollektivs auf. Diese Veränderungen wurden als signifikant eingeschätzt. Von den initial asymptomatischen Patientinnen gaben 53,6 % der Patientinnen vasomotorische

Ereignisse an. Keine der Patientinnen, die initial bereits Hitzewallungen hatte, gab eine Verschlechterung an.

In den ausgewählten Studien von Holli et al., Marttunen et al., Pyrhönen et al., Love et al. und Hayes et al. wurden von allen behandlungsbedingten Nebenwirkungen am häufigsten Schweißausbrüche und Hitzewallungen genannt. Holli et al. beschrieben Schweißausbrüche bei 53,8 % der Toremifen- und 51,1 % der Tamoxifen-Patientinnen. Die Symptome Schwitzen und Hitzewallungen waren im allgemeinen während der ersten sechs Monate der Therapie stärker und nahmen danach ab (43). In den Untersuchungen von Marttunen et al. war diese Rate während des ersten Jahres auf 60 % bei allen Patientinnen gleichsam erhöht; unter Tamoxifen 57,1 % und unter Toremifen 62,7 % (76). Die Angaben variierten zwischen 54 % und 63 % unter Toremifen und 51 % bis 57 % in der Vergleichsgruppe mit Tamoxifen. In der Metaanalyse der Vergleichsstudien von Pyrhönen et al. waren Hitzewallungen unter Toremifen (60 mg) in 18,1 % vs. Tamoxifen (20 - 40 mg) in 15,9 % und Schweißausbrüche in 13,5 % vs. 11,0 % beschrieben worden (100). In anderen Studien variierten die Angaben von schweren Hitzewallungen unter Antiöstrogenen zwischen 20 - 30 % (37, 67). Die unterschiedlichen Ergebnisse waren mit der niedrigen Fallzahl der kleineren Studien zu begründen.

Trotzdem die eigenen Werte über den Ergebnissen der aufgeführten Studien liegen, fügen sie sich dennoch in die Variationsbreite ein und zählen damit zu den am häufigsten genannten Nebenwirkungen. Übereinstimmend in dieser Studie war die Ausprägung der Symptomatik im Beobachtungszeitraum; so wurden die genannten Erscheinungen nur moderat und in Bezug auf die Ausgangsbeschwerden kaum verändert angegeben. Schwere Formen gab keine Patientin an.

Vaginale Veränderungen

In der vorliegenden Arbeit gaben nach einem Jahr 26,9 % der Patientinnen vaginale Symptome wie trockene Schleimhaut, Pruritus oder Fluor an. Diese Veränderungen waren unter Toremifen signifikant und stimmen mit den Vergleichsstudien annähernd überein.

Holli et al. sahen im follow up von 3,4 Jahren bei 899 Patientinnen (n=459, Tor 40 mg vs. n=440, Tam 20 mg) in 26,1 % vs. 26,6 % keinen Unterschied zwischen beiden Präparaten. Fluor albus wurde in 42,0 % vs. 35,5 % signifikant unterschiedlich erfasst. In 8,7 % vs. 8,4 % traten vaginale Blutungen auf, die durch eine Vaginalatrophie, benigne Polypen oder Myome bedingt waren (43).

Spezifische Augen- und Hautveränderungen, thrombembolische oder kardiale Folgen

Nicht signifikant im eigenen Datenmaterial waren unspezifische Augenveränderungen in Form einer Keratokonjunktivitis sicca, „trockenes Auges“, in 3,8 %.

Über Hautveränderungen in Form eines leicht schuppigen Erythems, meist im Bereich der Extremitäten, das vorübergehend auftrat, berichteten 11,5 % der Patientinnen. Thrombembolische oder kardiale Ereignisse konnten innerhalb eines Jahres nicht beobachtet werden.

Pyrrhönen et al. und Holli et al. beschrieben in ihren Untersuchungen die Häufigkeit der o. g. Nebenwirkungen unter Toremifen im Vergleich mit Tamoxifen folgendermaßen: okuläre Nebenwirkungen wie Katarakte, Korneakeratopathie, Glaukom und andere wie „trockenes Auge“ traten in 5,2 % vs. 4,3 % auf. In einer klinischen Studie (n=60) von Parkkari et al. wurden keine ernsthaften okulären Veränderungen im follow-up nach 3,5 Jahren bei Patientinnen, die Toremifen oder Tamoxifen erhielten, beobachtet (92). Thrombembolische Nebenwirkungen ereigneten sich nach Pyrrhönen et al. in Form von Lungenembolie 0,8 % vs. 0,5 % , Thrombose 0,7 % vs. 0,8 % und Thrombophlebitis 0,8 % vs. 0,9 %. (100). Die Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen war im Tamoxifen-Arm etwas größer als im Toremifen-Arm, obwohl keine Signifikanz vorlag (5,9 % vs. 3,5 %). Kardiale Ereignisse wie z.B. Myokardinfarkt oder Angina pectoris wurden nach Holli et al. in 2 % vs. 1,4 % der Fälle beobachtet (43).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit hinsichtlich dieser beobachteten Nebenwirkungen von Toremifen, werden durch andere Autoren bestätigt. So werden etwa die genannten Effekte unter Tamoxifen und Toremifen insgesamt als gleichmäßig verteilt beurteilt. Einige Daten zeigen, dass Toremifen eine geringere Östrogen-Antiöstrogen-Ratio besitzt, die einige der Unterschiede aus klinischen Studien der beiden Substanzen erklären kann (21, 44). Da thrombembolische Ereignisse dem östrogenen Effekt von Tamoxifen zuzuschreiben sind, dieser aber auch für den osteoprotektiven Effekt verantwortlich ist, untermauern diese Daten die Hypothese, dass Tamoxifen die größere Östrogenpartialwirkung als Toremifen besitzt.

7.2. Tumoraromatasehemmer

Im Stoffwechsel der postmenopausalen Frau erfolgt die Aromatisierung der Androgene in Muskulatur, Haut, Fettgewebe und sowohl im benignen als auch malignen Brustgewebe auf niedrigem Niveau. Die wichtigsten Determinanten der postmenopausalen Östrogenproduktion sind die Gewebekonzentration von Androstendion und Testosteron sowie das Enzym Aromatase, das die Umwandlung der Androgene in Östron bzw. Östradiol bewirkt. Durch die dritte Generation der Aromataseinhibitoren wird das Level des zirkulierenden Östrogenspiegels auf 1-10 % des prätherapeutischen Zustands supprimiert (48). Verfügbar sind derzeit zwei nichtsteroidale Präparate, Anastrozol und Letrozol sowie ein steroides Agens, Exemestan.

Nach St. Gallen im Januar 2005 und dem San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) im Juni 2004 sollen Aromatasehemmer der 3. Generation adjuvant in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms angewendet werden. Dabei wird der sequenzielle Einsatz von Tamoxifen und Aromatasehemmern empfohlen.

Bisher wurden Exemestan, Anastrozol und Letrozol im Rahmen unterschiedlicher adjuvanter Strategien zur endokrinen Therapie des primären Mammakarzinoms evaluiert. Wie bereits einführend erwähnt, laufen drei große internationale Studien mit insgesamt 16 000 Patientinnen (3, 15; 16; 32, 86). Der wissenschaftliche Ansatz die sequenzielle Strategie klinisch zu prüfen, resultierte aus dem Wissen, dass sich einerseits früh eine Resistenz gegen Tamoxifen mit der Folge eines Therapieversagens entwickeln kann (50), andererseits Tamoxifen sich günstig auf Knochen- und Lipidstoffwechsel auswirkt. Aromatasehemmer führen infolge des Östrogenentzugs potenziell zum Verlust an Knochendichte.

7.2.1. Responderaten

Die im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2004 präsentierten Updates der IES 031-, MA.17 - und ATAC-Studien zeigen bis zum Zeitpunkt der Auswertung im Letrozol-Arm um 5,0 % weniger Rezidiv- und Todesfälle als im Tamoxifen -Arm. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion um 39 % (33). Exemestan verbessert die Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens signifikant um 4,7 %. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion um 32 % gegenüber Tamoxifen (15). Für Anastrozol wurden 2,5 % weniger Rezidive und damit eine relative Risikoreduktion um 14 % in der frühen Adjuvanz beschrieben (follow-up 47 Monate). Dagegen ergab die Subgruppenanalyse der ATAC-Studie, dass nodalpositive Patientinnen mit positiven oder unbekanntem Hormonrezeptoren von Anastrozol

keinen signifikanten Vorteil im rezidivfreien Überleben (1,7 %) im Vergleich zum Tamoxifen erwarten können (3).

7.2.2. Osteoporose- und Frakturraten

In den verfügbaren adjuvanten Studien ist die erhöhte Osteoporose- und Frakturrate als kritischste Langzeitkomplikation aller Aromataseinhibitoren anzusehen (119). Als mögliche Ursache könnte neben dem Wegfall des präventiven Tamoxifen-Effekts, die Reduktion des Östrogen-Spiegels im Serum sein. Eine dritte potenzielle Ursache ist die Hemmung der Aromataseaktivität im Knochen.

In der ATAC-Studie war unter Anastrozol ein signifikanter Anstieg der Frakturhäufigkeit um 5,9 % ($p < 0,0001$) im Vergleich zu 3,7 % in der Tamoxifengruppe nach 31 Monaten zu verzeichnen. Ein Update der Analyse nach 47 Monaten bestätigte zudem, dass die Frakturhäufigkeit in der Anastrozol-Gruppe auch im weiteren Verlauf stärker anstieg als in der Tamoxifengruppe (7,1 % vs. 4,4 %) (88). Die aktuellen Daten der ATAC-Studie, die auf dem SABCS 2004 demonstriert wurden, bestätigten diese Ergebnisse gegenüber Tamoxifen deutlich. Der Analyse zufolge ist die Frakturrate nach 68 Monaten follow-up auf 11 % vs. 7,7 % gestiegen. Das bedeutet, dass wahrscheinlich jede 9. Patientin im Verlauf der 5-jährigen Anastrozolbehandlung eine Fraktur erleiden wird, jedoch nur jede 13. mit Tamoxifen behandelte Frau (SABCS 2004 abstr. 1).

In der MA-17-Studie war unter Letrozol die Osteoporoserate 5,8 % vs. 4,5 % in einer Placebogruppe erhöht (nicht signifikant). Diese Aussage trifft auch für die Frakturrate 3,6 % vs. 2,9 % zu (15).

Untersuchungen von Goss et al. (in 2001) an ovariectomierten Ratten ließen zunächst vermuten, dass Exemestan substanzerhaltend auf die Knochendichte wirken könnte. Die Tiere wiesen eine um 7,4 % - 14,8 % höhere Knochendichte der Lendenwirbelsäule auf. Darüber hinaus verminderte Exemestan den ovariectomiebedingten Anstieg von Pyridinolin, einem Knochenabbauindikator, fast vollständig. Vermutlich ist der androgene Metabolit 17-Hydroxyexemestan dafür verantwortlich (32). Neue publizierte Daten der IES 031-Studie von 2004 zeigten auch für Exemestan eine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Unter Sequenztherapie von Exemestan im Vergleich zum Standardarm mit Tamoxifen waren sowohl hinsichtlich der Osteoporose-Inzidenz (Exemestan 7,4 % vs. Tamoxifen 5,7 %, $p = 0,05$) als auch bezüglich der Frakturrate (Exemestan 3,1 % vs. Tamoxifen 2,3 %, $p = 0,08$) deutlich schlechtere Ergebnisse für Exemestan zu verzeichnen (15). Da diese Daten innerhalb der IES-031 nicht signifikant unterschiedlich zu Tamoxifen waren, schlussfolgerten Coombes et al.,

dass die Behandlung mit Exemestan weniger knochentoxisch sein könnte. Sie empfehlen nach 2-3 jähriger Behandlung mit Tamoxifen auf Exemestan umzustellen (15).

Ob der steroidale Aromatasehemmer Exemestan eine effektive und unproblematischere Variante ist, muss weiterhin geprüft werden.

7.2.3. Allgemeine therapieassoziierte Nebenwirkungen

Laut ATAC-Studie war die Gabe von Anastrozol seltener mit Hitzewallungen (34,3 % vs. 39,7 %, $p < 0,0001$) und vaginalem Ausfluss (2,8 % vs. 11,4 %, $p < 0,0001$) verbunden als die Medikation mit Tamoxifen. Auch thrombembolische Ereignisse (2,1 % vs. 3,5 %), zerebrale Ischämien (1,0 % vs. 2,1 %) und Endometriumkarzinome (0,1 % vs. 0,5 %) wurden signifikant seltener beobachtet als unter Tamoxifen (88). Anastrozol, Exemestan und Letrozol waren gut verträglich, und es gab nur wenige Frauen im Vergleich zur Placebogruppe, die die Behandlung unterbrachen. Das Nebenwirkungsprofil der Aromataseinhibitoren bezüglich Hitzewallungen, Vaginalausfluss oder Blutungen sowie thrombembolischen Ereignissen fiel in den Beobachtungen günstiger bzw. entsprechend gleichwertig zum Tamoxifen aus (15, 3, 33).

7.2.4. Kognitive Veränderungen

Im Hippocampus haben Östrogene Mediator-Effekte auf die Östrogenrezeptoren. In den dort vorhandenen Neuronen lassen sich α - und β - Östrogenrezeptoren exprimieren (55). Das Enzym Aromatase sichert die elementare Östrogenversorgung der Neuronen in vielen Hirnregionen. Bei komplett inhibierter Östrogensynthese durch einen Aromatasehemmer lässt die Synapsenplastizität im Hippocampus nach und die neuroprotektiven Östrogeneffekte werden herabgesetzt. Folgen könnten neurodegenerative Veränderungen mit Lern- und Gedächtnisproblemen sein. Die Aromataseforschung weist auf eine mögliche Neurodegeneration, z.B. eine Demenz bis zum Alzheimer-Risiko bei längerfristiger Anwendung der Substanzen hin (118). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit durch Studien die Frage nach dem Risiko für das Gehirn unter langfristiger Medikation mit einem Aromataseinhibitor zu klären.

8. Zusammenfassung

Ziel dieser prospektiven Studie war es, die Äquivalenz von Toremifen im Vergleich zu Tamoxifen insbesondere hinsichtlich des Knochenstoffwechsels zu beschreiben. Dafür wurden 26 postmenopausale Patientinnen mit einem nodalnegativen und rezeptorpositiven Mammakarzinom in der adjuvanten Situation ausgewählt und über ein Jahr beobachtet. Die Messung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule LWK 1 - 4 wurde durch Parameter des Knochenstoffwechsels und durch subjektive Beschwerdenerfassung mittels Fragebogen ergänzt. Weiterhin wurden entsprechende Surrogate ausgewählt, um eine geeignete Beschreibung der Medikamentenwirkung, insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen, zu erreichen: Lipidstoffwechsel, kardiovaskuläres Risiko, Endometriumveränderungen und weitere spezifische Nebenwirkungen wie vasomotorische Symptome, vaginale und okuläre Veränderungen sowie thrombembolische Ereignisse. Die Ergebnisse wurden den Daten vergleichbarer Studien zu Toremifen und Tamoxifen gegenübergestellt und diskutiert. Um die Varianz der Laborwerte und Knochendichtemessungen so gering wie möglich zu halten, erfolgten die Blutentnahmen zu gleichen Tageszeiten, die Bestimmung in einem Referenzlabor, an einem Mess-Standort bzw. mit einem Messgerät.

Hinsichtlich der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule war im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten unter Medikation mit Toremifen eine nicht signifikante Verringerung um 0,5 % zu verzeichnen. Übereinstimmend mit der ausgewerteten Literatur wies Toremifen keine Verbesserung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule auf. Die Ausscheidung von Pyridinium-Crosslinks im Urin, als Parameter für den Abbau von Knochen- und Knorpelsubstanz, war signifikant um 43,9 % verringert. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Untersuchungen kann man schlussfolgern, dass Toremifen zwar weniger osteoprotektiv als Tamoxifen wirkt, jedoch zumindest die Knochensubstanz erhält und den altersbedingten Knochendichteverlust aufhalten kann. Bisher gibt es keine verfügbaren Langzeitergebnisse, da Toremifen noch nicht in der adjuvanten Situation zugelassen ist und im klinischen Gebrauch gewöhnlich nicht längerfristig verordnet wird. Das macht es insgesamt schwer, seinen Effekt auf die BMD zu beurteilen.

Serum-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein und Low-Density-Lipoprotein unterlagen signifikanten Änderungen, aus denen sich ein signifikant erniedrigter LDL/HDL-Quotient und ein stärkerer antiatherogener Effekt ableiten ließ. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und denen von Saarto, Gylling und Kusama beeinflusste Toremifen die-

jenigen Lipoproteine günstig, die mit einem niedrigeren Risiko für die koronare Herzkrankheit verbunden waren. Daraus konnte geschlussfolgert werden, dass Toremifen einen stärkeren antiatherogenen Effekt besitzt. Die physiologische Relevanz der Veränderungen unter Therapie mit Toremifen, könnte lt. Schätzungen aus dem Lipid Research Clinical Program von 1989 und angewendet auf die eigenen Ergebnisse in einer Risikoreduktion der koronaren Herzkrankheit um ca. 15,8 % liegen. Eine Risikoreduktion um 36 % ließ sich aus den angestiegenen HDL-Werten schlussfolgern.

Die Zunahme der Schleimhautdicke im Corpus uteri von durchschnittlich 2,5 mm bei 34,6 % der Patientinnen war signifikant. Im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten waren keine Hinweise für ein Endometriumkarzinom in der Toremifengruppe zu verzeichnen. Proliferative Endometriumveränderungen traten bei 43 % der Patientinnen auf. In diesem Zusammenhang wurden keine Blutungen beobachtet. Bei einer Patientin erfolgte die histologische Abklärung auf Grund einer Endometriumhyperplasie von 14 mm und inhomogener Cavumstrukturen (adenozystische Schleimhautpolypen). Toremifen und Tamoxifen führen zu vergleichbaren Endometriumdicken. Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms war für Tamoxifen höher als für Toremifen. Die jährliche Hazard-Ratio (pro 1000 Patienten) für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Frauen mit Brustkrebs und adjuvanter Toremifentherapie betrug 1,14 vs. Tamoxifen 2,0 vs. Placebo 0,4.

In der vorliegenden Untersuchung waren Hitzewallungen bei 65,4 % und bei 53,8 % der Patientinnen Schweißausbrüche die häufigsten Nebenwirkungen. Diese waren jedoch nach sechs Monaten von nachlassender Intensität. Vaginale Veränderungen wie Fluor vaginalis gaben im Patientenkollektiv vor Behandlungsbeginn 15 %, nach sechs Monaten 42,3 % und nach 12 Monaten noch 26,9 % der Patientinnen an. Die beiden vorgenannten Ereignisformen entsprechen signifikanten Veränderungen unter Toremifen 60 mg pro Tag innerhalb eines Jahres.

Auch wenn in dieser Hinsicht die Erwartungen von Toremifen nicht klarer bestätigt werden konnten, war es seitens der allgemeinen Verträglichkeit im Vergleich zu Tamoxifen als günstiger einzustufen.

Die empfohlenen Tumoraromatasehemmer warten mit einer höheren Responserate auf, ziehen aber signifikant ungünstige Effekte auf den Knochenstoffwechsel nach sich.

Man muss davon ausgehen, dass selbst ein geringer negativer Knochenstoffwechseleffekt auf lange Sicht im Rahmen der adjuvanten Therapie oder der Prävention des Mammakarzinoms zu einem erheblichen Problem kumulieren kann. Dabei spielt das Frakturrisiko ein entscheidendes Kriterium, das in Langzeitstudien geprüft werden muss. Für die Tumoraromata-

sehemmer sind die Daten bezüglich potenzieller Langzeitkomplikationen noch nicht ausreichend validiert.

Tamoxifen bleibt bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom Standard und Tumoraromatasehemmer werden bei Kontraindikationen für Tamoxifen empfohlen. Toremifen kann jedoch als Antiöstrogen der zweiten Generation in der Therapie des Mammakarzinoms hinsichtlich seiner Wirkung auf den Knochenstoffwechsel und seiner Verträglichkeit eine Alternative zum Tamoxifen darstellen. Mit Toremifen 60 mg kann damit das Ziel einer vollständigen, langfristigen endokrinen Therapie verfolgt werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Barany, E., Morsing, P., Müller, W., Ställberg, G., Stenhagen, E.: Inhibition of estrogen-induced proliferation of the vaginal epithelium in the rat by topical application of certain 4,4'-hydroxydiphenylalkanes and related compounds. *Acta Soc Med Uppsalien-sis.* 72. 68-75 (1955)
2. Batzler, W. U., Eisinger, B., et al.: Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Krebs in Deutschland.3.erweiterte, aktualisierte Auflage, Saarbrücken (2002)
3. Baum, M., Buzdar, A. U., Cuzick, J. et al.: Anastrozol alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 359. 2131-2139 (2002)
4. Beatson, G. W.: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet.* 2. 104-107, 162-165 (1896)
5. Bertelli, G., Queirolo, P., Vecchio, S. Angiolini, C., Bergaglio, M., Del Mastro, L., Signorini, A., Valenzano, M., Venturini, M.: Toremifene as a Substitute for Adjuvant Tamoxifen in Breast Cancer Patients. *Anticancer Research.* 20. 3659-3662 (2000)
6. Bertz, J., Hentschel, S., Hundsdörfer, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Lehnert, M., Schön, D., Stegmaier, C., Ziegler, H.: Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut. 4.überarbeitete, aktualisierte Aufl., Saarbrücken. 48-49 (2004)
7. Blumsohn, A., Naylor, K.E., Assiri, A.M.A., Eastell, R.: Different responses of biochemical markers of bone resorption to bisphosphonate therapy in Paget disease. *Clin Chem.*41. 1592-1598 (1995)
8. Bruning, P. F.: Droloxifene, a new anti-oestrogen in postmenopausal advanced breast cancer: preliminary results of a double-blind dose-finding phase II trial. *Eur J Cancer.*28A. 1404-1407 (1992)
9. Buzdar, A.U., Hortobagi, G.N.: Tamoxifen and toremifene in breast cancer: comparison of safety and efficacy. *J Clin Oncol.* 16. 348-358 (1998)
10. Buzdar, A.U.: Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 28. 291-304 (2001)
11. Calvo, M.S., Eyre, D.R., Grundberg, C.M.: Molecular Basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev.*17.333-368 (1996)
12. Christiansen,C.: Hormone replacement therapy and osteoporosis. *Maturitas.Suppl.*23. 71-76 (1996)

13. Citron, M.L., Berry, D.A., Cirrincione, C.: Randomized trial of dosedense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.*21(8). 1431. Erratum in *J Clin Oncol* .21(11). 2226 (2003)
14. Cook, J.W., Dodds, E.C., Hewett, C.L.: A synthetic oestrus-exciting compound. *Nature.* 131. 56-57 (1933)
15. Coombes, R.C., Hall, E., Gibson, L. et al.: A randomised trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.*350 (11). 1081-1092 (2004)
16. Cuzick, J.: The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial in postmenopausal women with early breast cancer –updated efficacy results based on a median follow-up of 47 months. *The Breast.* 12 (Suppl.), 47 (2003)
17. Cuzick, J., Wang, D.Y., Bulbrook, R.D.: The prevention of breast cancer. *Lancet* 1. 83-86 (1986)
18. Dao, T.L., Huggins, C.: Bilateral adrenalectomy in the treatment of cancer of the breast. *Arch Surg.*71. 645-657 (1955)
19. DeCourmelles, F.V.: La radiotherapie indirecte ou dirigee par les correlations organiques. *Arch Elect Med.* 32. 264 (1922)
20. Dewar, J.A., Horobin, J.M., Preece, P.E. et al: Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ.* 305. 225-226 (1992)
21. Di Salle, E., Zacchero, T., Ornati, G.: Antioestrogenic and antitumor properties of the new triphenylethylene derivative toremifene in the rat. *J Steroid Biochem.* 36. 203-206 (1990)
22. Dodds, E.C., Goldberg, L., Lawson, W., Robinson, R.: Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature.* 141. 247-248 (1938)
23. Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, D.: *Globocan 2001: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0.* IARC Press. URL: <http://www-dep.iarc.fr/globocan.html> (2001)
24. Fornander, T., Cedermark, B., Mattson, A. et al.: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet.* 1. 117-120 (1989)
25. Gams, R.: Phase III trials of toremifene vs. tamoxifen. *Oncology.Suppl.*4. 23-35 (1997)
26. Garnero, P., Shih, W.J., Gineyts, E., Karpf, D.B., Delmas, P.D.: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab.*79.1693-1700 (1994)

27. Gerber, B., Krause, A., Muller, H. et al.: Effects of tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective longterm study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol.*18. 3464-3470 (2000)
28. Gerber, B.: Molekulare Analyse von Prognose-, Prädikтивfaktoren und Surogatmarkern bei gynäkologischen Karzinomen. In: Beckmann, M.W. (Hrsg.): *Molekulare Medizin in der Frauenheilkunde* Steinkopf, Darmstadt, 315-328 (2002)
29. Gershanovich, M., Garin, A., Baltina, D., Kurvet, A., Kangas, L., Ellmen, J.: A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.*45.251-262 (1997)
30. Goldstein, S.R.: Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol.*170. 447-451 (1995)
31. Gordon, D.J., Probstfield, J.L., Garrison, R.J. et al: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 79. 8-15 (1989)
32. Goss, P.E., Grynopas, M., Qu, S., Hu, H.: The effects of exemestane on bone and lipids in the ovariectomized rat. 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, USA 2001
33. Goss, P.E., Ingle, J.N., Martino, S., Robert, N.J. et al.: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 349 (19). 1793-1802 (2003)
34. Grey, A.B., Stapleton, J.P., Evans, M.C., Tatnell, M.A., Ames, R.W., Reid, I.R.: The effects of the antioestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med.* 99. 636-641 (1995)
35. Gundersen, S., Kvaloy, S.: Chlortamoxifen (toremifen), a new antiestrogen in the treatment of advanced breast cancer. A phase II study. *Breast Cancer Research and Treatment.*14. 153 (1989)
36. Gylling, H., Pyrhönen, S., Mantyla, E., Maenpaa, H., Kangas, L., Miettinen, T.A.: Tamoxifen and toremifene lower serum cholesterol by inhibition of Δ^8 -cholestenol conversion to lathosterol in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 13 (12). 2900-2905 (1995)
37. Hayes, D.F., Van Zyl, J.A., Hacking, A. et al.: Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.*13. 2556-2556 (1995)
38. Hauser, G.A., Huber, P., Keller, J., Lauritzen C., Schneider, H.P.G.: Evaluation der klimakterischen Beschwerden (Menopausen Rating Scale [MRS]). *Zentralbl Gynäk.*116. 16-23 (1995)
39. Henderson, I.C., Berry, D.A., Demetri, G.D. et al.: Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant

- chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 21(6). 976-983 (2003)
40. Herbst, A.L., Griffiths, C.T., Kistner, R.W.: Clomiphene citrate (NSC-35770) in disseminated mammary carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 43. 39-41 (1964)
 41. Hietanen, T., Baltina, D., Johansson, R. et al.: High dose toremifene(240mg/day) is effective as first line hormonal treatment in advanced breast cancer. An ongoing phase II multicenter Finnish-Latvian cooperation study. *Breast Cancer Res and Treatment.* 16. S37-S40 (1990)
 42. Hietanen, T., Hakala, T., Baltina, D., et al.: Open phase II study of high-dose toremifene as a first-line therapy for advanced breast cancer. *Oncology.Suppl.* 4. 37-40 (1997)
 43. Holli, K., Valavaara, R., Blanco, G., Kataja, V., Hietanen, P. et al.: Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 18. 3487-3494 (2000)
 44. Homesley, H.D., Shemano, I., Gams, R. et al.: Antioestrogenic potency of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women. *Am J Clin Oncol.* 16. 117-122 (1993)
 45. Howell, A., Downey, S., Anderson, E.: New endocrine therapies for breast cancer. *Eur J Cancer.* 32. A576-A588. (1996)
 46. International Agency for Research on Cancer: Some Pharmaceutical Drugs. Lyon, France, IARC Press, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Vol 66. (1996)
 47. Jackisch, C., Wagner, U.: St.-Gallen-Konsensus 2003 praxisnah aufgearbeitet. *Geburtsh Frauenheilk.* 63. 581-583. (2003)
 48. Jakisch, C., Hadji, P., Rody, A., Bock, K., Wagner, U.: Wirkungsmechanismen von Hormontherapien. In: Lüftner, D., Possinger, K.: *Hormontherapie des Mammakarzinoms – Der Weg durch den Paradigmenwechsel.* 2 Aufl. UNI-MED Bremen, London, Boston. 37-37 (2004)
 49. Joensuu, H., Holli, K., Oksanen, H., Valavaara, R.: Serum lipid levels during and after adjuvant toremifene or tamoxifen therapy for breast cancer. *Breast Canc Res Treat.* 63. 225-234 (2000)
 50. Johnsten, S.R., Haynes, B.P., Smith, I.E. et al.: Acquired tamoxifen resistance in human breast cancer and reduced intratumoral drug concentration. *Lancet.* 342. 615-621 (1993)
 51. Kaufmann, M., Sindermann, H., Burk, K., Hilgard, P.: Multicentric phase II trial and tolerance of toremifene (FC-1157a) in patients with hormonally pretreated advanced breast cancer. Orion Corporation. Orion Pharma study report 5/032. (22.2.1993)
 52. Kaufmann, M.: Aktuelle Empfehlungen vom St. Gallen-Consensus-Meeting. *Onkologie heute.* 2. 30-32 (2005)

53. Klijn, J.G.M., DeJong, F.H.: Treatment with a luteinizing hormone releasing hormone analogue (Buserilin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1. 1213-1216 (1982)
54. Kovanen, P. T., Brown, M. S., Goldstein, J. L.: Increased binding of low density lipoprotein to liver membranes from rats treated with 17 alpha-ethinyl estradiol.: *J Biol Chem*. 254. 1367-1373 (1979)
55. Kretz, O. et al.: Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis. *J Neurosci*. 24. 5913-5921 (2004)
56. Kruse, H.P.: Osteoporose In: Schneider, J., Weitzel, H. (Hrsg): *Das Klimakterium: Endokrinologie, Pharmakologie der Hormone und Hormonsubstitution*, Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. 180-185 (2000)
57. Kristensen, B., Ejlersen, B., Dalgaard, P., Larsen, L., Holmegard, S.N., Transbol, I.: Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patient: a randomized study. *J Clin Oncol*. 12. 992-997 (1994)
58. Kusama, M., Miyauchi, K., Aoyama, H., Sano, M., Kimura, M., Mitsuyama, S., Komaki, K., Doihara, H.: Effects of toremifene (TOR) and tamoxifen (TAM) on serum lipids. *Breast Cancer Res Treat*. 88. 1-8 (2004)
59. Legha, S.S., Carter, S.K.: Antioestrogens in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 3. 205-216 (1976)
60. Lellé, R.: Primary Therapy for Early Breast Cancer. Bericht von der 9.internationalen Konferenz 26. bis 29. Januar 2005 in St. Gallen. *Gyn Kompakt*. 1-2. info@lellenet.de (2005)
61. Lerner, L.J., Holthaus, F.J.J., Thompson, C.R.: A non-steroidal estrogen antagonist 1-(p-2-diethylaminoethoxyphenyl)-1-phenyl-2-p- methoxyphenyl-ethanol. *Endocrinology*. 63. 295-318 (1958)
62. Lerner, L.J., Jordan, V.C.: Development of antioestrogens and their use in breast cancer: Eight Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res*. 50. 4177-4189 (1990)
63. Lindsay, R. The oestrogen receptor in bone – evolution of our knowledge. *Br J Obstet Gynecol*. 103. 16-19. (1996)
64. Lipid Research Clinical Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. reduction in increase of coronary heart disease. *JAMA*. 251. 351-364 (1989)
65. Lønning, P.E., Lien, E.A.: Mechanism of action of endocrine treatment in breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 21(1/3). 158-193 (1995)
66. Love, C.D.B., Muir, B.B., Scrimgeour, J.B. et al.: Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and in evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol*. 17. 2050-2054 (1999)

67. Love, R.R., Wiebe, D.A., Newcomb, P.A. et al.: Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 115. 860-864 (1991)
68. Love, R.R., Mazess, R.B., Barden, H.S., Newcomb, P.A., Jordan, V.C., Carbone, P.P., DeMets, D.L.: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.*326. 852-856 (1992)
69. Luft, R., Olivrecona, H., Sjogren, B.: Hypophysectomy in man. *Nord Med* 47. 351 (1953)
70. Lüftner, D., Possinger, K.: Wirkungsmechanismen von Hormontherapien. In: *Hormontherapie des Mammakarzinoms - Der Weg durch den Paradigmenwechsel.*38-39.Uni-Med Bremen (2004)
71. Mäenpää, J., Ellmén, J., Pasanen, T., Kaukonen, M.: Correspondence Re: Effects of the antioestrogens tamoxifen, toremifene, and ICI 182,780 on endometrial cancer growth. *J Nat Canc Inst.* 91(11). 972-973 (1999)
72. Mäenpää, J., Holli, K., Pasanen, T.: toremifene: where do we stand? *Eur J Canc.* 36. 59-67 (2000)
73. Mäenpää, J., Wallén, M.J., Tomàs, E., Visakorpi, T., Holli, K.,: K-ras mutations in endometria of postmenopausal breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen(TAM) or toremifene(TOR). *Proc ASCO* 20:2510a (2001)
74. Marttunen, M.B., Hietanen, P., Tiitinen, A., Ylikorkala, O.: Comparison of Effects of Tamoxifen an Toremifene on Bone Biochemistry and Bone Mineral Density in Postmenopausal Breast Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.*38: 1158-1162 (1998)
75. Marttunen, M.B., Hietanen, P., Tiitinen, A., Viinikka, L., Ylikorkala, O.: Antioestrogens reduce plasma levels of endothelin-1 without affecting nitrate levels in breast cancer patients. *Gynecol Endocrinol.* 14. 55-59 (2000)
76. Marttunen, M.B., Cacciatore, P., Pyrhönen, S., Hietanen, P., Tiitinen, A., Ylikorkala, O.: Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. *Br J Canc.* 84(7). 897-902 (2001)
77. Mc Donald, C.C., Alexander, F.E., Whyte,B.W. et al.: Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomized trial. *Br Med J.*311. 977-980 (1995)
78. McGonigle, K.F., Shaw, S.I., Vasilev, S.A., Odom-Maryon, T., Roy, S., Simpson, J.F.: Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. *Am J Obstet Gynecol.*178. 1145-1150 (1998)
79. Metka, M.: Extragenitale Symptome des Klimakteriums der Frau. *Gynäko-Endokrinologie.* 3. 5-14 (1993)
80. Miller, W.R.: In: *Endocrine therapy in breast cancer* ed. Miller, W.R., Dekker (2002)

81. Modig, H., Borgström, S., Nilsson, I. et al.: Phase II clinical study of toremifene in patients with breast cancer. Preliminary communication. *J Steroid Biochem.*36. 235-236 (1990)
82. Modig, H., Sander, S., Westman, G. et al.: high dose toremifene in the treatment of advanced breast cancer progressing during tamoxifen treatment. Phase II clinical study with 240 mg. Final Study Report, May 15, (Data on file, Orion Farnos Pharmaceuticals) (1991)
83. Morales, M., Santana, N., Soria, a., Mosquera, A., Ordovas, J., Novoa, J., Betancor, P., Valeron, P.F., Diaz-Chico, B., Chirino, R.: Effects of tamoxifen on serum lipid and apolipoprotein levels in postmenopausal patients with breast cancer.: *Breast Cancer Research and Treatment.* 40/3. 265-270 (1996)
84. Morello, K.C., Wurz, G.T., DeGregorio, M.W.: SERMs: current status and future trends. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 43. 63-76 (2002)
85. Morris, C., Wakeling, A.: Fulvestrant ("Faslodex")- a new treatment option for patients progression on prior endocrine therapy. *Endocrine Related Cancer.*9. 267-276. (2002)
86. Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perz-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A. et al.: Superior efficacy of letrozol versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer : results of a phase III study of International Letrozol Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 19. 2596-2606 (2001)
87. Muir, C., Waterhouse, J., Mack, T., Powell, J., Whelan, S.: *Cancer Incidence in Five Continents.* IARC Scientific Publication No 88. Lyon: International Agency for Research on Cancer (1988)
88. No Authors Listed: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.*359. 2131-2139 (2002)
89. Nicolo, G., Pujic, N. et al: K-ras mutations in endometrial samples from breast cancer patients treated with tamoxifen. *Proc ASCO.*19.1516a.(2000)
90. Nomura, Y., Tominaga, T., Abe, O., Ogawa, N.: Clinical evaluation of NK 622 (toremifene citrate) in advanced or recurrent breast cancer- a comparative study by a double blind method with tamoxifen. *Jpn J Cancer Chemoth.*20.247-258 (1993)
91. O'Reagan, R.M., Cisneros, A., England, G.M, MacGregor, J.I. et al.: Effects of the antiestrogens tamoxifen, toremifene, and ICI 182,780 on endometrial cancer growth. *J Nat Canc Inst.* 90(20). 1552-1558 (1998)
92. Parkkari, M., Paakkala, A.M., Salminen, L., Holli, K., Finnish Breast Cancer Group: Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand.*81.459-499 (2003)
93. Paech, K. et al.: Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites [see comments]. *Science.*277.1508-1510 (1997)

94. Pearson, O.H., Ray, B.S.: Results of hypophysectomy in the treatment of metastatic mammary carcinoma. *Cancer*. 12. 85-93 (1959)
95. Powles, T.J., Tillyer, C.R., Jones, A.L. et al: Prevention of breast cancer with tamoxifen- An update on the Royal Marsden Hospital pilot programme. *Eur J Cancer Inst* . 26. 680-684 (1990)
96. Powles, T.J., Hikiishi, T., Kanis, J.A., Tidy, A., Ashley, S.: Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*.14. 78-84 (1996)
97. Pukkala, E., Kyyrönen, P., Sankila, R., Holli, K.: Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int J Canc*. 100. 337-341 (2002)
98. Pyrhönen, S., Valavaara, R., Heikkinen, M. et al: Treatment of advanced breast cancer with 30 mg toremifene: A phase II-study Preliminary communications. *J Steroid Biochem*. 36. 227-228 (1990)
99. Pyrhönen, S., Valavaara, R., Modig, H. et al.: Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer: a randomized double blind, the „Nordic“ phase III study. *Br J Cancer*.76. 270-277 (1997)
100. Pyrhönen, S., Ellmen, J., Gershanovich, M., Tominaga, T., Kaufmann, M., Hayes, D.F.: Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antioestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 56. 133-143 (1999)
101. Ruttqvist, L.E., Mattson, A.: Cardiac and thrombembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. *J Natl Cancer Inst*. 85. 1398-1406 (1993)
102. Saarto, T., Blomqvist, C., Ehnholm, C., Taskinen, M.R., Elomaa, I.: Antiatherogenic effects of adjuvant antioestrogens: A randomized trial comparing the effects of tamoxifen and toremifene on plasma lipid levels in postmenopausal women with node positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 14. 429-439 (1996)
103. Saarto, T., Vehmanen, L., Elomaa, I., Välimäki, M., Mäkelä, P., Blomqvist, C.: The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Brit J Cancer*.84 (8). 1047-1051 (2001)
104. Sacks, F.M., Walsh, B.W.: Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 5. 236-240 (1994)
105. Sagar, S.: High dose toremifene in the treatment of advanced breast cancer, resistant to or relapsed after tamoxifen therapy. Phase II clinical study with 200mg. Final Study Report, May 15 (Data on file, Orion Farnos Pharmaceuticals) (1991)

106. Sasano, H., Harad, N.: Intratumoral aromatase in human breast, endometrial and other malignancies. *Endocr Rev.* 19.593-607 (1998)
107. Seibel, M.J., Raue, F.: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik. *Clin Lab.* 42. 135-140 (1996)
108. Shapiro, C.L., Recht, A.: Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet.* 334. 1997-2008 (2001)
109. Staels, B., Auwerx, J., Chan, L., van Tol, A., Rosseneu, M., Verhoeven, G.: Influence of development, estrogens, and food intake on apolipoprotein A-I, A-II, and E mRNA in rat liver and intestine.: *J Lipid Res.* 30. 1137-1145 (1989)
110. Tiitinen, A., Nikander, E., Hietanen, P., Metsa-Heikkilä, M., Ylikorkala, O.: Changes in bone mineral density during and after 3 years`use of tamoxifen or toremifene. *Maturitas The Europ J of the Europ Menopause.* 48. 321-327 (2004)
111. Tomàs, E., Kauppila, A., Blanco, G., Apaja-Sarkkinen, M., Laatikainen: Comparison between the effects of tamoxifen and toremifene on the uterus in postmenopausal breast cancer patients. *Gyn Oncol.* 59. 261-266 (1995)
112. Touraine, P., Driguez, P., Cartier, I., Yaneva, H., Kuttenn, F., Mauvais-Jarvis, P.: Lack of induction of endometrial hyperplasia with tamoxifen. *Lancet.* 345. 251-255 (1995)
113. Turner, R.T., Rigges, B.L., Spelsberg, T.C.: Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev.* 15.275-300.(1994)
114. Valavaara, R., Pyrhönen, S., Heikkinen, M., Rissanen, P., Blanco, G.: Toremifen, a new antioestrogenic compound for treatment of advanced breast cancer: phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 24. 785-790 (1988)
115. Valavaara, R., Pyrhönen, S., Heikkinen, M. et al.: Safety and efficacy of toremifen in breast cancer patients. A phase II study. *J Steroid Biochem.* 36. 229-231 (1990)
116. Wallén, M., Tomàs, E., Visakorpi, T., Holli, K., Mäenpää, J.: Endometrial K-ras mutations in postmenopausal breast cancer patients with adjuvant tamoxifen or toremifene. *Cancer Chemother Pharmacol.* 55.343-346 (2005)
117. Ward, R.L., Morgan, G., Dalley, D., Kelly, P.J.: Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femur bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner.* 22. 97-94 (1993)
118. Wenderlein, J.M.: Aromatasehemmer riskant für das Gehirn? Adjuvante Brustkrebstherapie postmenopausal für 5 Jahre Tamoxifen und / oder Aromatasehemmer? *Geburtsh Frauenheilk.* 65.144-14 (2005)
119. Winer, E., Hudis, C., Burstein, H.J., Wolff, A.C. et al.: American Society of Clinical Oncology Technology Assesment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol.* 23(3). 1-11 (2005)

120. WHO Adverse Reaction Dictionary. WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring, March, 1988. Uppsala, Schweden
121. WHO: Deutsches Ärzteblatt 95. B-2032 (16), 1998
122. Wolf, D.M., Craig Jordan, V.: Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol.* 45.118-128 (1992)
123. Yao, K., Jordan, V.C.: Questions about Tamoxifen and the future use of antioestrogene. *The Oncologist*.3. 104-110 (1998)
124. Franke, J.: Diagnostik der Osteoporose – Leitlinien. *Osteologie*.5. 162-173 (1996)

10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Strukturformeln SERM	16
Abbildung 2: Wirkungsmechanismus von Toremifen	17
Abbildung 3: Altersstruktur des Patientinnenkollektivs	30
Abbildung 4: Karzinomverteilung im Kollektiv	31
Abbildung 5: Knochenmineraldichte Mittelwerte	32
Abbildung 6: Knochendichte in LWK 1– 4 Vertrauensbereich	33
Abbildung 7: Knochendichte in LWK 1– 4 als T-Score	33
Abbildung 8: knochenspezifischen alkalischen Phosphatase	34
Abbildung 9: Serum-Calcium	34
Abbildung10: Crosslinks	35
Abbildung 11: knochenspezifische Beschwerden in 2-facher Graduierung	36
Abbildung 12: knochenspezifische Beschwerden	36
Abbildung 13: HDL	37
Abbildung 14: LDL	38
Abbildung 15: Cholesterol	38
Abbildung 16: LDL/HDL-Ratio	39
Abbildung 17: Veränderungen am Endometrium	40
Abbildung 18: Vegetative Nebenwirkungen	41
Tabelle 1: Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms 2000 laut WHO	9
Tabelle 2: Kriterien für niedriges Risiko - St. Gallen 2005	11
Tabelle 3: Kriterien für mittleres Risiko – St. Gallen 2005	11
Tabelle 4: Kriterien für hohes Risiko - St. Gallen 2005	12
Tabelle 5: Adjuvante Therapie - niedriges Risiko	12
Tabelle 6: Adjuvante Therapie - mittleres Risiko	13
Tabelle 7: Adjuvante Therapie - hohes Risiko	13
Tabelle 8: Medikamente in der hormonellen Therapie des Mammakarzinoms	22
Tabelle 9: Veränderungen im Lipidstoffwechsel Toremifen und Tamoxifen	49

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. habil. M. Löttge für die Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Beratung bei dessen Bearbeitung.

Herrn Dr. med. W. Spieler danke ich für die Durchführung der Knochendichtemessungen in seiner Praxis und Unterstützung bei deren Interpretation einschließlich der Auswertung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Dannenberg, Arztpraxis für medizinische Mikrobiologie und Laboratoriumsdiagnostik, in Dessau für die Kooperation bei der Bestimmung der entsprechenden Parameter.

Herrn Schmidt vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke Universität und Herrn Günter Dörner, Diplom-Physiker, danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Mein weiterer Dank gilt meinen Patientinnen und den kooperierenden, niedergelassenen Frauenärzten in Magdeburg und Umgebung.

12. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto- von- Guericke- Universität zur Promotion eingereichte Promotion mit dem Titel

„Veränderungen im Knochenstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven, nodalnegativen Mammakarzinom“

in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Städtischen Klinikums, Lehrkrankenhauses der Otto- von- Guericke- Universität Magdeburg

mit der Unterstützung durch Privatdozent Dr. med. habil. M. Löttge

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind die Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 22.01.2006

Katrin Dörner

13. Lebenslauf

Herderstrasse 11
39108 Magdeburg
Telefon (0391) 7337121

Katrin Dömer

Persönliche Information

- Familienstand: ledig, ein Kind
- Staatsangehörigkeit: BRD
- Alter: 38 Jahre
- Geburtsort: Magdeburg

Ausbildung

1974 – 1984	Abschluss 10. Klasse „Lindenhof-Schule“	Magdeburg
1984 – 1986	Abitur „Geschwister- Scholl-Schule“	Magdeburg
1986 – 1987	Vorpraktikum: Klinik für Kinderpsychiatrie, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Akademie	Magdeburg
1987 – 1993	Studium Humanmedizin Medizinische Akademie	Magdeburg

Berufserfahrung

1993 – 1994	Ärztin im Praktikum Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe Kreiskrankenhaus	Haldensleben
18. April 1995	Approbation als Ärztin	
1994 - 1998	Assistenzärztin Abteilung für Gynäkologie Klinik St. Marienstift	Magdeburg
November 1999 – September 2000	Erziehungszeit	
1999 - 2002	Stationsärztin, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinik St. Marienstift	Magdeburg
seit 29.Mai 2002	Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	
seit 1.Januar 2003	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	

Städtisches Klinikum Magdeburg

seit 1.Mai 2004 Oberärztin (Schwerpunkte: Urogynäkologie, Fachambulanz)

**Spezielle
Qualifikationen**

September 2002 Subspezialisierung für gynäkologische Psychosomatik

Oktober 2000 DEGUM I: Sonographie weibliche Genitalorgane und geburtshilfliche Basisdiagnostik

Juni 1997 DEGUM Mammasonographie

September 2000 Fachkunde Strahlenschutz

1994 – 2001 Ausbildung Evangelische Krankenpflegeschule der Pfeifferschen Stiftungen Magdeburg, Berufung zum Mitglied und Fachprüferin des Prüfungsausschusses durch Landesamt für Versorgung und Soziales

2005 Grund- und Aufbaukurs Urogynäkologie

Mitgliedschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Berufsverband der Frauenärzte e.V.

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

Brustzentrum Magdeburg

Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie

14. Anlagen

Übersicht zum Mammakarzinom-Kollektiv (n=26)

ID-Nr.	Histologie	Lokalisation	Ab-latio	BET	Radi-atio	CMF	EC	pTNM-Klassifikation	ER/PR	sonstige
KL1	duktal	links		X	X	3	4	pT3/G2/L1/V0/N0	12/6	1995-1997 Tamoxifen 20 (%Endometriumhyperplasie)
IB2	lobulär	links	X			6		pT3/G3/L1/V0/N0	12/6	
HS3	duktal	links		X	X			pT2/G2/L1/V0/N0	6/6	
LW4	duktal	links	X					pT1b/G2/L1/V1/N0	9/0	
EK5	Mischtyp	links	X					pT2/G3/L1/V0/N0	12/6	Thrombozytopenie
CD6	lobulär	links		X	X	6		pT1c/G2/L1/V0/N0	9/2	
HS7	duktal	links	X			6		pT2/G3/L1/V0/N0	10/10	Hautexanthem
IK8	duktal	rechts		X	X			pT1b/G3/L1/V0/N0	9/6	
UR9	duktal	links		X	X			pT1c/G2/L1/N0	6/0	
DS10	duktal	links	X					pT1c/G2/L1/V0/N0	9/4	
RK11	duktal	rechts	X			6		pT2/G3/L1/N0i	9/6	
KH12	duktal	rechts		X	X	6		pT2/G3/L1/V1/N0	9/9	
GL13	duktal	links	X					pT1c2/G3/L1/V0/N0	12/12	
RA14	duktal	rechts	X					pT2/G2/L0/V0/N0	6/6	2/96-10/97 Tamoxifen20 (%Endometriumhyperplasie)
CS15	duktal	links	X					pT1b/G2/L1/V0/N0	12/6	
MH16	duktal	links	X			6		pT2/G3/L1/V1/N0	9/9	
EK17	lobulär	links	X			6		pT3/G2/L1/V0/N0	12/9	
DM18	duktal	links		X	X			pT1b/G2/L1/V0/N0	12/9	
IK19	duktal	links		X	X			pT1c/G3/L1/V0/N0	6/6	
GH20	duktal	links		X	X			pT1c/G3/L1/N0	12/6	
BW21	Mischtyp	links	X		X	6		pT2/G3/ L1/V1/N0	12/10	
MK22	duktal	rechts	X		X	6		pT2/G3/L0/V0/ N0	9/9	
UR23	duktal	rechts		X	X			pT2/G3/L1/V1/N0	12/10	
RS24	intraduktal	links		X	X			pT1c/G2/L0/V0/N0	9/10	
MG25	duktal	rechts	X					pT2/G2/L0/V1/N0	12/9	Z. n. Adnexextirpation beidseits (benigne)
WS26	duktal	rechts		X	X			pT1b/G2/L0/V0/N0	10/10	Z. n. Adnexextirpation beidseits (benigne)

BET brusterhaltende Therapie
 CMF Cyclophosphamid/ Methotrexat/ 5-Fluorouracil
 ER Östrogen-Rezeptor
 PR Progesteron-Rezeptor

Statistische Auswertung der Differenzen PRAE – POST

HYPOTHESE H0: Die Werte vor und nach Behandlung unterscheiden sich nicht signifikant, d. h. die Differenz ist 0 (der wahre Wert der Grundgesamtheit ist $m=0$; "TESTVALUE=0")

Änderung prae-post	N	Mean	Std.-Dev.	Sig. (2-tailed)	CI- 95% lower	CI- 95% upper	t (m,1- α /2); 95%	t	Ho [abs(t)>t(m;1- α /2): abgelehnt]
BMD	26	0,005	0,04	0,816	-0,035	0,044	2,06	0,236	angenommen
T-score	26	-0,283	0,49	0,104	-0,628	0,063	2,06	-1,687	angenommen
BSR1	26	-1,077	6,63	0,684	-6,456	4,302	2,06	-0,412	angenommen
BSR2	26	3,27	9,36	0,282	-2,862	9,400	2,06	1,098	angenommen
Ca	26	-0,085	0,15	0,037	-0,164	-0,006	2,06	-2,208	abgelehnt
P	26	-0,075	0,33	0,515	-0,309	0,159	2,06	-0,660	angenommen
AP	26	0,274	0,54	0,100	-0,056	0,605	2,06	1,709	angenommen
Iso_AP	26	-16,14	20,91	0,005	-27,042	-5,232	2,06	-3,048	abgelehnt
PTH	26	-0,404	1,38	0,325	-1,232	0,424	2,06	-1,004	angenommen
Osteocalcin	26	-3,388	7,92	0,273	-9,618	2,843	2,06	-1,120	angenommen
Chol	26	0,412	0,68	0,043	0,014	0,810	2,06	2,134	abgelehnt
HDL	26	-0,475	0,37	0,006	-0,800	-0,149	2,06	-3,001	abgelehnt
LDL	26	0,689	0,71	0,003	0,255	1,122	2,06	3,268	abgelehnt
TG	26	-0,192	0,70	0,292	-0,558	0,175	2,06	-1,076	angenommen
ASAT	26	-0,011	0,07	0,613	-0,054	0,033	2,06	-0,512	angenommen
ALAT	26	-0,022	0,11	0,541	-0,096	0,052	2,06	-0,620	angenommen
cl	26	40,81	30,99	0,00004	23,901	57,715	2,06	4,972	abgelehnt
NTx	26	10,02	16,91	0,125	-2,986	23,017	2,06	1,587	angenommen
Ca_Urin	26	-0,003	0,61	0,989	-0,459	0,453	2,06	-0,014	angenommen
BW	26	-1,096	2,47	0,077	-2,319	0,127	2,06	-1,846	angenommen
BL	26	-0,003	0,01	0,446	-0,011	0,005	2,06	-0,775	angenommen
BMI	26	5,445	12,34	0,376	-6,997	17,886	2,06	0,902	angenommen
Endometrium	26	-2,494	2,84	0,005	-4,141	-0,848	2,06	-3,121	abgelehnt
LDL/HDL	26	0,834	0,59	0,00004	0,486	1,182	2,06	4,943	abgelehnt

Änderung prae-post	N	Mean	Std.- Dev.	Sig. (2- tailed)	CI- 95% lower	CI- 95% upper	t (m,1- α /2); 95%	t	Ho [abs(t)>t(m;1- α /2): abgelehnt]]	
Alter [a]	25	-0,50	4,24	0,561	-2,248	1,248	2,06	-0,589	angenommen	
L [cm]	25	-0,20	4,24	0,816	-2,796	2,396	3,06	-0,236	angenommen	
M[kg]	25	0,40	8,81	0,822	-6,755	7,555	4,06	0,227	angenommen	
BMD	25	0,01	0,08	0,492	-0,069	0,091	5,06	0,698	angenommen	
Osteocalcin [ng/ml]	25	0,10	7,61	0,948	-9,121	9,321	6,06	0,066	angenommen	
CrossLaps™ µg/mmol Krea	25	-17,00	130,82	0,522	-	201,721	167,72	7,06	-0,650	angenommen
Gesamt AP [U/l]	25	2,30	33,71	0,736	-52,039	56,639	8,06	0,341	angenommen	
Knochen spez. AP [U/l]	25	1,50	15,92	0,642	-27,339	30,339	9,06	0,471	angenommen	

Klimax-Score

Klimakterium Screening-Fragebogen unter Toremifen 60mg/d

Kontrolle/ Datum			
Symptome	Intensität	Intensität	Intensität
Psycho-Vegetative Symptome			
Hitzewallungen (mit Schweißausbrüchen)			
Schlafstörungen			
Depressionen, psychische Alterationen			
Palpitation, Herzbeschwerden, Tachykardie			
Parästhesien			
Schwindel			
Atrophische Symptome			
Vaginale Trockenheit, Brennen, Pruritus			
Gelenkbeschwerden, -veränderung			
Muskelschmerzen			
Hauttrockenheit, -veränderung			
Augenbeschwerden			
Sonstige Symptome			

Name:

Geburtsdatum:

Menopause:

Uterus/ Ovarien vorhanden:

Intensität der Symptome: 0 = keine, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Adjuvante Therapie beim Mammakarzinom mit Toremifen (Fareston)

Sehr geehrte, liebe Patientin,

von Ihrem behandelnden Frauenarzt haben Sie erfahren, dass bei Ihnen eine Krebserkrankung der weiblichen Brustdrüse diagnostiziert und operativ entfernt wurde.

Die sorgfältige Operation ist nach wie vor die wichtigste Behandlungsmaßnahme bei diesen Erkrankungen und ein großer Teil aller betroffenen Frauen ist bereits dadurch dauerhaft geheilt. Durch eine zusätzlich medikamentöse Therapie in Form einer Behandlung mit Hormonpräparaten (Antiöstrogenen) soll das Auftreten von Tochtergeschwülsten (Metastasen) in anderen Organen verhindert werden. Das heißt, diese Medikamente blockieren das Wachstum einzelner Krebszellen.

Bei Toremifen (Fareston) handelt es sich um ein entsprechendes Medikament, das bislang für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses zugelassen ist. Es handelt sich um ein sehr wirksames Medikament mit einer sehr guten Verträglichkeit. Das heißt, es wurden bislang kaum Nebenwirkungen beobachtet. Darüber hinaus hat Toremifen (Fareston) kaum Nebenwirkungen auf andere Organe, wie z. B. die Leber, die Eierstöcke oder Gebärmutter.

Aus den genannten Gründen sollen Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Antiöstrogens während der adjuvanten Therapie, d.h. nach der Operation oder bei Unverträglichkeit/Nebenwirkungen nach Gabe anderer Antiöstrogene dokumentiert werden. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand entstehen aus dieser Behandlung für Sie keinerlei zusätzliche Risiken oder Nachteile.

Da dieses Medikament bislang nur für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen ist und noch nicht für eine „vorbeugende oder Sicherheitsbehandlung“, müssen Sie davon in Kenntnis gesetzt werden. Weitere Fragen kann ihr behandelnder Frauenarzt jederzeit beantworten. Zusätzlich wird ein umfangreicher Versicherungsschutz gewährt.

Um Ihnen eine umfangreiche Betreuung sicherzustellen bitten wir Sie:

- sich während der Dauer der klinischen Prüfung nur im Einvernehmen mit Ihrem Prüfarzt einer anderen medizinischen Behandlung zu unterziehen (außer in Notfällen);

- jede Verschlechterung des Gesundheitszustandes unverzüglich Ihrem Prüfarzt zu melden, welcher beurteilt, ob es sich um eine Gesundheitsschädigung handelt, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte;
- Im Schadensfall die behandelnden Ärzte zu ermächtigen, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu geben.

Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, Ihre Zustimmung zur Studienteilnahme widerrufen. Selbstverständlich entstehen für sie keinerlei Nachteile, oder eine Minderung in der Qualität der medizinischen Betreuung, wenn Sie die geplante Behandlung ablehnen oder abbrechen.

Patientenentscheidung:

Teilnahme

keine Teilnahme

Arzt:

Datum

Unterschrift

Zeuge:

Datum

Unterschrift

Patientin:

Datum

Unterschrift

Patientenerfassungsbogen

Identifikation (ID)				
Name	Vorname	Geburtsdatum	Adresse	amb.Arzt
Mammakarzinom				Zeitraum
Histologie	Invasiv duktal/ lobulär/ Mischtyp			
pTNM-Klassifikation				
Operation				
adjuvante Therapie				
endokrine Therapie	Toremifen 60 mg/d			
sonstiges				
Internistischer Status	Befund		Medikation	Zeitraum
Kalziumresorbtionsstörung				
Schilddrüsenerkrankung				
Dauermedikation				
Osteoporose, sonstiges (Anamnese)				
Gynäkologischer Status/ Staging	Befund			Zeitraum
Menopause				
Genitalbefund (Kolposkopie, Zytologie)				
Vaginalsonografie Endometrium				
Oberbauchsonografie Thorax/- Abdomen-CT				
Röntgen BWS/ LWS				
Skelettszintigrafie				
Sonstiges (Rezidiv, Neuerkrankung)				

Einschlussuntersuchung Datum:

Diagnostik	Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Auswertung
Serum (SI-Einheiten)	BSR			
	Kalzium			
	Phosphat			
	AP			
	Iso-AP Knochen			
	Osteocalcin			
	TSH			
	Oestradiol			
	ALAT			
	ASAT			
	HDL			
	LDL			
	Cholesterol			
Urin	Kalzium			
	Phosphat			
	N-Telopeptide			
	coslinks			
Röntgen	BWS			
	LWS			
Osteodensitimetrie	L1-L4			
	Femur			

1. Kontrolle nach 6 Monaten

Datum:

Diagnostik	Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Auswertung
Serum (SI-Einheiten)	Kalzium			
	Phosphat			
	AP			
	Iso-AP Knochen			
	Osteocalcin			
	ALAT			
	ASAT			
	HDL			
	LDL			
	Cholesterol			
Urin	Kalzium			
	Phosphat			
	N-Telopeptide			
	coslinks			
Osteodensitometrie	L1-L4			
	Femur			

2. Kontrolle nach 12 Monaten

Datum:

Patientin-ID:

Diagnostik	Parameter	Ergebnis	Referenzbereich	Auswertung
Serum (SI-Einheiten)	Kalzium			
	Phosphat			
	AP			
	Iso-AP Knochen			
	Osteocalcin			
	ALAT			
	ASAT			
	HDL			
	LDL			
	Cholesterol			
Urin	Kalzium			
	Phosphat			
	N-Telopeptide			
	crosslinks			
Osteodensitimetrie	L1-L4			
	Femur			

Anmerkung:

Ethikvotum