

Arzneimittelforschung Drug Research

Arzneimittel Forschung Drug Research

Primäre und sekundäre
Prävention durch Arzneimittel

Symposium der Paul-Martini-Stiftung
am 5. November 2004 in Stuttgart

im Rahmen des 6. Jahreskongresses
für Klinische Pharmakologie



online
www.ecv.de

Sonderdruck aus Band 55, Nr. 3, S. 183–188 (2005)

Symposium der Paul-Martini-Stiftung am 5. November 2004 in Stuttgart

im Rahmen des 6. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie

Primäre und sekundäre Prävention durch Arzneimittel

Das Satelliten-Symposium 2004 der Paul-Martini-Stiftung (PMS) fand traditionell im Rahmen des Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie in Stuttgart statt. Durch das Symposium führten als Vertreter der Akademia **Prof. Brune**, Erlangen, und für die pharmazeutische Industrie bzw. den Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) der Vorsitzende der Paul-Martini-Stiftung, **Dr. Götte**, Frankfurt/Main, Sanofi-Aventis. Zu Beginn der Veranstaltung überreichte **Prof. Paul**, Berlin, den mit 2500 € dotierten Hans-J.-Dengler-Preis für Klinische Pharmakologie an **Dr. Birkenfeld** für seine Arbeit „Paradoxical Effect of Sibutramine on Autonomic Cardiovascular Regulation“.

Das anschließende wissenschaftliche Symposium behandelte die primäre und sekundäre Prävention durch Arzneimittel. Die vier Referenten gaben den ca. 80 Teilnehmern des Symposiums einen Überblick über den Evidenz-basierten Stellenwert der Antihypertensiva, Statine, Antiöstrogene und Aromatase-Hemmstoffe sowie der medikamentösen Osteoporose-Therapie.

Zunächst referierte **Dr. Schäfer**, Frankfurt/Main, Sanofi-Aventis, zur Behandlung der Hypertonie. Der Bluthochdruck ist der weltweit wichtigste Morbiditätsfaktor und steht in linearem Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko eines Patienten. In zahlreichen Placebo-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, daß die antihypertensive Therapie kardiovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und Herzinfarkt signifikant vermindert. Dabei gibt es keine größeren Unterschiede zwischen den verwendeten Stoffklassen, da die Wirkung primär durch das Ausmaß der Blutdrucksenkung vermittelt wird. Dr. Schäfer machte aber auch anhand der Limitationen der vorhandenen Therapieoptionen deutlich, daß es der Entwicklung neuer Substanzklassen bedarf, um die Blutdruckkontrolle zu verbessern, Begleit-

erkrankungen besser berücksichtigen zu können und das Nebenwirkungsprofil zu optimieren. Mit der Darstellung der eindrucksvollen tierexperimentellen Daten zur Neuentwicklung eines kombinierten ACE/NEP-Inhibitors zeigte Dr. Schäfer auf, wie sich das therapeutische Profil einer Substanz in bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungshäufigkeit optimieren läßt. Erste klinische Ergebnisse mit der Substanz scheinen die vielversprechenden präklinischen Daten zu bestätigen.

Anschließend gab **PD Dr. Sudhop**, Bonn, in seinem Referat zur Bedeutung der Hypercholesterinämie als Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung einen Überblick über die Schlüsselstudien in der Substanzklasse der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Diese konnten eindrucksvoll die mortalitätssenkende Wirkung der Statine in allen Endpunkten in der Primär- und Sekundärprävention unabhängig von Alter und Geschlecht zeigen. Die Ausweitung der Studienpopulationen von den Hochrisikogruppen im Bereich der Sekundärprävention auf den Bereich der Primärprävention hat zu einer stetigen Anpassung der Behandlungsleitlinien geführt und das deutlich positive Nutzen-Risiko-Profil der angewendeten Statine aufgezeigt.

Der Rolle der Antiöstrogene und Aromatase-Hemmstoffe in der Prävention des Mammakarzinoms beleuchtete **Dr. Untch**, München, in seinem Vortrag. Er zeigte am Beispiel von Tamoxifen, wie durch eine Therapie das Risiko eines Brustkrebsrezidives gesenkt werden kann. Er machte aber auch deutlich, daß die unter der Therapie auftretenden Nebenwirkungen die Entwicklung nebenwirkungsärmerer Substanzen erfordern. Darüber hinaus besteht dringender Bedarf an Selektionskriterien, durch die bestimmte Risikopopulationen identifiziert werden können. Mit der Entwicklung der Aromatase-Hemmstoffe hat eine neue, vielversprechende Substanzklasse Einzug in die Therapie gehalten,

für die in zahlreichen klinischen Studien die Senkung des Rezidivrisikos gezeigt werden konnte. Diese finden mittlerweile Einsatz in der Tertiärprävention im Anschluß an eine 2- bis 5jährige Therapie mit Tamoxifen. Diese Substanzklasse stellt somit eine sinnvolle Ergänzung der bereits vorhandenen Therapieoptionen dar.

Schließlich vermittelte **Prof. Bartl**, München, einen Überblick über die aktuellen Therapiestandards der Osteoporose. Die Primärprävention ist dabei weniger eine Domäne der medikamentösen Therapie als eine Frage der individuellen Lebensweise, denn die Knochengesundheit korreliert mit Risikofaktoren wie Rauchen, Mangelernährung, aber auch der Einnahme von Medikamenten wie z. B. Glukokortikoiden oder auch Aromatase-Hemmstoffen. Sind solche Risikofaktoren identifiziert, ist durch moderne Medikamente eine wirksame Therapie möglich. Diese Prophylaxe sollte bei nachgewiesener Osteoporose möglichst frühzeitig erfolgen, das heißt, so lange die Struktur der Knochenbälkchen noch intakt ist. Derzeitiger Goldstandard ist neben der Basismedikation mit Kalzium und Vitamin D₃ die Therapie mit Bisphosphonaten, die hoch spezifisch in den Mevalon-Stoffwechsel des Knochens eingreifen. Alle anderen Medikamente spielen in der Therapie nur eine untergeordnete Rolle. Mit den Bisphosphonaten, die durch Weiterentwicklungen der letzten Jahre nur noch wöchentlich und demnächst noch seltener angewendet werden müssen, läßt sich das Frakturrisiko fast jeder Osteoporose deutlich senken. Alarmierend ist nach Prof. Bartl jedoch die Unterversorgung, denn von den geschätzten 6,4 Mio. Osteoporose-Erkrankten deutschlandweit werden nur zirka 130 000 Patienten behandelt. Besonders kritisch ist die Behandlung in der Tertiärprophylaxe, das heißt nach erfolgter Fraktur zu sehen.

Die Übersichtsreferate aus verschiedenen Indikationsfeldern zeigten eindrucksvoll, wie die moderne Pharmakotherapie nicht nur die Behandlung von Volkskrankheiten wie Bluthochdruck oder Osteoporose verbessern, sondern diesen auch vorbeugen kann. Dessen ungeachtet wurde aber auch dargelegt, wo noch Defizite bestehen, die es durch eine weitere intensive Erforschung und Entwicklung innovativer Arzneimittel und Therapien zu schließen gilt.

Korrespondenz: Dr. Markus Schwertfeger,
VFA – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.,
Hausvogteiplatz 13, 10117 Berlin,
e-mail: m.schwertfeger@vfa.de

Primäre und sekundäre Prävention durch Arzneimittel am Beispiel der Antihypertensiva

Stefan Schäfer

TD Cardiovascular Diseases, Aventis Pharma Deutschland, Frankfurt/Main

Die arterielle Hypertonie ist aktuell die bedeutendste Einzelursache für krankheitsbedingte Belastung der Bevölkerungen weltweit. Nach einer Studie der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahre 2002 rangiert die arterielle Hypertonie auf Platz eins der Todesursachenstatistik. Auch in den Industrieländern ist die Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie nach wie vor unzureichend. Obwohl die Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt (ca. 50 % in der Gruppe der 65-jährigen), belegen aktuelle epidemiologische Daten, daß nur ungefähr die Hälfte aller Fälle von therapiebedürftigem Bluthochdruck diagnostiziert werden. Von diesen sind wiederum nur 50 % ausreichend therapiert. Darüber hinaus ist bei mehr als der Hälfte aller Patienten eine Monotherapie nicht ausreichend, um normale Blutdruckwerte zu erzielen. Selbst unter den optimierten Behandlungsbedingungen der großen kontrollierten Interventionsstudien der letzten Jahre ist bei bis zu einem Drittel aller Patienten eine Blutdrucksenkung auf die Zielwerte nicht erreichbar. Zusammengefasst demonstrieren diese epidemiologischen Daten eindrücklich die Notwendigkeit zur Entwicklung optimierter Antihypertensiva.

Jede Therapie der arteriellen Hypertonie ist gleichzeitig Prävention, denn der Krankheitswert des Bluthochdrucks ergibt sich aus seinen Folgeerkrankungen, die durch mikro- und makrovaskuläre Endorganschäden verursacht sind. Abhängig von der Definition der Folgeerkrankung in bezug auf Endorgan, Ausprägung des Schadens und auf den gemessenen Endpunkt können aus unterschiedlichen Studien unterschiedliche Definitionen für Primärprävention (i.e., Verhinderung des erstmaligen Eintretens des definierten Folgeschadens) und Sekundärprävention (i.e., Verhinderung des Wiederauftretens eines definierten Folgeschadens) abgeleitet werden. Durch die zunehmende Tendenz, unterschiedliche Folgeerkrankungen in unterschiedlichen Ausprägungsgraden jeweils studienindividuell zu definieren, wird die ehemals klare Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention ihre ursprüngliche Bedeutung immer mehr verlieren.

Das optimale Profil eines Antihypertensivums sollte heute insbesondere drei Anforderungen erfüllen: Erstens sollte eine besonders starke Wirksamkeit vorliegen, um durch eine potente Blutdrucksenkung den

Anteil der adäquat therapierten Patienten zu erhöhen und die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie zu reduzieren. Zweitens sollte beachtet werden, daß neben der arteriellen Hypertonie häufig kardiovaskuläre Begleiterkrankungen vorliegen, die den Einsatz der heute zur Verfügung stehenden Substanzen limitieren. In den USA hat das „National High Blood Pressure Education Program“ in seinem siebten Bericht aus dem Jahre 2003 („JNC-VII“) eine Liste von Begleiterkrankungen, darunter Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz, erstellt, durch die die Wahl des geeigneten Antihypertensivums mitbestimmt wird. Ein neues Antihypertensivum sollte in keiner der dort genannten Begleiterkrankungen kontraindiziert sein; vielmehr sollte idealerweise eine zusätzliche therapeutische Wirksamkeit, unabhängig von der Blutdruckkontrolle, nachweisbar sein. Drittens sollte ein neues Antihypertensivum möglichst frei von Nebenwirkungen sein, um in der chronischen Therapie und im Vergleich zu den vorhandenen Therapiealternativen eine möglichst weite Verbreitung zu finden. In der Bewertung der Nebenwirkungen muß zwischen akuten, reversiblen Effekten und chronischen, irreversiblen Schäden unterschieden werden. Ausgehend von einer erhöhten Inzidenz von Diabetes mellitus unter Therapie mit Thiazid-Diuretika, die in mehreren kürzlich publizierten Therapiestudien beobachtet wurde, wird die Langzeitsicherheit der Antihypertensiva in Zukunft von zunehmender Bedeutung werden.

Die Substanzgruppe der Vasopeptidase-Inhibitoren scheint viele der oben genannten Anforderungskriterien an ein innovatives Antihypertensivum zu erfüllen. Durch die simultane Inhibition von Angiotensin Converting Enzyme (ACE) und neutraler Endopeptidase (NEP) wird unter anderem der Abbau der gewebsschützenden natriuretischen Peptide besonders effektiv gehemmt. Am Beispiel der Entwicklungssubstanz AVE7688 ließ sich die überlegene Wirksamkeit gegenüber einem reinen ACE-Hemmer in verschiedenen präklinischen Modellen für arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Nephropathie belegen.

Korrespondenz: Dr. med. Stefan Schäfer,
TD Cardiovascular Diseases, Aventis Pharma
Deutschland GmbH, Ein Unternehmen
der sanofi-aventis Gruppe, Gebäude H 821,
65926 Frankfurt/Main,
e-mail: stefan.schaefer@aventis.com

Primäre und sekundäre Prävention durch Arzneimittel am Beispiel der Statine

Thomas Sudhop

Abteilung für Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Bonn;
neue Adresse: BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

Mit der Entdeckung der Cholesterinsynthese-hemmenden Wirkung von Mevastatin (Compactin) in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Grundstein für die Entwicklung einer neuen Generation von lipidsenkenden Arzneimitteln gelegt, für die erstmals nicht nur eine Senkung der Surrogat-Parameter, sondern auch eindrucksvoll der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität gezeigt werden konnte. Statine hemmen kompetitiv die 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), das Schlüsselenzym der endogenen Cholesterin-Synthese, und blockieren so die Reduktion von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA zu Mevalonsäure. Durch die überwiegend hepatische Hemmung der Cholesterin-Synthese durch Statine kommt es konsekutiv zu einer vermehrten Expression hepatischer Low Density Lipoprotein (LDL)-Rezeptoren. Diese vermehrte Expression erhöht wiederum die Clearance der zirkulierenden LDL-Partikel im Plasma was zu einer Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin führt. Nach der Markteinführung des ersten, noch aus *Aspergillus terreus* gewonnenen Lovastatins im Jahr 1987 dauerte es noch vier Jahre, bis die ersten halbsynthetischen Statine Simvastatin und Pravastatin zugelassen wurden, denen später dann die vollsynthetischen Statine Fluvastatin und Atorvastatin folgten.

Trotz eindrucksvoller lipidsenkender Effekte begann der eigentliche Siegeszug der Statine jedoch erst 1994 mit der Veröffentlichung der ersten großen randomisierten klinischen Interventionsstudie, der *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, die bei Hochrisikopatienten mit manifester koronarer Herzkrankheit (KHK) und stark erhöhtem LDL-Cholesterin nach fünfjähriger Behandlung mit Simvastatin eine Senkung der KHK-Mortalität um 42 % und eine Senkung der Gesamtmortalität um 30 % im Vergleich zu Placebo nachweisen konnte.

Zwei weitere Sekundärpräventionsstudien, *CARE* und *LIPID*, bestätigten den Nutzen einer Statin-Therapie auch bei KHK-Patienten mit nur moderat erhöhtem LDL-Cholesterin und die beiden ersten Primärpräventionsstudien, *WOSCOPS* und *AFCAPS/TexCAPS*, konnten sogar einen Nutzen in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Hochrisikopatienten wie auch Personen mit moderatem Risiko eindrucksvoll nachweisen. Diese *Landmark Trials* führten zur Entwicklung neuer Behandlungsleitlinien, die mit zunehmender Evidenz zu immer niedrigeren LDL-Cholesterin-Zielwerten tendierten und für viele Patientengruppen ein LDL-Cholesterin von unter 100 mg/dl als Therapieziel definierten. Jüngste Interventionsstudien wie HPS, PROSPER, ASCOT-LLA, CARDS und PROVE-IT bestätigten grundsätzlich die präventiven Effekte von Statinen, zeigten aber gleichzeitig, daß unter bestimmten Bedingungen eine aggressivere Lipidsenkung einen zusätzlichen Nutzen aufweisen kann. Dies führte zu einer erneuten Überarbeitung der Therapieziele des amerikanischen *National Cholesterol Education Program* zur Behandlung der Hypercholesterinämie in diesem Jahr, die erstmals für bestimmte Hochrisikopopulationen eine Senkung von LDL-Cholesterin auf unter 70 mg/dl als optionales Therapieziel empfehlen.

Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Sudhop, BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Klinische Prüfungen, Inspektionen, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, e-mail: sudhop@bfarm.de

Prävention beim Mammakarzinom

Michael Untch

Ludwig-Maximilians-Universität München-Großhadern, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, München

Von den jährlichen knapp 180 000 bösartigen Neuerkrankungen in der weiblichen Bevölkerung in Deutschland gehen 26 % von der Brustdrüse aus (Robert-Koch-Institut 1998).

Die Risikofaktoren für das Mammakarzinom sind partiell bekannt. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Risikoerhöhung verglichen mit einer nicht risikobehafteten Normalpopulation, bei der dieses Risiko 1,0 beträgt:

- Alter 2- bis 3fach erhöhtes Risiko
- Adipositas 2- bis 3fach erhöhtes Risiko
- Späte Erstgebärende Faktor 1,3
- Nulliparität Faktor 1,3
- Frühe Menarche Faktor 1,2
- Späte Menopause Faktor 1,4
- Übermäßiger Alkoholgenuß Faktor 1,3–1,5
- Positive Familienanamnese Faktor 3–9
- Antikonzeptiva Faktor 1,5–3
- Hormonersatztherapie Faktor 1,3–1,7

Daraus kann man ersehen, daß eine *primäre Prävention* zum Teil durch Ernährung und Verhaltensmaßnahmen beeinflusst werden kann, andererseits z. B. genetische Faktoren nicht zu ändern sind. Einige der Moleküle die in der Karzinogenese vom normalen Epithel zu einer Zellproliferation über das Carcinoma in situ zum invasiven Karzinom führen, sind bereits bekannt. Es sollen hier stellvertretend genannt werden: Faktoren der DNA-Schädigung wie BRCA-1 und -2 sowie p53, Proliferations- und Wachstumsfaktoren sowie Onkogene der C-erB-Familie, Adhäsionsmoleküle wie E-Cadherin und Invasionsfaktoren wie die Proteasen uPA und Katepsin D und B, sowie Angiogenesefaktoren wie VEGF und APF, Wachstumsfaktoren wie IGF, TGF und deren Rezeptoren, Zellzyklusregulatoren wie p16 und Metastasierungsfaktoren wie CD44. Hormonen und ihren Rezeptoren kommt dabei eine Schlüsselrolle zu.

Es soll im folgenden zu den Möglichkeiten der Prävention Stellung bezogen werden:

1. Die gängigsten Methoden der Prävention beim Mammakarzinom fallen unter die Kategorie der *sekundären Prävention*. Z. B. kann durch das Mammographiescreening sehr viel häufiger ein duktales Carcinoma in situ entdeckt und therapiert werden. Die 10-Jahres-Heilungsrate ist dabei fast deckungsgleich mit den Daten der Normalbevölkerung (Tumorregister München). Der Anteil der in Deutschland entdeckten Krebsvorstufen wie DCIS beträgt z. Z. etwa 5 %, dagegen in Screeningregionen über 20 % [1]. Die Wichtigkeit eines Mammographiescreenings, die

mittlerweile in Deutschland auch propagiert wird, soll hier ganz deutlich hervorgehoben werden. Eine solche sekundäre Prävention ist allerdings mit dem Risiko behaftet, daß unnötige Operationen bei gutartigen Befunden (die in der Bildgebung nicht immer von bösartigen Neubildungen oder von deren Vorstufen zu unterscheiden sind) durchgeführt werden. Ein Ausweg aus diesem Dilemma stellen die präoperativen stanziobiopsischen Verfahren wie z. B. die stereotaktische Vakuumstanziobiopsie dar, die allerdings in Deutschland noch nicht flächendeckend eingesetzt wird und leider auch nicht von den Kostenträgern bezahlt wird.

2. Die Möglichkeit einer sehr effizienten *sekundären Prävention* besteht auch in der Definition von Risikogruppen in der Population und dem Angebot einer engmaschigen Vorsorge. Aus den Daten des Verbundprojektes „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Deutschen Krebshilfe“ [2] geht hervor, daß die höchste Wahrscheinlichkeit einer BRCA-1 oder -2 Mutation bei den folgenden Risikokonstellationen gegeben ist:
 - Mehr als 2 Mammakarzinome in der Familie, beide aufgetreten im Alter unter 50 (Risiko einer Mutation 30 %) und
 - die Kombination von Mamma- und Ovarialkarzinomen in der Familie (Risiko einer Mutation 52 %).

Die Möglichkeit der Prävention bei BRCA-1 und -2 Mutationsträgerinnen besteht momentan in der prophylaktischen Ovariectomie bzw. der prophylaktischen Mastektomie. Über den Nutzen einer medikamentösen Prävention mittels Tamoxifen und Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH)-Analoga gibt es momentan keine validen Daten. Ein intensives Früherkennungsprogramm sollte bei Frauen aus solchen Familien durchgeführt werden. Allerdings ist hier die Kostenübernahme durch die Krankenkassen limitiert. Damit stehen für die sekundäre Prävention momentan das Mammographiescreening und die Risikogruppenuntersuchung (bei genetischer Belastung, familiärem Risiko) zur Verfügung.

Eine *primäre medikamentöse Prävention* ist zur Zeit nicht möglich. Ein erster Ansatz hierfür besteht in der Behandlung mit selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren, z. B. mit Tamoxifen [3, 4, 5]. Dieses Medikament wurde in 3 großen Studien prospektiv randomisiert zur Brustkrebsprävention eingesetzt. Ein zweiter Östrogen-

rezeptor-Modulator, Raloxifen, wurde in einer ebenfalls prospektiv randomisierten Studie eingesetzt [6].

In der größten Studie, der NSABP P1 Studie wurden 13 388 Frauen mit einer nach dem Gail Modell berechneten Mammakarzinom-Risikoerhöhung prospektiv randomisiert gegen Placebo behandelt. Nach einem medianen Follow-up von 57 Monaten entwickelten 124 der Tamoxifen behandelten und 244 der Placebo-behandelten Frauen ein Mammakarzinom. Damit kam es zu einer relativen Risikoreduktion der Mammakarzinom-Entwicklung um 46 %. Die beiden Studien aus Italien mit 5408 Frauen und vom Royal Marsden Hospital mit 2471 Frauen ergaben nach einem Follow-up von 46 Monaten bzw. 70 Monaten keine signifikante Reduktion des Mammakarzinom-Risikos. Der More-Trial 7705 mit Raloxifen versus Placebo ergab eine Risikoreduktion für das Mammakarzinom von 35 %.

Eine medikamentöse Prävention mit Tamoxifen erscheint außerordentlich fraglich, da gleichzeitig zu der signifikanten Mammakarzinom-Risikoreduktion eine deutliche Erhöhung der Nebenwirkungen auftrat: 58 % höheres Risiko für Schlaganfälle, 60 % höheres Risiko für tiefe Venenthrombosen und 3fach erhöhtes Risiko für Lungenembolien.

Die *primäre Prävention* mit Antiaromatase-Wirkstoffen wurde von Goss et al. im Jahre 2001 postuliert [7]. Durch die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren wird zunächst die Antagonisierung zirkulierender und lokaler Östrogene am Brustepithel durch die Rezeptorblockade durchgeführt. Die initiale karzinogene Wirkung durch intrazelluläre Katechol-Östrogenmetabolite und die Promotion des Tumorwachstums durch Östrogene wird damit zunächst nicht gestoppt. Insofern ist die Hypothese aufzustellen, daß Antiaromatase-Hemmstoffe auch die intrazelluläre Katechol-Östrogenmetabolitproduktion hemmt und damit das Tumorwachstum durch lokale und periphere Synthesehemmung verhindert wird. Die Aromatase-Inhibitoren hemmen die Umwandlung von Androstendion in Estron sowie von Testosteron in Estradiol. Die o. g. Hypothese konnte durch mehrere klinische Studien bestätigt werden.

So konnte Coombes in der prospektiv randomisierten Studie zum Einsatz von Exemestan nach 2–3 Jahren Tamoxifen-Therapie bei postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Befund folgende Ergebnisse nach 3 Jahren publizieren: Verringerung des Rezidivrisikos um 32 %, absoluter krankheitsfreier Überlebensvorteil von 4,7 %, Reduktion der Mammakarzinom-bedingten Ereignissen nach 30,6 Monaten von 266 im Tamoxifen-Arm auf 183 im Exemestan-Arm [8].

In dieser Studie wurde das Risiko des kontralateralen Mammakarzinoms durch Exemestan um 55 % signifikant verringert. Bisher gibt es 3 prospektive randomisierte Studien bei Hormonrezeptor-positiven und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen (MA-17-Studie mit Letrozol verglichen mit Placebo bei 5187 Patientinnen, die ATAC-Studie mit Arimidex verglichen mit Tamoxifen bei 9366 Patientinnen und die IES 031 Studie mit Exemestan verglichen mit Tamoxifen bei 4742 Patientinnen).

Alle 3 Studien ergaben eine signifikante Reduktion der Inzidenz der kontralateralen Mammakarzinome um etwa 50 %. Gleichzeitig stieg jedoch durch den kompletten Östrogenentzug das Osteoporoserisiko bzw. die Frakturrate, z. B. mit Anastrozol verglichen mit Tamoxifen auf 7,1 % Frakturen. Damit ist der Einsatz von Aromatase-Hemmern zur Brustkrebsprävention zunächst weiteren Studien vorbehalten.

Eine *tertiäre Prävention* beinhaltet z. Z. eine effiziente Nachsorge sowie effiziente Medikamente bei Brustkrebspatientinnen. Die Leitlinienempfehlung sieht z. Z. die adjuvante Therapie für hormonrezeptorpositive postmenopausale Patientinnen über 5 Jahre mit Tamoxifen vor. Alternativ kann Anastrozol bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen eingesetzt werden. Nach 2–3 Jahren Tamoxifen-Einsatz wird die Umstellung auf Exemestan empfohlen. Eine Umstellung nach 5 Jahren Tamoxifen auf eine Therapie mit Femara erreicht ebenfalls einen hohen Evidenzlevel (www.ago-online.org).

Die Suche nach Prädiktoren für die Umstellung von Tamoxifen auf einen Aromatase-Hemmer sollte wissenschaftlich weiter betrieben werden. Es müssen z. Z. etwa 21 Patientinnen mit einem Aromatase-Hemmer behandelt werden, um bei einer Patientin ein Rezidiv- oder Metastasierungseignis zu vermeiden. Die Relation sollte in Zukunft durch genetische oder proteomische Prädiktoren verbessert werden.

Fazit

Eine *primäre medikamentöse Prävention* mit einem „Wundermittel“ ohne Nebenwirkungen gibt es z. Z. nicht. Die Aromatase-Inhibitoren sind dafür gute Kandidaten, die jedoch in weiteren Studien untersucht werden müssen.

Die *sekundäre Prävention* (Vorsorge) mittels Mammographiescreening und Risikogruppenscreening wird z. Z. routinemäßig empfohlen.

Die *tertiäre Prävention* (Nachsorge) vermeidet Komplikationen und kann das Leben von Patientinnen mit Brustkrebs verlängern.

Literatur

- [1] Engel et al., Der Onkologe 2001; Feig, S. A. et al., Rad. Clin. North Am. 2000
- [2] Int. J. Cancer 2002
- [3] Fisher et al., J. Natl. Cancer Inst. 1998, 1990; 1371
- [4] Veronesi et al., Lancet 352 (1998)
- [5] Powels et al., Lancet 352 (1998)
- [6] Cummings, S. R. et al., JAMA 281, 2189 (1999)
- [7] Goss, J., Clin Oncol. 2001
- [8] Coombes et al., N. Engl. J. Med. 350, 1081 (2004)

Korrespondenz: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Untch, Ludwig-Maximilians-Universität München-Großhadern, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Marchioninstr. 15, 81377 München, e-mail: michael.untch@uni-muenchen.de

Redaktion: Prof. Dr. Hans-Georg Classen, Viktor Schramm. Sekretariat: Christine Schäffer. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Postfach 12 55, 88322 Aulendorf (Germany), Tel. +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; <http://www.ecv.de>. Druck: VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany). Alle Rechte vorbehalten.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich und kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Preise für das Jahresabonnement als Printausgabe einschließlich Online-Zugang (inkl. MwSt., mindestens 12 Hefte): *Inland*: 325,- € plus 15,- € Versand. *Ausland (Europa mit VAT Ident. Nr.)*: 343,93 € plus 30,17 € Versand (Luftpost: 68,96 €). *Ausland (Europa ohne VAT Ident. Nr. und weiteres Ausland)*: 368,- € plus 35,- € Versand (Luftpost: 80,- €). Preis für das Einzelheft: 35,- € plus Versand. Netzwerk-Erweiterungslizenzen auf Anfrage. Das Abonnement ist weiter rechtsverbindlich, wenn es nicht mindestens 3 Monate vor Ende des Berechnungszeitraums gekündigt wird. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.

Printed in Germany · ISSN 0004-4172