

Irreversibler Aromatase-Inaktivator beim metastasierenden Mammakarzinom

Auf dem Weg zur ersten Wahl

NEW ORLEANS – Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Exemestan (Aromasin®) als First-Line-Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms mit der von Tamoxifen zu vergleichen, unternahm eine internationale Arbeitsgruppe um Dr. R. Paridaens aus

Leuven, Belgien, eine Phase-II-Studie. Vorgestellt wurden die vielversprechenden Studienergebnisse unlängst am 36. Jahrestreffen der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Onkologie (ASCO) in New Orleans.

Gegenwärtig gilt Tamoxifen als Mittel der Wahl zur Behandlung des hormonempfindlichen, metastasierenden Mammakarzinoms. Tamoxifen ist aber auch durch Nebenwirkungen belastet, welche den Wunsch nach einer mindestens ebenso wirksamen und besser verträglichen Alternative hervorriefen.

Das seit Oktober '99 registrierte Exemestan, ein steroidaler irreversibler Aromatase-Inaktivator, zeigt nun das Potential, Tamoxifen zu ersetzen.

Das Enzym Aromatase spielt beim Fortschreiten eines postmenopausalen, östrogenabhängigen Mammakarzinoms eine wesentliche Rolle, verwandelt es doch Androstendion in Östron und Testosteron in Östradiol. Die Aromatase ist in vielen nichtendokrinen Geweben vorhanden: im Fett- und Muskel- sowie selbst im Brustgewebe. Die bereits bekannten nichtsteroidalen Aromatasehemmer können die Aromatase nur reversibel hemmen. Abzugrenzen von diesen Triazolobkömmlingen ist das steroidale Exemestan, das in seiner Struktur vom Androstendion abgeleitet

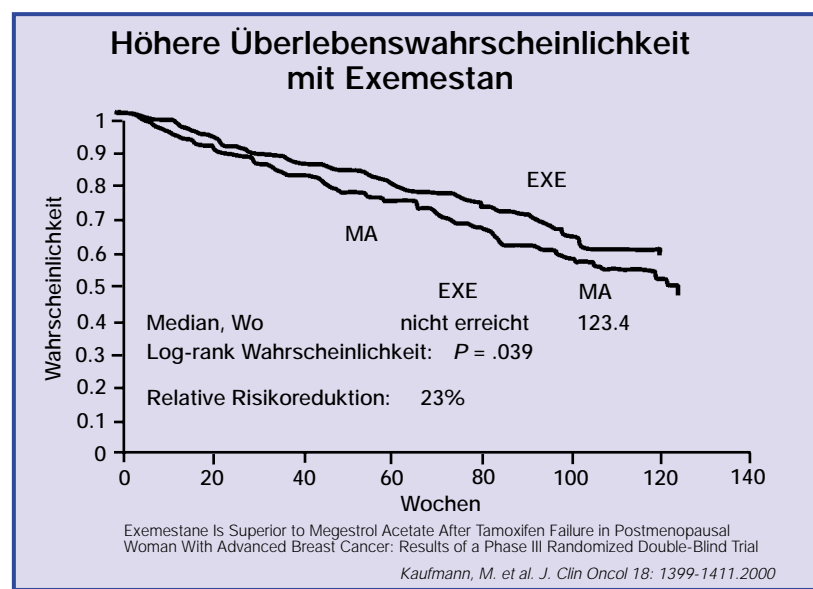
ist, kovalent an die Aromatase bindet und sie so irreversibel blockiert. Für eine neuerliche Östrogenproduktion sind also neue Aromatasemoleküle notwendig. Deshalb heissen solche

hemmung durch Exemestan zeigte sich in Phase-II-Studien sowie in der in dieser Indikation grössten Phase-III-Studie. Dabei wurde Exemestan bei postmenopausalen Frauen mit unter Tamoxifen

anderen wichtigen zeitabhängigen Parametern beobachtet werden. Und dies bei ausgezeichneter Verträglichkeit.

Aufbauend auf diesen Studienergebnissen unternahm die eingangs erwähnte Studiengruppe um Dr. Paridaens eine randomisierte Phase-II-Studie, welche nun die Wirksamkeit von 25 mg Exemestan täglich als hormonale Erstbehandlung mit der von täglich 20 mg Tamoxifen verglich. Von den insgesamt 97 postmenopausalen Studienteilnehmerinnen mit metastasierendem Mammakarzinom liessen sich die Daten von 63 Frauen (31 Exemestan- und 32 Tamoxifen-Patientinnen) für das Ansprechen auf die Therapie und von 76 (37 Exemestan- und 39 Tamoxifen-Patientinnen) für die toxischen Wirkungen auswerten.

Die wichtigsten Nebenwirkungen in dieser Studie waren Müdigkeit (Exemestan: 5%, Tamoxifen: 13%), Schmerzen (E: 11%, T: 18%), Hitzewallungen (E: 3%, T: 15%), Schwitzen (E: 0%, T: 10%), Ödeme (E: 3%, T: 8%), Schwindel (E: 3%, T: 8%), Atemnot (E: 11%, T: 8%),



irreversiblen Hemmer auch „Aromatase-Inaktivatoren“. Exemestan ist das erste oral anwendbare Medikament dieser Gruppe.

Der therapeutische Nutzen einer irreversiblen Aromatase-

fortgeschrittenem Mammakarzinom untersucht. Im Vergleich zur Kontrollsubstanz (Megestrolacetat) konnte mit Exemestan eine signifikante Verlängerung bei der Überlebenszeit sowie bei allen

sowie Gewichtszunahme (E: 5%, T: 5%).

Die Anti-Tumor-Wirkung wurde von unabhängigen, verblindeten Experten ermittelt. Die objektive Ansprechrage betrug unter Exemestan 42%, unter Tamoxifen 16%. Die durchschnittliche Zeit bis zu einer Progression der Erkrankung betrug unter Exemestan (n=31) 8,9 Monate, unter Tamoxifen (n=32) 5,2 Monate.

Auf Grund dieser ausgesprochen positiven Ergebnisse von Exemestan wird die EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) nun noch eine grosse, multizentrische Phase-III-Vergleichsstudie von Exemestan und Tamoxifen als First-Line-Therapeutika zur Therapie des metastasierenden, postmenopausalen Mammakarzinoms durchführen.

Zusammenfassung

Wie Ergebnisse einer Phase-II-Studie zeigen, ist Exemestan bei postmenopausalen Frauen mit metastasierendem Brustkrebs als First-Line-Therapie sehr wirksam. Die Responderate beträgt 42%, die mittlere Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors 8,9 Monate. Aufgrund der vielversprechenden Resultate wurde diese Phase-II-Studie zu einer multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ausgeweitet, in der Exemestan mit Tamoxifen als First-Line-Therapie bei Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom verglichen wird.

Wenig Nebenwirkungen durch hohe Spezifität und Selektivität

Interview zum neuen Aromatase-Inaktivator Exemestan mit Dr. Barbara Bolliger, Zentrum für Tumordiagnostik und Prävention, St. Gallen



Dr. Barbara Bolliger

Welche Bedeutung hat heute die Hormontherapie in der Behandlung von Brustkrebs?

Dr. Bolliger: Die Hormontherapie ist die Behandlung der Wahl für Frauen, die einen hormonrezeptor-positiven Tumor haben. Sie ist – vor allem für postmenopausale Frauen – mit wesentlich weniger Nebenwirkungen verbunden als die Chemotherapie und wird als Langzeittherapie angewendet.

In der adjuvanten Behandlung wird eine Hormontherapie heute häufig zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt. Aber Patientinnen mit einem kleinen Rezidivrisiko können auch ganz ohne Chemotherapie auskommen, sofern der Tumor hormonrezeptor-positiv ist. Die Art der Hormontherapie ist abhängig vom Menopausenstatus. Bei postmenopausalen Frauen ist in der adjuvanten Situation heute noch Tamoxifen das Mittel der Wahl.

In der palliativen Therapie (metastasierendes Mammakarzinom) ist die Hormontherapie sicher der erste Schritt bei hormonrezeptor-positiven Tumoren. Bei postmenopausalen Frauen wird die Therapie mit Tamoxifen gestartet, sofern der Tumor nicht schon unter diesem Medikament progredient war. Nach einer Progression wird die Therapie

weiter auf hormonaler Basis fortgesetzt, heutzutage mit einer Anti-Aromatase.

Es gibt bereits einige Anti-Aromatasen, die Aromatase-Hemmer. Wie unterscheidet sich der neue Aromatase-Inaktivator Aromasin® (Exemestan) von innen?

Dr. Bolliger: Exemestan hat eine steroidale Struktur, die analog ist zu Androstendion, dem natürlichen Substrat der Aromatase. Es blockiert die Aromatase irreversibel. Für eine Neuproduktion von Östrogen müssen die Zellen also zunächst neue Aromatase bilden. Da Exemestan die Aromatase irreversibel blockiert, sollte die Wirkung eigentlich noch besser sein als bei den Aromatasehemmern (Anastrozole, Letrozole). Hier bin ich gespannt auf die Daten vergleichender Studi-

en. Aufgrund des besonderen Wirkungsmechanismus kann ich mir jedenfalls gut vorstellen, dass Exemestan beim metastasierenden Mammakarzinom auch anstelle von Tamoxifen eingesetzt werden wird.

Die Aromatase-Hemmer der ersten Generation waren nicht gut verträglich. Womit erklärt sich die gute Verträglichkeit von Exemestan?

Dr. Bolliger: Wie die neueren Aromatasehemmer weist Exemestan eine hohe Spezifität und Selektivität auf. Deshalb ist mit weniger Nebenwirkungen zu rechnen, was sich klinisch in meiner Praxis auch bestätigt hat. Bei Exemestan, das ja eine steroidale Struktur hat, sind mir bis heute auch keine androgenen Nebenwirkungen bekannt geworden.

Wie beurteilen Sie das zukünftige Potential von Exemestan?

Dr. Bolliger: Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden Daten und des speziellen Wirkungsmechanismus von Exemestan nehme ich an, dass dieses Medikament später auch in der adjuvanten Behandlung eingesetzt werden kann. Entsprechende Studien sind bereits im Gang. Leider müssen wir hier noch einige Jahre auf die definitiven Resultate warten. In der neoadjuvanten Therapie haben wir bis heute hauptsächlich Erfahrung mit Chemotherapeutika. Dabei ist es das Ziel, den Tumor so zu verkleinern, dass eine brusterhaltende Operation durchgeführt werden kann. Wenn klinische Studien auch hier eine Wirksamkeit von Exemestan bestätigen, wäre das vor allem für die Behandlung von Frauen in höherem Alter mit einem hochdifferenzierten, hormonrezeptor-positiven Tumor interessant.