

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

VERSCHREIBUNGSMUSTER VON AROMATASEINHIBITOREN –
EINE BESTANDSAUFNAHME IN DEUTSCHLAND IN BEZUG AUF
ZULASSUNG, STUDIENLAGE UND REGIONALE UNTERSCHIEDE

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Claudia Schelenz
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Lüftner
2. Prof. Dr. med. P. Feyer
3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Oettle

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einführung zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms	2
1.1.1	Historische Entwicklung	2
1.1.2	Physiologie und Pathophysiologie der Steroidhormonrezeptoren	2
1.1.3	Endokrine Therapieformen beim Mammakarzinom	3
1.1.4	Aromataseinhibitoren	6
1.2	Studienergebnisse zur adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms mit Aromataseinhibitoren in der Postmenopause	9
1.2.1	Studien zu Anastrozol versus Tamoxifen	10
1.2.2	Studien zu Exemestan versus Tamoxifen	12
1.2.3	Studien zu Letrozol versus Tamoxifen	13
1.2.4	Studien zum Vergleich der Aromataseinhibitoren	15
1.3	Zielsetzung	16
2	Methoden	17
2.1	Durchführung der Umfrage	17
2.1.1	Anschreiben	18
2.1.2	Fragebogen	19
2.2	Erhebung der Daten	26
2.3	Statistik	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Allgemeine Angaben zu den Teilnehmern der Umfrage	27
3.1.1	Angaben zur Fachrichtung und zur Einrichtung	27
3.1.2	Anzahl der in den Einrichtungen behandelten Patientinnen	28
3.1.3	Anzahl der in den Einrichtungen durchgeführten primären Operationen	28
3.1.4	Möglichkeiten der diagnostischen, therapeutischen und sekundär präventiven Intervention in den Einrichtungen	30
3.1.5	Regionale Verteilung	30
3.2	Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren	32
3.2.1	Aktuelles Verschreibungsverhalten	32
3.2.2	Einflussfaktoren auf das Verschreibungsverhalten	36
3.3	Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren und der Einfluss der Zulassungssituation	37
3.4	Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren in definierten Behandlungssituationen	39
3.4.1	Therapieentscheid in Abhängigkeit vom HER-2/neu-Status	39
3.4.2	Therapieentscheid in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil	41

3.4.3	Therapieentscheid in der Upfront-Situation.....	41
3.4.4	Therapieentscheid in der frühen Sequenz-Situation.....	43
3.4.5	Therapieentscheid in der erweiterten Adjuvanz-Situation.....	44
3.5	Nachfrage der Patientinnen nach einer Therapie mit Aromataseinhibitoren.....	46
3.6	Allgemeine Angaben zur onkologischen Behandlungsstrategie	48
4	Diskussion.....	50
5	Zusammenfassung	62
6	Literatur	64
7	Anhang	72
7.1	Abkürzungsverzeichnis	72
7.2	Tabellenverzeichnis	73
7.3	Abbildungsverzeichnis	74
7.4	Lebenslauf.....	76
7.5	Danksagung	77
7.6	Eidesstattliche Erklärung	78

1 Einleitung

Jedes Jahr erkranken in Deutschland über 47.000 Frauen an Brustkrebs. Diese Erkrankung stellt somit die häufigste maligne Neubildung bei Frauen in Deutschland dar. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit steigendem Alter zu, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei etwas über 60 Jahren liegt. Insgesamt ist die relative Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren beim Mammakarzinom günstiger als bei anderen bösartigen Erkrankungen bei der Frau und wird auf ca. 78% geschätzt. Diese Rate verbessert sich in Deutschland seit den 1980er Jahren stetig, ohne dass bisher eindeutig eruiert werden konnte, inwieweit medizinische Fortschritte in der Früherkennung und Therapie hierfür verantwortlich gemacht werden können (1;2).

Dennoch haben verschiedenste diagnostische und therapeutische Studien in den letzten Jahrzehnten immer wieder einen eindeutigen Zusammenhang zwischen verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Anwendungen und einer Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens darstellen können. Dies hat in Deutschland zu einer strukturierten Auseinandersetzung bezüglich der Möglichkeiten der diagnostischen und therapeutischen Interventionen mit der Erarbeitung von systematischen Behandlungsstrategien geführt, wie sie bei kaum einer anderen karzinomatösen Erkrankung zu beobachten ist.

Die aktuellen Therapieempfehlungen zum Mammakarzinom integrieren in Abhängigkeit vom Tumor die operative Intervention, die Strahlentherapie und eine medikamentöse Therapie. Bei der medikamentösen Behandlung kommt eine zytostatische Chemotherapie in Betracht. Bei Expression des HER-2/neu-Rezeptors wird gegebenenfalls eine HER-2/neu-Antikörpertherapie mit dem spezifischen Antikörper Trastuzumab empfohlen. Außerdem stehen verschiedene supportive Therapiemaßnahmen wie beispielsweise die Verabreichung von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen zur Verfügung. Bei Vorhandensein von Steroidhormonrezeptoren hat sich zudem entsprechend einer umfangreichen Datenlage zur Wirksamkeit mit Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens die Anwendung einer endokrinen Therapie etabliert. Diese Therapieform nimmt derzeit einen hohen Stellenwert in der Behandlung des Mammakarzinoms ein (3).

1.1 Allgemeine Einführung zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms

1.1.1 Historische Entwicklung

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wusste man, dass die Entfernung der Ovarien zu einer Veränderung des hormonellen Status der Patientinnen und damit verbunden zu einer Tumorrückbildung bei Patientinnen mit primären oder lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen führen kann (4). Seitdem wurden verschiedenste endokrine Therapiemaßnahmen erprobt und wieder verlassen. Hierzu gehören beispielsweise die Adrenalektomie (5) und die hochdosierte Substitution von Östrogenderivaten (6). In den 1960er Jahren wurden durch die Entdeckung des Östrogenrezeptors und die Darstellung der Östradiolsynthese erstmals die Zusammenhänge dieses endokrinen Mechanismus mit Wirkung auf die karzinomatös entarteten Zellen dargestellt. Damit wurde der Grundstein für die Untersuchung des östrogenen Einflusses auf den Krankheitsverlauf der Mammakarzinomerkrankung und die Erforschung des Östrogenrezeptors als therapeutisches Ziel gelegt (7).

1.1.2 Physiologie und Pathophysiologie der Steroidhormonrezeptoren

Karzinomatös entartete Zellen sind unter anderem dadurch definiert, dass sie sich biochemische Prozesse aneignen oder vermehrt zu nutze machen, welche die Regeneration, das Wachstum und die Vermehrung der Zellen unterstützen, was letztendlich über komplizierte und weitgehend noch unverstandene Wege zum unkontrollierten Wachstum der Zellen führt. Eine dieser Möglichkeiten, das Wachstum einer Zelle zu regulieren und zu fördern, besteht in der Bildung von Steroidhormonrezeptoren, deren Stimulation wichtige zellregeneratorische Prozesse unterstützt (7). Die sowohl im Nukleus als auch im Zytoplasma vorhandenen Steroidhormonrezeptoren gehören zu den nukleären Transkriptionsfaktoren. Derzeit zählt man den Östrogenrezeptor und den Progesteronrezeptor zu dieser Rezeptorgruppe. Beide scheinen unterschiedliche biochemische Isoformen ausbilden zu können, wobei die genaue biologische Funktion dieser Isoformen derzeit nicht hinlänglich definiert werden konnte und Schwerpunkt aktueller Forschungen ist (8-15). Die Ligandenbindung an einen Steroidhormonrezeptor führt über Konformationsänderung, Phosphorylierung und Dimerisation des Steroidhormonrezeptors

zu Bindung an spezifische Nukleinsäurestrukturen mit Aktivierung der Gentranskription spezifischer Genregionen. Dies bewirkt die Auslösung intra- und intermolekularer Prozesse, die in den Ablauf der Zellregulation integriert sind und letztendlich Wachstum und Vermehrung der Zellen ermöglichen und kontrollieren. Unter welchen Bedingungen es zu einer Steroidhormonrezeptorexpression in den karzinomatös entarteten Mammazellen kommt, ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt (16).

1.1.3 Endokrine Therapieformen beim Mammakarzinom

Steroidhormonrezeptor-positive Mammakarzinomzellen sind hinsichtlich ihrer Proliferation auf die Anwesenheit von Steroidhormonen angewiesen. Daher ist es Ziel jeder endokrinen Therapie, den wachstumsfördernden Effekt von Steroidhormonen und insbesondere Östradiol zu unterbinden. Dies kann man zum einen durch Hemmung der Produktion von Östradiol, zum anderen durch Unterdrückung der Bindungsmöglichkeiten von Östradiol am Östrogenrezeptor versucht werden (17-20). Abbildung 1 gibt einen Überblick über den hormonellen Regelkreis der Frau und die Möglichkeiten der antiöstrogenen Intervention.

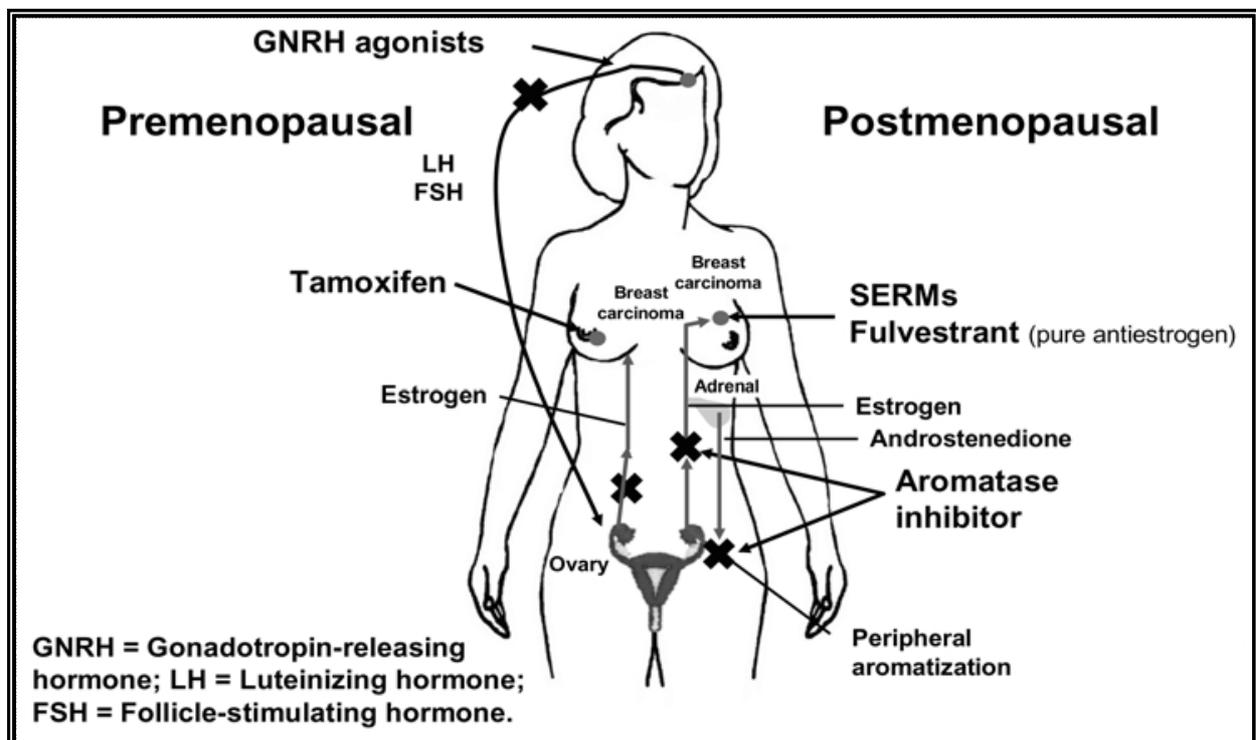


Abbildung 1: Möglichkeiten der antiöstrogenen Therapie (aus Patel et al. (17)).

Neben operativen Interventionsmöglichkeiten wie einer Ovariectomie (21) stehen dabei vor allem medikamentöse Behandlungsoptionen im Vordergrund. Eine Gruppe bilden die selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs = selective estrogen receptor modulators) (22). Hierzu gehören beispielsweise Tamoxifen, Toremifen und Raloxifen. Diese Medikamente wirken als partielle Antagonisten am Östrogenrezeptor. Eine zweite Gruppe umfasst die selektiven Östrogen-Rezeptor-Destabilisatoren (SERDs = selective estrogen receptor down-regulators) wie Fulvestrant (23;24). Sie verhindern die Wirkung von Östrogen durch eine reversible Downregulation der Östrogenrezeptoren in der Zelle. Eine dritte Gruppe verhindert die Östrogenproduktion durch Angriff an der hypothalamisch-hypophysären Achse, indem sie die Wirkung des Gonadotropin-releasing Hormons (GnRH) verstärken (25). Diese GnRH-Analoga, zu denen beispielsweise Goserelin gehört, bewirken dadurch eine verminderte Produktion des luteinisierenden Hormons LH, was über entsprechende Regelmechanismen zu einer verminderten Produktion von Östradiol in den Ovarien führt. Aromataseinhibitoren bilden eine vierte endokrine Therapieform (8;26-29). Zu ihnen werden aktuell die neueren Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol gezählt. Sie erreichen eine Verminderung der Östrogenproduktion durch Hemmung des für die Aromatisierung von Androstendion zu Östradiol notwendigen Enzyms Aromatase in peripheren Geweben wie Muskel- und Fettgewebe.

1.1.3.1 Tamoxifen

Das in den 1960er Jahren entwickelte und Anfang der 1970er Jahre klinisch eingeführte Medikament Tamoxifen (ICI46.474) aus der Gruppe der SERM erreicht durch seine kompetitive Bindung an den Östrogenrezeptor eine verminderte Angriffsmöglichkeit für Östrogen im Gewebe mit daraus resultierender verringerter Rezeptoraktivierung, verminderter Gentranskription und Reduzierung des Zellwachstums (22;30). Seine Wirksamkeit in der Proliferationshemmung humaner Brustkrebszellen konnte sowohl in *in vitro*- als auch in *in vivo*-Studien nachgewiesen werden (17). Große Metaanalysen klinischer Studien belegen für die Anwendung von Tamoxifen über fünf Jahre eine Reduktion der Rezidivrate und eine Verlängerung der krankheitsfreien Intervalls sowie des Gesamtüberlebens (31-34), so dass sich die antihormonelle Therapie des primären, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms mit Tamoxifen über fünf Jahre gegen Ende des letzten Jahrhunderts als Standardtherapie etabliert hatte.

Das Nebenwirkungsspektrum von Tamoxifen ergibt sich vor allem aus seiner überwiegend agonistischen Wirkung an den Östrogenrezeptoren anderer Zellen als den karzinomatös entarteten Mammazellen, wo Tamoxifen hauptsächlich als Antagonist angreift. Neben positiven Effekten auf das ossäre System mit Erhalt der Knochendichte und auf den Lipidstoffwechsel mit Senkung des Cholesterinspiegels birgt die Einnahme von Tamoxifen vor allem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Endometriumkarzinomen und von thrombembolischen Ereignissen (35;36).

Trotz sehr guter Evidenz der Wirksamkeit einer endokrinen Therapie sprechen noch immer einige Patientinnen mit Steroidhormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen nicht auf diese Behandlung an. Studien konnten zeigen, dass bei längerer Verabreichung von Tamoxifen als fünf Jahre die Gefahr eines Rezidives wieder steigt (30;37). Ein Grund hierfür ist die Entwicklung von Resistenzmechanismen der karzinomatös entarteten Zellen. Für die Therapie mit Tamoxifen konnten dabei verschiedene Prozesse verantwortlich gemacht werden (38-40). Hierzu gehört zum einen die Downregulation der Östrogenrezeptorexpression mit Verminderung der Angriffsmöglichkeiten für Tamoxifen als partieller Antagonist, zum anderen die Upregulation der Östrogenrezeptorexpression mit der Ausbildung einer Hypersensitivität gegenüber geringen Mengen Östrogen. Des Weiteren können Mutationen im Gen des Östrogenrezeptors zu einer veränderten Struktur des Rezeptors führen, so dass der agonistische Effekt von Tamoxifen in den Vordergrund tritt und Tamoxifen am Rezeptor keine antagonistische Wirkung mehr erzielt. Eine weitere Möglichkeit für die Entwicklung von Resistenzmechanismen stellt die Möglichkeit der karzinomatös entarteten Zelle dar, die Metabolisierung von Tamoxifen zugunsten einer verminderten Wirksamkeit zu verändern. Hierzu gehört zum einen die Fähigkeit der Zellen, Tamoxifen und seine Metaboliten schneller aus der Zelle auszuschleusen, zum anderen die veränderte Verstoffwechslung von Tamoxifen über das Zytochrom P450 mit der Entstehung von Metaboliten, deren agonistische Wirkung am Östrogenrezeptor überwiegt. Ebenfalls von Bedeutung scheint die Aktivierung der intrazellulär vorhandenen Östrogenrezeptoren über von Östrogen unabhängige Signaltransduktionskaskaden zu sein. Dabei ist insbesondere die vermehrte Expression von epithelialen Wachstumsfaktorrezeptoren wie EGFR und der HER-2/neu zu nennen (38;41-43). Deren Aktivierung kann unter anderem auch zu einer co-modulatorischen Stimulation der intrazellulären Östrogenrezeptoren führen. Welche Bedeutung der unterschiedlichen prozentualen Verteilung der einzelnen Isoformen der Steroidhormonrezeptoren zukommt, ist Gegenstand der derzeitigen Forschungen. Man vermutet, dass insbesondere der beta-Isoform des Östrogenrezeptors sowie dem Progesteronrezeptor eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Resistenzmechanismen von Tamoxifen zukommen könnte (8-15).

1.1.4 Aromataseinhibitoren

1.1.4.1 Präparate und Zulassungsbedingungen

Derzeit sind in Deutschland drei moderneren Aromataseinhibitoren in der Behandlung des primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Steroidhormonrezeptor-positiven Patientinnen zugelassen (44). Hierzu gehören die beiden nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol (Arimidex®) und Letrozol (Femara®) und der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan (Aromasin®). Die Struktur dieser drei Substanzen ist in Abbildung 2 dargestellt. Dabei gelten die Zulassungen nur für bestimmte Behandlungssituationen. So haben sich Anastrozol und Letrozol in der adjuvanten Therapie nach einer Chemotherapie und gegebenenfalls adjuvanten Chemotherapie ohne vorherige Applikation von Tamoxifen bewährt (Upfront-Therapie). Anastrozol und Exemestan sind für die frühe Sequenz-Therapie mit einer Umstellung der antihormonellen Behandlung nach 2-3 Jahren Tamoxifen zugelassen. Die belegte Wirksamkeit für Letrozol im Rahmen einer fünfjährigen Therapie im Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifenapplikation führte zu einer Zulassung dieses Medikaments im Sinne einer erweiterten Adjuvanz-Therapie. Auf die aktuelle Datenlage wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

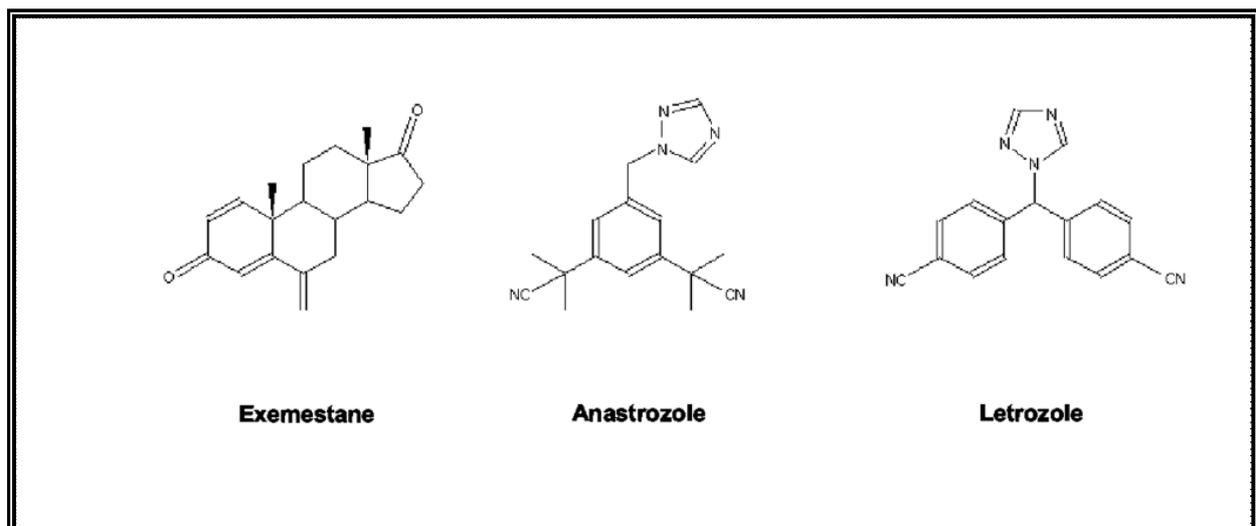


Abbildung 2: Chemische Struktur der derzeit für die adjuvante Therapie von postmenopausalen, Steroidhormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientinnen zugelassenen Aromataseinhibitoren Exemestan, Anastrozol und Letrozol (aus Chen et al. (45))

1.1.4.2 Wirkmechanismus

Die Aromatasehemmer verhindern, dass im Muskel- und Fettgewebe Östrogen gebildet werden kann. Die Aromatasehemmer blockieren dabei das Enzym Aromatase, welches in genau diesen Systemen, nicht jedoch in den Ovarien, für die Umwandlung von Androstendion in Östradiol zuständig ist. Die beiden nichtsteroidalen Derivate Anastrozol und Letrozol binden dabei kompetitiv an die entsprechende Bindungsstelle dieses Enzyms, das steroidale Präparat Exemestan dagegen führt nach katalytischer Umwandlung zum biochemisch aktiven Liganden und Bindung an das Enzym zu einer irreversiblen Inaktivierung der Aromatase (46-49). Die Aromataseinhibitoren unterdrücken zusätzlich die gegebenenfalls in den Tumorzellen selbst vorhandene Aromatase. Die tumorzelleigene Aromatase kann die Tumorzelle mit Östradiol aus eigener Synthese durch die Aromatisierung von Testosteron und Androstendion aus der Nebenniere versorgen. Daraus ergibt sich, dass die Mammakarzinomzelle unter Umständen nicht auf eine exogene Östrogenzufuhr angewiesen ist.

Aufgrund der hier angegebenen Wirkmechanismen erklärt sich die Bedeutung von Aromataseinhibitoren bei adipösen Frauen in der Postmenopause, da bei dieser Patientengruppe durch einen erhöhten Anteil an Fettgewebe eine hohe periphere Aromataseaktivität besteht. Da Aromatasehemmer zwar die Östrogenproduktion im Muskel- und Fettgewebe unterbinden, nicht aber eine ausreichende Verminderung der Östradiolproduktion in den Ovarien bewirken, sind Aromataseinhibitoren in der endokrinen Therapie prämenopausale Patientinnen dagegen ungeeignet.

1.1.4.3 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Aromataseinhibitoren ergeben sich aus der antiöstrogenen Wirkung dieser endokrinen Therapieform. Die Östrogensuppression führt dabei vor allem zu negativen Effekten am Skelettsystem, im Lipidstoffwechsel und im kardiovaskulären System. Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsspektrums von Aromataseinhibitoren und Tamoxifen lieferten dabei unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Nebenwirkungen (50).

So zeigte eine Studie zum Aromataseinhibitor Anastrozol, dass die Anwendung dieses Aromatasehemmers eine niedrigere Inzidenz für zerebrovaskuläre Ereignisse aufwies als die

von Tamoxifen. Ein Unterschied im Auftreten kardiovaskulär bedingter Todesfälle konnte dagegen nicht dargestellt werden (51;52). Anders sah es in den Untersuchungen der Aromataseinhibitoren Exemestan und Letrozol aus. Hier fanden die Untersucher erhöhte Zahlen für kardiovaskuläre Todesfälle im Vergleich zu Tamoxifen, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu ermitteln (53-56). Einfluss auf die Tatsache, dass es unter den Aromataseinhibitoren Exemestan und Letrozol ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gibt, könnte die negative Wirkung auf den Lipidstoffwechsel haben, die in einigen Studien nachgewiesen wurde (57).

Hinsichtlich des Osteoporoserisikos konnte für alle Aromataseinhibitoren gezeigt werden, dass es initial infolge der starken Östrogensuppression unter Aromataseinhibitoren zu einem erhöhten Frakturrisiko kommt (52;53;55). In einer Studie zu Anastrozol konnte aber belegt werden, dass das Osteoporose- und Frakturrisiko im weiteren Verlauf der Therapie konstant bleibt. Patientinnen, die zu Beginn der Therapie mit Anastrozol eine normale Knochendichte aufwiesen, hatten im Verlauf der Therapie kein erhöhtes Risiko eine Osteoporose zu entwickeln (52).

Insgesamt scheint Anastrozol das am besten verträgliche Medikament unter den Aromataseinhibitoren zu sein. Anastrozol zeigte zudem im Vergleich zu Tamoxifen eine signifikante Reduktion von Nebenwirkungen im Allgemeinen und insbesondere auch von schwerwiegenden Nebenwirkungen (57;58).

1.1.4.4 Resistenzmechanismen

Auch in der Therapie mit Aromataseinhibitoren können sich wie im Prinzip bei jedem langfristig angewandten Medikament Resistenzen entwickeln, allerdings sind diese noch weitgehend unverstanden und Gegenstand der aktuellen Forschungen (45). Einerseits besteht die Möglichkeit einer primären oder intrinsischen Resistenz durch genetische Polymorphismen, zum anderen können die Zellen eine Resistenz erwerben, nachdem sie zuvor auf die Therapie mit Aromataseinhibitoren reagiert haben. Hierbei kommt vor allem die bereits im Rahmen der Resistenzmechanismen gegenüber dem Antiöstrogen Tamoxifen beschriebene Umgehung der östrogenabhängigen Gentranskription durch Einschaltung paralleler östrogenunabhängiger Signaltransduktionskaskaden im Sinne einer Cross-Talk-Aktivierung und Implementierung von wachstumsfördernden Co-Modulatoren in Betracht (59;60).

1.2 Studienergebnisse zur adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms mit Aromataseinhibitoren in der Postmenopause

Da sich am Ende des letzten Jahrhunderts die adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen bei Steroidhormonrezeptor-positiven Patientinnen durchgesetzt hatte, wurden die ersten großen Studien zu den Aromataseinhibitoren als Vergleichsstudien zu Tamoxifen durchgeführt (61). Die Kontrollstudien zu Tamoxifen wurden dabei in drei unterschiedlichen Designs konzipiert (siehe

Abbildung 3): (I) Upfront-Therapie bedeutet, dass die Patientin ab Beginn der endokrinen Therapie den Aromataseinhibitor erhält, wobei die Gesamttherapiedauer fünf Jahre umfasst; (II) Switch- oder Sequenz-Therapie bedeutet, dass die Patientin zunächst zwei bis drei Jahre Tamoxifen erhält und dann erst den Aromataseinhibitor, wobei die Gesamttherapiedauer ebenfalls fünf Jahre umfasst und (III) erweiterte adjuvante Therapie bedeutet, dass die Patientin zunächst fünf Jahre Tamoxifen erhält und dann für weitere fünf Jahre den Aromataseinhibitor, sodass die Gesamttherapiedauer hier zehn Jahre umfasst.

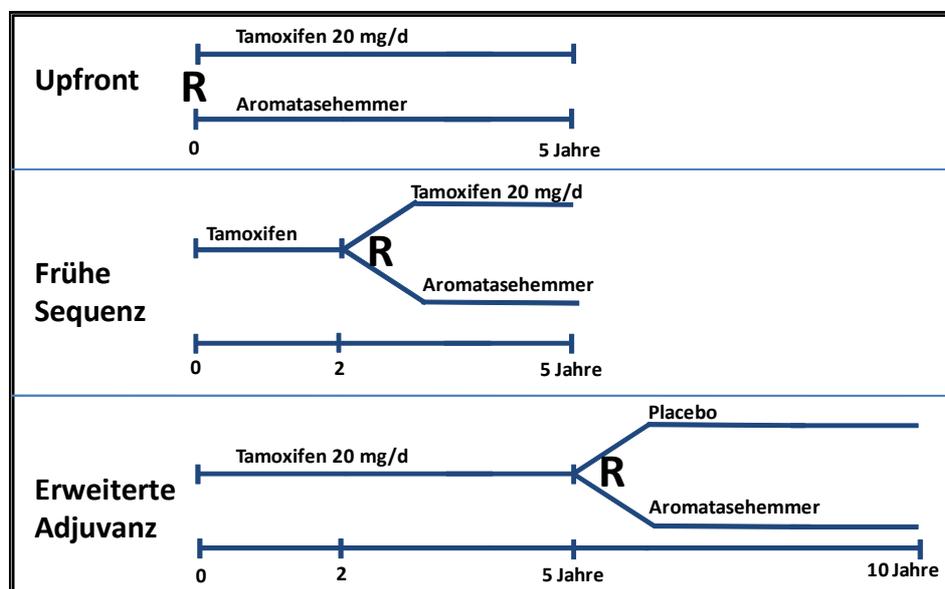


Abbildung 3: Übersicht über aktuelle Studiendesigns zum Vergleich der Wirksamkeit von Tamoxifen und Aromataseinhibitoren als adjuvante Therapie beim Mammakarzinom.

Im Folgenden soll auf die aktuelle Datenlage hinsichtlich der adjuvanten endokrinen Therapie mit Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientinnen eingegangen werden. Dabei werden die wichtigsten Studien erläutert. Die Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Studienlage. Neben diesen großen Therapiestudien existieren kleinere Studien und Subgruppenanalysen, auf die hier im Einzelnen nicht zwingend eingegangen wird.

1.2.1 Studien zu Anastrozol versus Tamoxifen

Zu Anastrozol existieren Studien in allen drei oben beschriebenen Studiendesigns. Die erst publizierte Studie ist die ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Trial), eine randomisierte, prospektive, doppelblinde Upfront-Therapiestudie unter Rekrutierung von 9366 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem oder -unbekanntem Mammakarzinom (51;52). Die drei Studienarme umfassten Tamoxifen plus Placebo, Anastrozol plus Placebo oder Anastrozol plus Tamoxifen. Die zuletzt 2005 im Lancet veröffentlichten Ergebnisse nach einem Follow-up von 68 Monaten zeigte bei Einnahme von Anastrozol einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens und eine signifikante Reduktion der Inzidenz kontralateraler Rezidive und Fernmetastasen. Ein besonderer therapeutischer Vorteil zeigte sich in einer Subgruppenanalyse für postmenopausale Patientinnen mit positiven Östrogenrezeptoren aber negativen Progesteronrezeptoren, nicht aber für Patientinnen mit höherem Risikoprofil (positiver Lymphknotenstatus, vorausgegangenen Chemotherapie) (62;63). Die Ergebnisse dieser Studie führten zur Zulassung von Anastrozol als Medikament für die adjuvante hormonelle Upfront-Therapie bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom.

Die Möglichkeit zur frühen Sequenz-Therapie mit Anastrozol wurde in drei Studien getestet. Hierzu zählen die ITA-Studie (Italian Tamoxifen Anastrozole Trial) (64;65), die ARNO 95-Studie (Arimidex-Nolvadex Trial) und die ABCSG 8-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial) (66;67). Alle drei Studien hatten dasselbe Studiendesign mit einem frühen Sequenz-Arm, bei dem die Patientinnen nach 2-3 Jahren Tamoxifen auf 2-3 Jahre Anastrozol umgestellt wurden, und einem Tamoxifen-Arm über fünf Jahre. Eine Metaanalyse dieser drei randomisierten, prospektiven, doppelblinden Therapiestudien mit insgesamt 4006 behandelten Patientinnen zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens und eine signifikante Reduktion der Inzidenz kontralateraler Rezidive und Fernmetastasen (68).

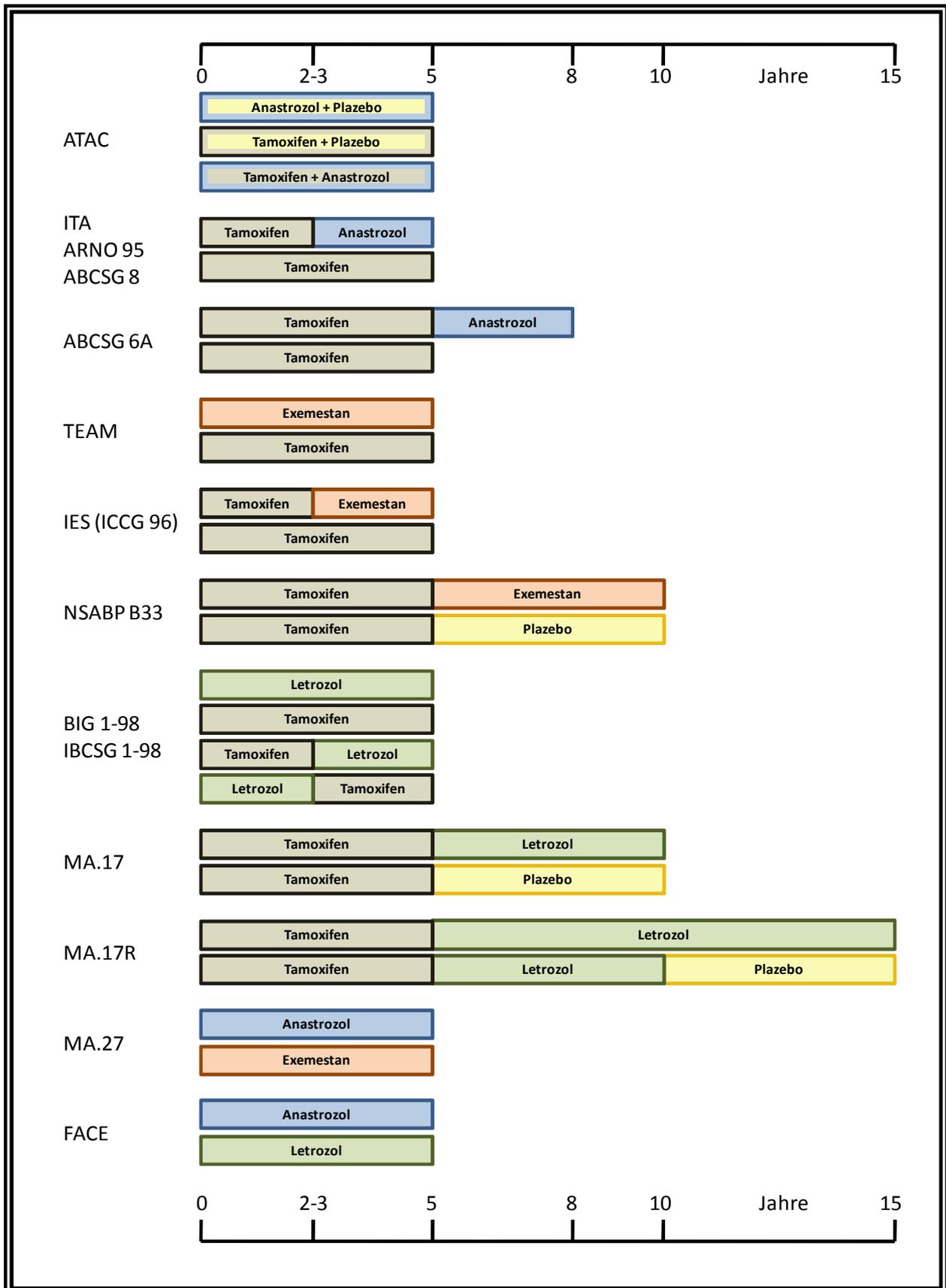


Abbildung 4: Übersicht über aktuelle Studien zur Wirksamkeit der Aromataseinhibitoren im Vergleich zu Tamoxifen und im gegenseitigen Vergleich in den einzelnen Therapieregimen.

Aufgrund dieser Studienergebnisse ist Anastrozol in Deutschland auch in der frühen Sequenz-Therapie für die adjuvante hormonelle Therapie bei Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zugelassen.

Für die erweiterte Adjuvanz-Therapie mit Anastrozol existiert mit der ABCSG 6a-Studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial) bei 856 rekrutierten Patientinnen derzeit nur eine etwas kleinere randomisierte Studie (69;70). Hierbei wurden Patientinnen nach Ablauf einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie für weitere drei Jahre Anastrozol appliziert. Eine Kontrollgruppe erhielt nach Abschluss der Behandlung mit Tamoxifen keine weitere Therapie. Nach einem mittleren Follow-up von 60 Monaten zeigte sich eine Reduktion der Rezidivrate und der Inzidenz für kontralaterale Mammakarzinome und Fernmetastasen, allerdings mit geringer statistischer Signifikanz. Kein Unterschied zeigte sich im Gesamtüberleben. Damit konnte Anastrozol auch in dieser Behandlungssituation seine Wirksamkeit belegen, eine Zulassung für die erweiterte Adjuvanz für Anastrozol liegt aber derzeit nicht vor.

1.2.2 Studien zu Exemestan versus Tamoxifen

Auch zu Exemestan existieren Studien in allen drei beschriebenen Studiendesigns. Allerdings wurde die bedeutendste Studie zu Exemestan im Rahmen der frühen Sequenz-Therapie durchgeführt. Dabei handelt es sich um die IES-Studie (Intergroup Exemestane Study) bzw. die ICGG 96-Studie (International Collaborative Cancer Group Trail), eine randomisierte, prospektive, doppelblinde Therapiestudie unter Rekrutierung von 4742 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom (53;54). Die Patientinnen wurden nach zwei- bis dreijähriger Therapie mit Tamoxifen randomisiert und erhielten anschließend bis zum Ende der geplanten fünfjährigen Therapie weiterhin Tamoxifen oder wurden auf Exemestan umgestellt. In den zuletzt 2007 im Lancet veröffentlichten Ergebnissen nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 56 Monaten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens für die Gruppe von Patientinnen die auf Exemestan umgestellt worden waren (53). Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte ebenfalls dargestellt werden, allerdings ohne dass dabei ein Signifikanzniveau erreicht wurde. Eine Analyse der Subgruppen zeigte in dieser Arbeit, anders als die Ergebnisse der ATAC-Studie zu Anastrozol in der Upfront-Situation, einen Vorteil für die Patientinnengruppe mit positivem Lymphknotenstatus und adjuvanter chemotherapeutischer Vorbehandlung, wenn Exemestan verabreicht wurde.

Die Möglichkeit, Exemestan in der adjuvanten Upfront-Therapie einzusetzen, wird aktuell in der TEAM-Studie (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Trial) untersucht (61;71-73). In diese Studie sollen um die 4400 Patientinnen randomisiert werden. Dabei erhält die eine Patientinnengruppe Exemestan, die andere Gruppe Tamoxifen über jeweils fünf Jahre. Aufgrund der Ergebnisse der IES-Studie wurde inzwischen ein ca. 2000 Patientinnen umfassender dritter Therapiearm in die Studie integriert, in welchem die Patientinnen nach 2-3 Jahren Tamoxifen auf Exemestan umgestellt werden. Dadurch kann neben dem Vergleich der Wirksamkeit gegenüber Tamoxifen auch ein Vergleich der Wirksamkeit zwischen einem Aromataseinhibitor in der Upfront-Therapie und in der frühen Sequenz-Therapie angestellt werden. Ergebnisse hinsichtlich des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens liegen noch nicht vor. Somit ist Exemestan in Deutschland auch nicht in der Upfront-Therapie zugelassen.

Exemestan wurde auch in seiner Wirksamkeit als Medikament in der erweiterten Adjuvanz untersucht. Hierzu war die NSABP B-33-Studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trail) initiiert worden (70;74;75). Sie umfasste zwei Therapiearme, in denen nach Abschluss einer fünfjährigen Therapie mit Tamoxifen die Patientinnen entweder Exemestan oder einen Placebo für weiter fünf Jahre erhalten sollten. Nachdem bereits 1598 Patientinnen in diese Studie randomisiert worden waren, wurde die Studie 2003 nach Veröffentlichung der positiven Resultate zu Letrozol in der erweiterten Adjuvanz im Rahmen der MA.17-Studie (siehe unten) entblindet. Ein Großteil der Patientinnen, die bis zu diesem Zeitpunkt das Placebo erhalten hatten, wurde auf Exemestan umgestellt. Die Auswertung der Daten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 30 Monaten ergab ein verbessertes krankheitsfreies Überleben ohne statistische Signifikanz und einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Betrachtung des rezidivfreien Überlebens bei Patientinnen, die Exemestan eingenommen hatten. Kein Unterschied ergab sich für das Gesamtüberleben. Exemestan ist bis dato in Deutschland nicht für die erweiterte Adjuvanz-Therapie zugelassen.

1.2.3 Studien zu Letrozol versus Tamoxifen

Ebenso wie Anastrozol und Exemestan konnte auch die Wirksamkeit von Letrozol für alle drei Behandlungssituationen belegt werden. Anders als bei Anastrozol, das seine Wirksamkeit zuerst in der Upfront-Therapie im Rahmen der ATAC-Studie darstellte, und auch anders als bei Exemestan, das im Rahmen der IES-Studie zunächst in der frühen Sequenz-Therapie überzeugte, lagen die ersten Ergebnisse zu Letrozol für die erweiterte Adjuvanz-Therapie vor.

Die MA.17-Studie testete die Anwendung von Letrozol über fünf Jahre, nachdem zuvor eine fünfjährige adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen durchgeführt worden war (70;76-81). Bei dieser randomisierten, prospektiven, doppelblinden Therapiestudie unter Rekrutierung von 5187 Patientinnen kam es nach einer ersten Zwischenauswertung aufgrund der statistisch hochsignifikanten Reduktion des relativen Rezidivrisikos durch Verabreichung von Letrozol zur Entblindung der Studie. Insgesamt ergaben sich im medianen Follow-up von 30 Monaten eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und eine signifikante Reduktion der Inzidenz kontralateraler Rezidive und der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen. Ein statistisch relevanter Unterschied für das Gesamtüberleben konnte dagegen nicht gefunden werden. Im Gegensatz zu Anastrozol in der Upfront-Therapie, wo sich ein therapeutischer Vorteil für Östrogenrezeptor-positive, Progesteronrezeptor-negative Patientinnen herausstellte, zeigte sich für Letrozol in der erweiterten Adjuvanz-Therapie in einer Subgruppenanalyse ein besonderer therapeutischer Vorteil für postmenopausale Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus und positivem Progesteronrezeptorstatus (77).

Die Möglichkeit der Anwendung von Letrozol in der Upfront-Situation und im Rahmen der frühen Sequenz wurde in der BIG 1-98-Studie (Breast International Group Trial) bzw. der IBCSG 1-98-Studie (International Breast Cancer Study Group Trial) getestet (55;56). Diese Studien waren vierarmig angelegt und verglich eine Upfront-Therapie mit Letrozol über fünf Jahre mit der Standardtherapie Tamoxifen über fünf Jahre. Gleichzeitig war in der Studie ein Switch von Tamoxifen auf Letrozol und umgekehrt im Sinne einer frühen Sequenz-Therapie vorgesehen. Daten liegen derzeit nur zum Vergleich der beiden in der Upfront-Therapie getesteten Medikamente Letrozol und Tamoxifen an 8010 randomisierten Patientinnen vor. Nach einem medianen Follow-up von 51 Monaten zeigt sich ein deutlicher Vorteil im krankheitsfreien Überleben zugunsten des Letrozol-Arms. Ebenso wurde eine Reduktion im Auftreten von Rezidiven und Fernmetastasen sowie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht. Die Subgruppenanalyse zeigte, dass ähnlich wie bei Exemestan in der frühen Sequenz-Therapie im Rahmen der IES-Studie insbesondere Patientinnen mit ungünstigen Prognosekriterien (positiver Lymphknotenstatus, Vortherapie mit Chemotherapie) von einer Behandlung mit Letrozol profitieren (81). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der ATAC-Studie zu Anastrozol in der Upfront-Therapie, wo eher Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus von einer Therapie mit dem Aromataseinhibitor profitiert hatten (62;63).

1.2.4 Studien zum Vergleich der Aromataseinhibitoren

Die MA.27-Studie zum Vergleich von Anastrozol und Exemestan in der Upfront-Therapie wurde als adjuvante randomisierte, prospektive, doppelblinde Therapiestudie über fünf Jahre bei postmenopausalen, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinompatientinnen konzipiert (61). Nach fünf Jahren Therapie sollen die Patientinnen zudem in eine Celecoxib-Therapie über weitere drei Jahre randomisiert werden. Insgesamt sollen 6830 Patientinnen rekrutiert werden. Die Studie wurde 2004 begonnen. Daten liegen derzeit noch nicht vor.

Ob Anastrozol oder Letrozol die wirksamere Substanz in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, Mammakarzinom ist, wird gegenwärtig in der randomisierten FACE-Studie (Femara Anastrozole Clinical Evaluation Trial) untersucht (82-84). Die Therapiedauer mit der jeweiligen Substanz beträgt ebenfalls fünf Jahre. Auch hier sind aktuell noch keine Daten publiziert worden.

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war, eine Bestandaufnahme zum derzeitigen Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren durchzuführen. Hierbei sollte zunächst die Übereinstimmung zwischen durch die derzeitige Studienlage evidenzgesicherten und durch die Fachgesellschaften empfohlenen Therapiestrategien und der tatsächlichen Anwendung der Aromataseinhibitoren, beeinflusst durch die derzeitige Zulassungssituation und den Wissensstand der von uns befragten Ärzte, überprüft werden. Um ein möglichst umfassendes Bild bezüglich dieser Fragestellungen zu erhalten, wurden Experten und Vorreiter auf dem Gebiet der Senologie aus ganz Deutschland in die Befragung eingebunden. Dies sollte zudem die Herausarbeitung gegebenenfalls vorhandener regionaler Unterschiede ermöglichen.

2 Methoden

2.1 Durchführung der Umfrage

Die Umfrage wurde im Rahmen von regionalen Advisory Boards, auf Einladung durch die Firma Astra Zeneca, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, durchgeführt, welche im Jahr 2007 in den verschiedenen Bundesländern Deutschlands tagten. Teilnehmer dieser Panels waren anerkannte Experten auf dem Gebiet der Senologie. Alle Teilnehmer der Umfrage wurden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Der Fragebogen umfasste acht Seiten und kann in vier thematische Abschnitte untergliedert werden. Hierzu zählt zunächst ein allgemeiner Teil, in welchem Fragen zur Demographie der befragten Ärzte und zu den betroffenen Einrichtungen beantwortet werden sollten (Fragen unter Punkt 0.). Der zweite Abschnitt umfasste Fragen zum spezifischen Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren durch die befragten Teilnehmer der Advisory Boards (Fragen unter Punkt 1.-8.). Der dritte Teil des Fragebogens beinhaltete nochmals Fragen zur Demographie der befragten Ärzte und zu den entsprechenden Einrichtungen, in denen diese Ärzte tätig sind (Fragen unter Punkt 9.-13.). Diese Fragen stammten aus den beiden ersten Umfragen zum Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Senologie aus dem Jahr 2004 und den Teilnehmern der Kongresse der Deutschen Gesellschaft für Senologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie aus dem Jahr 2005 und wurden zu Vergleichszwecken im aktuellen Umfragebogen belassen. Der vierte Abschnitt des Fragebogens stellte allgemeine Fragen zur medikamentös-onkologischen Behandlungsstrategie der von uns befragten Experten (Fragen unter Punkt 14.-17.). Alle Fragen mit den entsprechenden Antwortmöglichkeiten sind im Folgenden aufgelistet:

2.1.1 Anschreiben

Das Anschreiben an die Teilnehmer des Advisory Bords beinhaltete folgenden Text:

Sehr geehrte Teilnehmer/innen dieser Advisory Boards,

bereits im Jahr 2004 stellten wir Ihnen anlässlich des Senologie-Kongresses in der Erstausgabe der Zeitschrift „Senologie“ Ergebnisse einer Umfrage zum Einsatz von Aromatasehemmern vor, die wir kurz zuvor bei den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Senologie durchgeführt hatten.

Im Jahre 2005 haben wir, auch wieder auf dem Senologie-Kongress und anschließend anlässlich der DGHO-Sitzung, ein Update durchgeführt, das Sie demnächst in der Literatur finden werden. Es zeigte eine erhebliche Zunahme der Rolle der Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms.

Bei beiden Umfragen haben wir Kollegen aus sehr unterschiedlichen Arbeitssituationen erreicht. Um das Bild jetzt weiter abzurunden, möchten wir nunmehr die Meinungsbildner adressieren. Die bundesweit stattfindenden Advisory Boards sind unserer Ansicht nach eine hervorragende Möglichkeit, einen umfassenden Überblick über den Einsatz von Aromatasehemmern zu erhalten, auf der anderen Seite jedoch auch regionale Unterschiede herauszuarbeiten. Daher möchten wir sehr gerne Ihre Position zu diesem hochaktuellen Thema kennen lernen. Die Beantwortung wird nur wenige Minuten Ihrer knappen Zeit beanspruchen.

Wir danken für Ihre Kooperation und verbleiben

Mit den besten kollegialen Grüßen

*gez. Prof. Dr. med. Kurt Possinger
Med. Klinik II, Charité Campus Mitte*

*gez. PD Dr. med. Diana Lüftner
Med. Klinik II, Charité Campus Mitte*

2.1.2 Fragebogen

0. Allgemeine Fragen:

0.1. In welchem Bundesland sind Sie tätig? – bitte ankreuzen

Baden-Württemberg
Bayern
Berlin
Brandenburg
Bremen
Hamburg
Hessen
Mecklenburg-Vorpommern
Niedersachsen
Nordrhein-Westfalen
Rheinland-Pfalz
Saarland
Sachsen-Anhalt
Sachsen
Schleswig-Holstein
Thüringen

0.2. Welchem Fachbereich gehören Sie an? – bitte ankreuzen

Gynäkologe
Internist
Strahlentherapeut
Radioonkologe
Chirurg
Sonstiges.....

0.3. In welchem Bereich sind Sie tätig? – bitte ankreuzen

Universitätsklinikum
Versorgungskrankenhaus
Praxis/Praxisgemeinschaft
MVZ
Sonstiges

0.4. Allgemeine Fragen zur Einrichtung

Ist/wird Ihre Einrichtung ein zertifiziertes Brustzentrum?

Ja / Nein

Kooperiert Ihre Einrichtung mit einem zertifizierten Brustzentrum?

Ja / Nein

Nach welchen Kriterien ist das Brustzentrum mit denen Sie kooperieren zertifiziert? – bitte ankreuzen

- EUSOMA
- DGS
- Andere

Ist/wird Ihre Einrichtung im DMP-Programm eingeschrieben?

Ja / Nein

Wie viele primäre MammaCa-Operationen werden jährlich in Ihrem Haus durchgeführt?

.....

Welche Leistungen im Rahmen der Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms werden durch Ihre Einrichtung selbst erbracht? –

bitte ankreuzen

- Diagnostik
 - Mammographie
 - Mamma-Sonographie
 - MRT
 - Punktionszytologie/Biopsie
 - Präoperative Markierung
 - Präparate-Radiographie
- Therapie
 - Operative Therapie
 - Adjuvante Strahlentherapie
 - Adjuvante Chemotherapie
 - Adjuvante Hormontherapie
 - Adjuvante Antikörpertherapie
 - Neoadjuvante Therapie
- Nachsorge
 - Jährliche Kontrolle

Haben Sie eine eigene Ambulanz?

Ja / Nein

Arbeiten Sie aktiv in einem Tumorboard mit?

Ja / Nein

Wie viele MammaCa-Patientinnen werden jährlich in Ihrer Einrichtung behandelt?

.....

1. **Wie vielen Ihrer postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen verordnen Sie einen Aromatasehemmer als adjuvante Therapie (unabhängig, ob Upfront = Behandlungsbeginn, frühe Sequenz = Umstellung von Tamoxifen nach 2-3 Jahren oder erweiterte Adjuvanz = Umstellung nach 5 Jahren Tamoxifen)? Bitte geben Sie jeweils eine Prozentzahl an.**

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
%	%

- 1a. **Wie viel Prozent von diesen genannten postmenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen verordnen Sie den Aromatasehemmer bislang abhängig von bekannten Risiken gegen eine Tamoxifen-Behandlung? Bitte geben Sie jeweils eine Prozentzahl an.**

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
%	%

- 1b. **Wie viel Prozent von Ihren Aromatasehemmer-Patientinnen befinden sich in den folgenden Behandlungssituationen: Upfront, frühe Sequenz oder erweiterte Adjuvanz? Bitte geben Sie jeweils eine Prozentzahl an.**

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Upfront	Sequenz	erweitert	Upfront	Sequenz	erweitert
%	%	%	%	%	%

- 1c. **Wie verteilen sich nach Ihrer Einschätzung Ihre Aromatasehemmer-Patientinnen gemäß der Risikoordnung nach St. Gallen 2005?**

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Low risk	Intermediate	High risk	Low risk	Intermediate	High risk
%	%	%	%	%	%

- 1d. **Machen Sie die Verordnung eines Aromatasehemmers abhängig vom Nodalstatus der Patientin?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 1e. **Machen Sie die Verordnung eines Aromatasehemmers abhängig davon, ob die Patientin zuvor eine adjuvante Chemotherapie erhalten hat?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 1f. **Machen Sie die Verordnung eines Aromatasehemmers abhängig vom HER-2/neu-Status der Patientin?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 1g. **Machen Sie die Verordnung eines Aromatasehemmers abhängig vom Rezeptorprofil, d.h. wählen Sie bevorzugt einen Aromatasehemmer bei ER+/PR-?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 1h. **Wie verteilen sich ggf. diese ER+/PR- Aromatasehemmer-Patientinnen auf die Therapieansätze Upfront (umgehende Therapie), Frühe Sequenz (Umstellung von Tamoxifen nach 2-3 Jahren), erweiterte Adjuvanz (Umstellung von Tamoxifen nach 5 Jahren).**

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Upfront	Sequenz	erweitert	Upfront	Sequenz	erweitert
%	%	%	%	%	%

2. **Wie hoch wäre der Anteil an adjuvanten Behandlungen mit Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen, wenn die Zulassung für alle Aromatasehemmer uneingeschränkt wäre?**

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
%	%

3. **Wird Ihre Entscheidung für oder gegen einen Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung primär durch die Datenlage oder die Zulassungssituation getragen? Bitte ankreuzen.**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
Daten	Zulassung	Daten	Zulassung

4. **Denken Sie bitte an eine postmenopausale, Rezeptor-positive und HER-2/neu-positive Patientin. Bevorzugen Sie einen Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen? Bitte ankreuzen.**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 4a. **Wie verteilen sich ggf. diese Rezeptor- und HER-2/neu-positiven Aromatasehemmer-Patientinnen auf die Therapieansätze Upfront, frühe Sequenz und erweiterte Adjuvanz.**

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Upfront	Sequenz	erweitert	Upfront	Sequenz	erweitert
%	%	%	%	%	%

5. **Machen Sie die Wahl eines Aromatasehemmstoffes auch vom jeweiligen Nebenwirkungsprofil abhängig (z. B. Daten zum Knochenstoffwechsel, kardiale Ereignisse, Einfluß auf den Lipidstoffwechsel)? Bitte ankreuzen.**

	Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Knochenstoffwechsel				
Lipidstoffwechsel				

6. **Denken Sie nun an eine postmenopausale, Rezeptor-positive Patientin nach Operation und ggf. adjuvanter Chemotherapie. Stellen Sie auf einen Aromatasehemmer ein?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 6a. **Falls Sie auf einen Aromatasehemmer einstellen, für welchen Aromatasehemmer entscheiden Sie sich?**

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Anastrozol	Exemestan	Letrozol

- 6b. **Ist Ihre Entscheidung für diesen Aromatasehemmer in dieser Situation (Upfront) primär durch die Datenlage oder die Zulassungsmodalitäten getragen?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
Daten	Zulassung	Daten	Zulassung

- 6c. **Wird Ihre Entscheidung für oder gegen eine Einstellung durch den HER-2/neu-Status mitbedingt?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 6d. **Wird Ihre Entscheidung für oder gegen eine Umstellung durch den Rezeptorstatus (Ausmaß der Expression im IRS-Score oder ER+/PR-) mitbedingt?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

7. **Denken Sie nun an eine postmenopausale, Rezeptor-positive Patientin nach 2-3 Jahren Tamoxifen als adjuvante Therapie. Stellen Sie auf einen Aromatasehemmer um?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 7a. **Falls Sie nach 2-3 Jahren auf einen Aromatasehemmer umstellen, für welchen Aromatasehemmer entscheiden Sie sich?**

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Anastrozol	Exemestan	Letrozol

- 7b. **Ist Ihre Entscheidung für diesen Aromatasehemmer in dieser Situation (2-3 Jahre nach Tamoxifen) primär durch die Datenlage oder die Zulassungsmodalitäten getragen?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
Daten	Zulassung	Daten	Zulassung

- 7c. **Wird Ihre Entscheidung für oder gegen eine Umstellung durch den HER-2/neu-Status mitbedingt?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 7d. **Wird Ihre Entscheidung für oder gegen eine Umstellung durch den Rezeptorstatus (Ausmaß der Expression im IRS-Score oder ER+/PR-) mitbedingt?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

8. **Denken Sie nun an eine postmenopausale, Rezeptor-positive Patientin nach 5 Jahren Tamoxifen als adjuvante Therapie. Führen Sie eine erweiterte adjuvante Hormontherapie mit einem Aromatasehemmer durch?**

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
ja	nein	ja	nein

- 8a. Falls Sie die Therapie mit einem Aromatasehemmer fortsetzen, welchen Aromatasehemmer wählen Sie?

Kassenpatientinnen			Privatpatientinnen		
Anastrozol	Exemestan	Letrozol	Anastrozol	Exemestan	Letrozol

- 8b. Ist Ihre Entscheidung für diesen Aromatasehemmer primär durch die Datenlage oder die Zulassungsmodalitäten getragen?

Kassenpatientinnen		Privatpatientinnen	
Daten	Zulassung	Daten	Zulassung

9. Nun noch einige Fragen zu Ihrer persönlichen Behandlungssituation: Wie viele Patientinnen mit primärem Mammakarzinom wurden im Jahr 2004 in Ihrer Einrichtung schätzungsweise behandelt?

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
N =	N =

10. Wie viele Patientinnen mit primärem Mammakarzinom sahen Sie persönlich schätzungsweise im Jahr 2004?

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
N =	N =

11. Sie gehören der folgenden Fachdisziplin an (bitte ankreuzen):

Gynäkologie	Innere Medizin	Chirurgie	Radiologie	Sonstige
-------------	----------------	-----------	------------	----------

12. Sie sind tätig in ... (bitte ankreuzen):

Universitäts- klinik	Versorgungs- krankenhaus	Praxis- gemeinschaft	Allein geführte Praxis	Sonstige
-------------------------	-----------------------------	-------------------------	---------------------------	----------

13. Ihre Mammakarzinompatientinnen verteilen sich schätzungsweise wie folgt:

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
%	%

14. Wieviele Ihrer Mammakarzinompatientinnen kommen aktiv mit der Frage nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer in Ihre Sprechstunde?

Kassenpatientinnen	Privatpatientinnen
%	%

15. Wie häufig wünschen Sie sich Kontakt zu Ihrer Patientin, falls Sie adjuvant behandeln?

- monatlich
 vierteljährlich
 andere Zeitabstände und welche

16. Wie häufig wünschen Sie sich Kontakt zu Ihrer Patientin im metastasierten Stadium?

- monatlich
 vierteljährlich
 andere Zeitabstände und welche

17. Falls bei einer Ihrer Patientinnen neue Medikamente eingesetzt werden müssten, was würden Sie dann bei gleicher Wirksamkeit bevorzugen?

- Tägliche Einnahme von einer oder mehreren Tabletten
- eine i.m. oder s.c.-Injektion in Abständen von 4 Wochen
- Infusionen in wöchentlichen Abständen
- Infusionen in 3- oder 4-wöchentlichen Abständen

17a. Wie ist Ihre Entscheidung, wenn die zu erwartende Therapiedauer wie folgt dauert:

- | | | | | |
|--------------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------------------|
| a) < ½ Jahr | <input type="checkbox"/> Tbl./Trpf. | <input type="checkbox"/> i.m./s.c.4 Wo | <input type="checkbox"/> i.v.wöchentlich | <input type="checkbox"/> i.v.3-4 Wo. |
| b) ½ Jahr | <input type="checkbox"/> Tbl./Trpf. | <input type="checkbox"/> i.m./s.c.4 Wo | <input type="checkbox"/> i.v.wöchentlich | <input type="checkbox"/> i.v.3-4 Wo. |
| c) 1 Jahr | <input type="checkbox"/> Tbl./Trpf. | <input type="checkbox"/> i.m./s.c.4 Wo | <input type="checkbox"/> i.v.wöchentlich | <input type="checkbox"/> i.v.3-4 Wo. |
| d) bis zu 5 Jahren | <input type="checkbox"/> Tbl./Trpf. | <input type="checkbox"/> i.m./s.c.4 Wo | <input type="checkbox"/> i.v.wöchentlich | <input type="checkbox"/> i.v.3-4 Wo. |

2.2 Erhebung der Daten

Die Dateneingabe der durch die Teilnehmer der Advisory Boards gegeben Antworten erfolgte durch zwei unabhängige Mitarbeiter in eine formatkonforme Excel-Tabelle. Die Eingaben wurden mittels Vergleichsprogrammen in ihrer Richtigkeit überprüft. Nach entsprechender Kategorisierung der Angaben erfolgte die Erstellung eines Datenfiles zur Verwendung im SPSS-Programm.

2.3 Statistik

Sämtliche statistischen Auswertungen wurden im Programm SPSS für Windows in der Version 14 erstellt. Der Vergleich der prozentualen Angaben der befragten Ärzte erfolgte mit Hilfe des χ^2 -Tests (Fisher's exact test). Stichgruppenanalysen wurden mit nichtparametrischen Tests durchgeführt. Bei zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Statistische Unterschiede für ordinal skalierte Daten wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests untersucht. Als Irrtumswahrscheinlichkeit erster Ordnung wurde für alle Berechnungen ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt.

Die statistischen Berechnungen wurden, wenn im nachfolgenden Ergebnisteil nicht ausdrücklich anders beschrieben, jeweils nur für die tatsächlich gemachten Angaben durchgeführt. Zum besseren Verständnis werden daher nachfolgend neben der Prozentzahl immer, wenn dies sinnvoll erscheint, auch die Angaben zu der Anzahl der Ärzte gemacht, die diese Frage beantwortet haben. Da in der Umfrage nur nach der Gesamtzahl behandelte Mammakarzinompatientinnen gefragt wurde, aber keine Angaben zur Anzahl der behandelten postmenopausalen Patientinnen gemacht werden sollten, wurden die Berechnungen zum aktuellen Verschreibungsverhalten bei Fragen, die eine prozentuale Angabe erforderlich machten, ohne Adaptation an die tatsächliche Patientinnenzahl durchgeführt. Berechnungen mit der Gesamtzahl behandelte Patientinnen ergaben keine relevanten Unterschiede bei Durchführung einer adaptierten Statistik. Zudem bietet sich der Vorteil, dass die Meinung der befragten Ärzte gleichmäßig gewichtet werden konnte.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Angaben zu den Teilnehmern der Umfrage

3.1.1 Angaben zur Fachrichtung und zur Einrichtung

Insgesamt nahmen 74 Ärzte an der Umfrage teil. Alle gaben an, aktiv an einem Tumorboard mitzuarbeiten. 85% (63/74) dieser Experten arbeiteten als Gynäkologen, 14% (10/74) als Internisten und 1% (1/74) als Strahlentherapeuten. Mit 57% (42/74) gab der größte Anteil der befragten Ärzte an, in einem Versorgungskrankenhaus beschäftigt zu sein, 22% (16/74) arbeiteten in einem Universitätsklinikum, 15% (11/74) in einer Praxis oder Praxisgemeinschaft und 3% (2/74) in einem medizinischen Versorgungszentrum (MVZ). Zwei weitere Ärzte (3%) gaben an, sowohl in einem Versorgungskrankenhaus als auch in einer Praxis oder Praxisgemeinschaft tätig zu sein. Eine Person beantwortete die Frage nicht. Bei den entsprechenden Einrichtungen handelte es sich zum größten Teil um zertifizierte Brustzentren (78%; 58/74). Nur 19% (14/74) der befragten Ärzte gaben an, nicht in einem Brustzentrum zu arbeiten. Diese Frage wurde von zwei Teilnehmern nicht beantwortet. 13 der Ärzte, die nicht angegeben hatten, dass sie in einem zertifizierten Brustzentrum arbeiten, gaben jedoch an, mit einem zertifizierten Brustzentrum zu kooperieren, so dass insgesamt bei 96% (71/74) der befragten Experten eine enge Anbindung an ein Brustzentrum aufzuweisen war. Hinsichtlich der tatsächlich gemachten Angaben waren ca. zwei Drittel dieser Brustzentren (66%; 41/62) nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) zertifiziert, ca. ein Viertel (26%; 16/62) dagegen nach den Kriterien der European Society of Mastology (EUSOMA). Sechs Teilnehmer (10%) gaben an, dass das für sie zuständige Brustzentrum mehrere Zertifizierungen aufwies, acht Ärzte (13%) gaben an, nach anderen Kriterien als denen der DGS oder der EUSOMA zertifiziert zu sein. Insgesamt waren 61 der 74 Einrichtungen (82%), in denen die von uns befragten Experten tätig waren, im Disease-Management-Programm (DMP) eingeschrieben. 65 Ärzte (88%) gaben an, dass ihnen eine eigene Ambulanz zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom zur Verfügung steht.

3.1.2 Anzahl der in den Einrichtungen behandelten Patientinnen

Im Rahmen der allgemeinen Fragen im ersten Abschnitt der Umfrage wurde jeweils eine Unterfrage zur Anzahl der in der jeweiligen Einrichtung behandelten Mammakarzinompatientinnen und zur Häufigkeit der primären Mammakarzinomoperationen, die in der jeweiligen Einrichtung pro Jahr durchgeführt wurden, gestellt. Die Frage nach der Anzahl der behandelten Mammakarzinompatientinnen wurde von 69 Experten beantwortet. Insgesamt ergab die Addition der angegebenen Betreuungszahlen eine Summe von 31.007 Patientinnen. Abbildung 5 gibt hierbei eine Übersicht über die prozentuale Verteilung hinsichtlich der gruppierten Häufigkeiten. Dabei lag der Anteil der Ärzte, in deren Einrichtungen mehr als 500 Patientinnen pro Jahr behandelt wurden bei 23% (16/69). Etwas mehr als die Hälfte der Ärzte (55%; 38/69) behandelten in ihren Einrichtungen mehr als 300 Patientinnen mit Mammakarzinomen, die andere knappe Hälfte (45%; 31/69) weniger als 300 Patientinnen. 70% (48/69) aller betrachteten Einrichtungen behandelten mehr als 100 und bis zu 500 Patientinnen im Jahr.

Die Ärzte sollten auch eine geschätzte Angabe zur prozentualen Verteilung hinsichtlich der Kassenzugehörigkeit treffen. Berechnet auf die Anzahl der in der jeweiligen Einrichtung behandelten Patientinnen ergab diese Verteilung, dass 83% der 31.000 pro Jahr behandelten Patientinnen in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind und demzufolge 17% in einer privaten Krankenkasse.

3.1.3 Anzahl der in den Einrichtungen durchgeführten primären Operationen

Die Frage zur Häufigkeit der primären Mammakarzinomoperationen, die in der jeweiligen Einrichtung pro Jahr durchgeführt wurden, wurde von 62 Ärzten beantwortet. Insgesamt beträgt die Anzahl der jährlichen Operationen 12.744. Dabei gaben 48% (30/62) an, dass pro Jahr mehr als 200 Frauen aufgrund einer primären Mammakarzinomerkkrankung in der Einrichtung operiert wurden. Knapp ein Fünftel der Teilnehmer gab an, weniger oder bis zu 100 Patientinnen operativ zu behandeln. Diese Angaben stammen teilweise von Ärzten, die in Praxen tätig sind und selbst keine Operationen durchführen. Abbildung 6 gibt eine Übersicht über die Angaben zur Häufigkeit der durchgeführten primären Mammakarzinomoperationen.

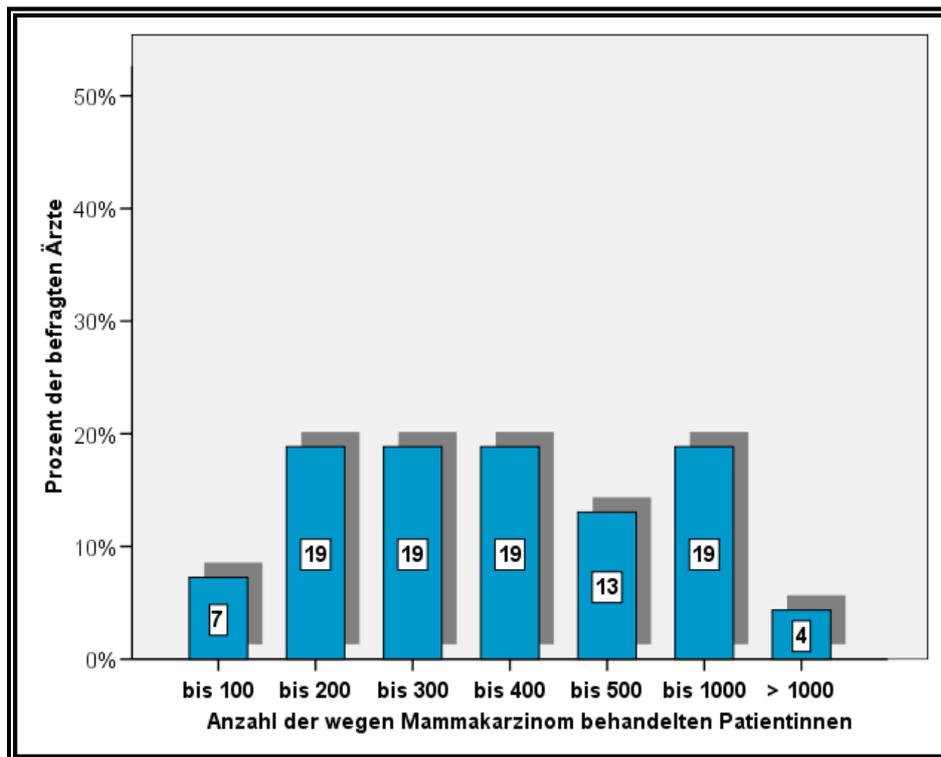


Abbildung 5: Gruppierte Darstellung der Angaben zur Anzahl der jährlich behandelten Mammakarzinompatientinnen in den jeweiligen Einrichtungen (Frage 0.4.).

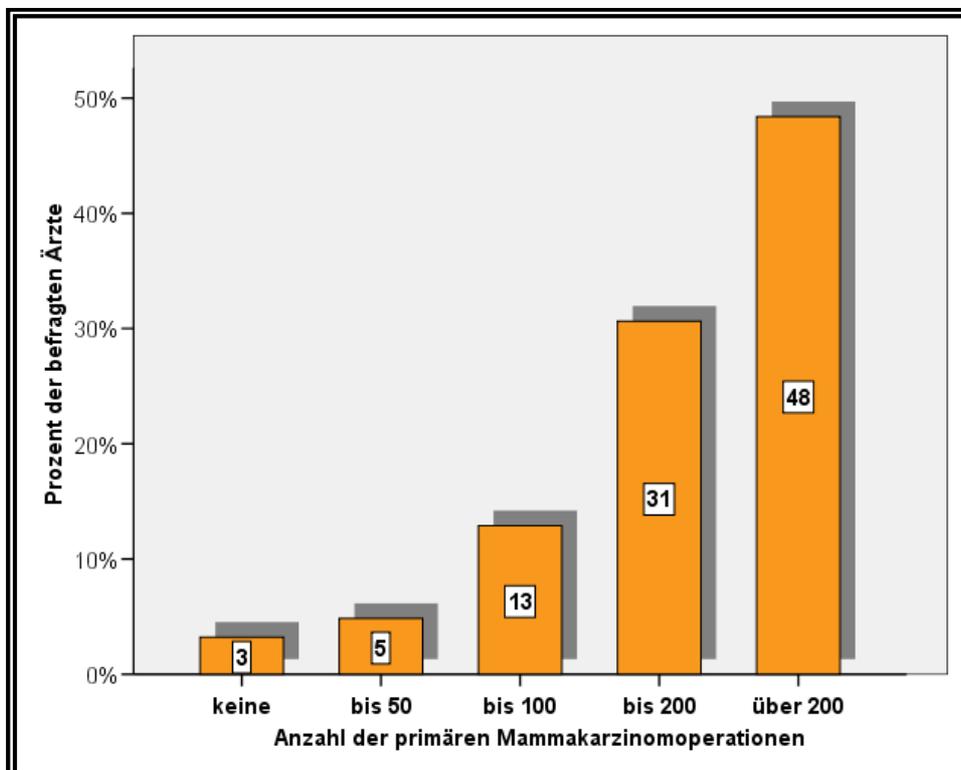


Abbildung 6: Gruppierte Darstellung der Angaben zur Anzahl der jährlich primär durchgeführten Mammakarzinomoperationen in den jeweiligen Einrichtungen (Frage 0.4.).

3.1.4 Möglichkeiten der diagnostischen, therapeutischen und sekundär präventiven Intervention in den Einrichtungen

Die allgemeinen Angaben zu den Einrichtungen, in denen die von uns befragten Ärzte tätig waren, eruierten auch die Möglichkeiten der diagnostischen, therapeutischen und sekundär präventiven Behandlungsmöglichkeiten. Hinsichtlich der Diagnostik standen 78% (58/74) der Einrichtungen die Mammographie als Untersuchungsmittel zur Verfügung, 84% (62/74) die Mammasonographie, 62% (46/74) die Magnetresonanztomographie und 84% (62/74) die Punktionszytologie bzw. Biopsie. 80% (59/74) der Einrichtung standen zudem die Möglichkeiten der präoperativen Markierung und 78% (58/74) die Diagnostik mittels Präparate-Radiographie zur Verfügung. Therapeutische Interventionsmöglichkeiten bejahten die von uns befragten Ärzte für ihre Einrichtungen wie folgt: operative Therapie 80% (59/74), adjuvante Strahlentherapie 61% (45/74), adjuvante Chemotherapie 95% (70/74), adjuvante Hormontherapie 95,9% (71/74), adjuvante Antikörpertherapie 91% (67/74), neoadjuvante Therapie 95% (70/74). Eine jährliche Kontrolle der Patientinnen mit Mammakarzinom im Rahmen der sekundären Prävention konnte von 77% (57/74) der Einrichtungen gewährleistet werden.

3.1.5 Regionale Verteilung

Die prozentuale Verteilung der Einrichtungen auf die jeweiligen Bundesländer ist in

Abbildung 7 graphisch dargestellt. Die meisten Teilnehmer an der Umfrage kamen aus Bayern (11/74), Baden-Württemberg (10/74) und Sachsen (10/74). Desweiteren beantworteten acht Ärzte aus Niedersachsen, sieben Ärzte aus Hamburg und Hessen, vier Ärzte aus Nordrhein-Westfalen und Thüringen, drei Ärzte aus Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein und zwei Ärzte aus Berlin und Rheinland-Pfalz den Fragebogen. Die Bundesländer Bremen, Saarland und Sachsen-Anhalt waren jeweils durch einen Arzt vertreten. Das einzige Bundesland, das nicht vertreten war, war Brandenburg. Insgesamt praktizierten somit 54 (73%) der von uns befragten Experten in den alten Bundesländern, 18 (24%) in den neuen Bundesländern, zwei Ärzte (3%) waren in Berlin tätig und sind somit dieser Einteilung nicht zuzuordnen. Um eventuell vorhandene regionale Unterschiede hinsichtlich des Verschreibungsverhaltens von Aromataseinhibitoren feststellen zu können, teilten wir die einzelnen Bundesländer vier Regionen zu. Dabei umfasste Norddeutschland die Bundesländer Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen,

Ostdeutschland die Bundesländer Berlin, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Sachsen, Süddeutschland die Bundesländer Bayern und Baden-Württemberg und Westdeutschland die Bundesländer Saarland, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und Hessen. Gemäß dieser Unterteilung kamen 22 (30%) der von uns befragten Ärzte aus Norddeutschland, 17 (23%) aus Ostdeutschland, 21 (28%) aus Süddeutschland und 14 (19%) aus Westdeutschland und verteilten sich somit relativ gleichmäßig auf diese vier Regionen.

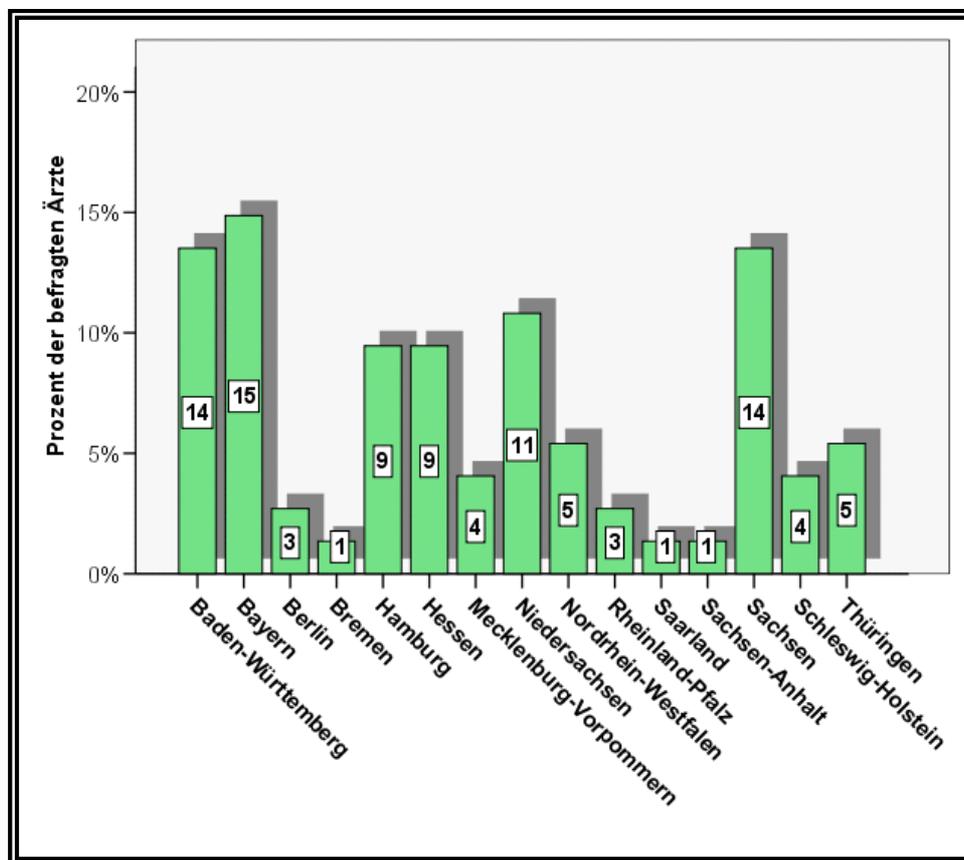


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Bundesländer, in denen die befragten Ärzte zum Zeitpunkt der Umfrage tätig waren (Frage 0.1.)

3.2 Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren

Die Fragen unter 1. bis 8. beschäftigten sich mit dem Verschreibungsverhalten der von uns befragten Experten für die Aromataseinhibitoren. In diesem Fragenkomplex wurden den Teilnehmern Aussagen zur tatsächlichen Verwendung von Aromatasehemmern im täglichen Umgang mit Mammakarzinompatientinnen abverlangt. Zudem sollten Therapiestrategien hinsichtlich der Aromataseinhibitoren in Bezug auf fiktive Patientinnenbeispiele getroffen werden.

3.2.1 Aktuelles Verschreibungsverhalten

Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen, die aufgrund ihrer Mammakarzinomerkkrankung zum Zeitpunkt der Umfrage eine adjuvante Therapie mit einem Aromataseinhibitor erhielten (Frage 1), lag durchschnittlich bei 74% (Median 80%). Diese Angaben wurden sowohl für

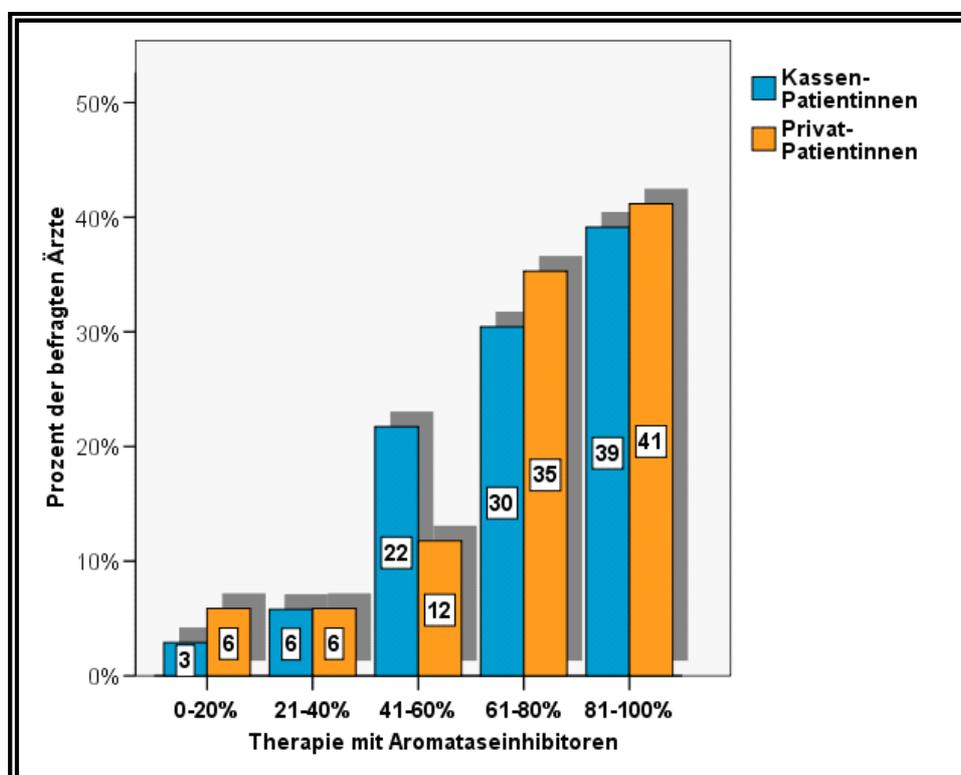


Abbildung 8: Angaben der befragten Ärzte zur Verschreibungsrate (Frage 1).

Kassenpatientinnen als auch für Privatpatientinnen gemacht. Insgesamt verschrieben 85% der Ärzte mehr als der Hälfte ihrer postmenopausalen Patientinnen einen Aromataseinhibitor. Eine Verschreibungsrate von mehr als 80% ergab sich für 39%/41% (Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) der befragten Ärzte. Abbildung 8 gibt einen Überblick über die prozentuale Verschreibungsrate und zeigt, dass wesentlich mehr Ärzte Aromataseinhibitoren einsetzen, als dass dieses Medikament nicht verschrieben wird, dass sich aber keine statistisch relevanten Unterschiede im Verschreibungsverhalten zwischen Kassenpatientinnen und Privatpatientinnen ergaben.

Wir stellten uns die Frage, inwieweit regionale Unterschiede im Verschreibungsverhalten bestehen. In den einzelnen Regionen zeigte sich dabei folgende Verteilung (Mittelwert der Verschreibungsrate für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen): Norddeutschland: 71%/77% (Median jeweils 80%), Ostdeutschland: 73%/66% (Median jeweils 70%), Süddeutschland: 76%/76% (Median jeweils 88%), Westdeutschland: 74%/75% (Median jeweils 73%). Damit zeigte sich hinsichtlich des Mittelwertes, bis auf den etwas geringeren Anteil an Privatpatientinnen, die in Ostdeutschland einen Aromataseinhibitor erhalten, eine relative Gleichverteilung zwischen den Regionen. Betrachtete man den Median, zeigte sich allerdings eine etwas höhere Anwendung von Aromataseinhibitoren bei Patientinnen, die in Süddeutschland behandelt werden als bei Patientinnen, die in anderen Regionen behandelt werden. Dieser Unterschied ist in der graphischen Darstellung in Abbildung 9 dargestellt, ist aber statistisch nicht relevant. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Betrachtung der Unterteilung in alte und neue Bundesländer (Abbildung 10). Bei dieser Berechnung wurden die befragten Ärzte aus Berlin herausgenommen, da sich nicht zuordnen ließ, aus welcher der Stadtregionen diese beiden Ärzte kamen. Hier zeigte sich folgende Verteilung: alte Bundesländer: 74%/76% (Median jeweils 80%), neue Bundesländer: 73%/65% (Median jeweils 70%). Auch dabei ergab sich kein statistisch relevanter Unterschied.

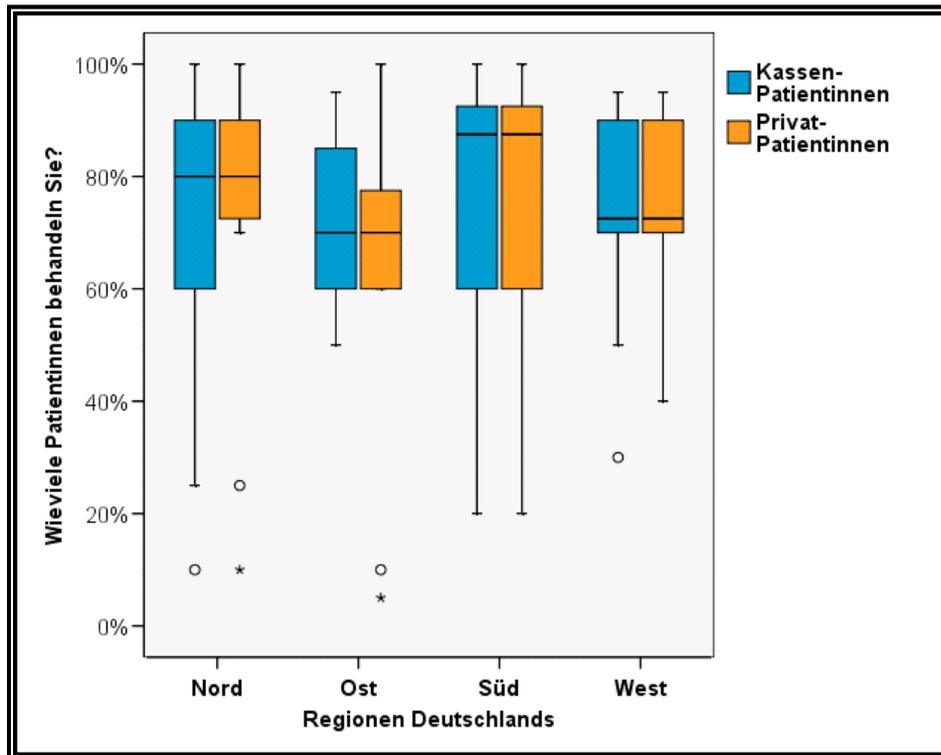


Abbildung 9: Verschreibungsrate für Aromataseinhibitoren in den vier Regionen Nord-, Ost-, Süd-, Westdeutschland (Frage 1).

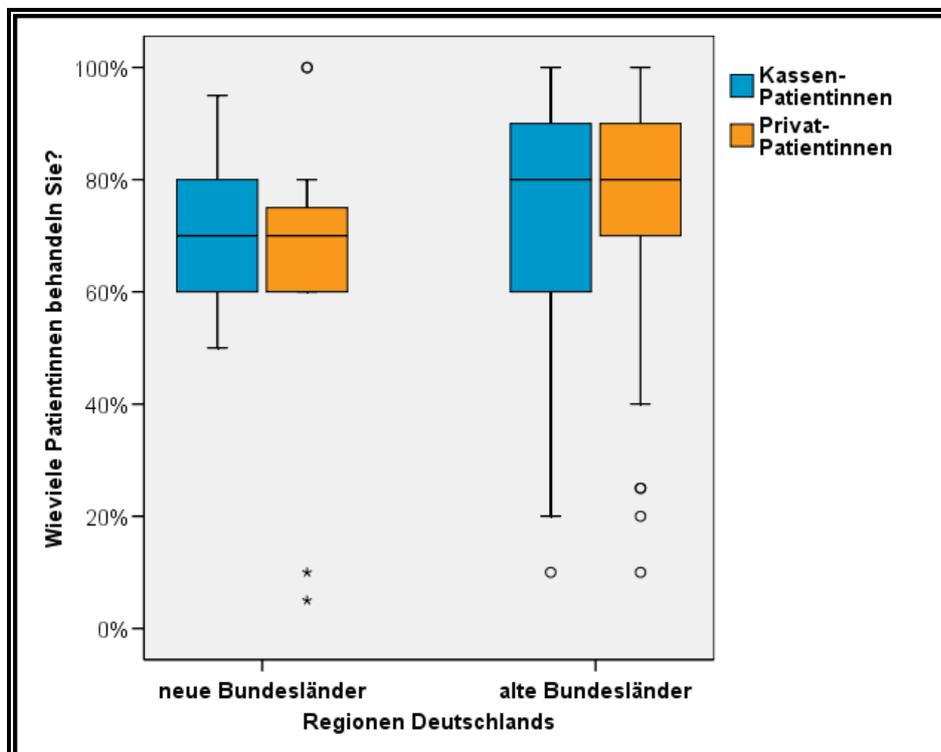


Abbildung 10: Verschreibungsrate für Aromataseinhibitoren in den neuen und alten Bundesländern unter Auslassung von Berlin (Frage 1).

Insgesamt machten weniger als ein Viertel der befragten Ärzte die Verschreibung eines Aromataseinhibitors überwiegend, d.h. bei mehr als 50% der von ihnen mit Aromataseinhibitoren behandelten postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen, abhängig von bekannten Risiken der Patientinnen gegen eine Tamoxifen-Therapie (Frage 1a). Im Mittel wurden 34% der Kassenpatientinnen und 32% der Privatpatientinnen (Median jeweils 20%) der jeweilige Aromatasehemmer abhängig von therapeutischen Risiken gegen Tamoxifen verschrieben.

Von den Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Umfrage von den befragten Ärzten mit einem Aromataseinhibitor behandelt wurden (Frage 1b), befanden sich durchschnittlich 44% in der Upfront-Therapie, 40% in der frühen Sequenz-Therapie und 12% in der erweiterten Adjuvanz-Therapie. Dass die Summe aus diesen Zahlen nicht 100% ergibt, liegt daran, dass auch die Summe der von einigen befragten Ärzten angegebenen Prozentzahlen nicht 100% ergab. Diese Verteilung ergab sich mit minimaler Abweichung gleichmäßig für Kassenpatientinnen und Privatpatientinnen. Damit werden Aromataseinhibitoren hauptsächlich in der fünfjährigen Soforttherapie (Upfront) und in der mit Tamoxifen kombinierten Therapie mit Wechsel des Medikaments nach zwei bis drei Jahren (frühe Sequenz) eingesetzt. Deutlich weniger finden Aromataseinhibitoren nach einer fünfjährigen Anwendung von Tamoxifen im Rahmen einer erweiterten adjuvanten Therapie Anwendung.

Auf die Frage, welcher Risikogruppe die mit einem Aromataseinhibitor behandelten Patientinnen gemäß den Empfehlungen nach St. Gallen 2005 zuzuteilen sind (Frage 1c), ordneten die befragten Ärzte im Mittel 14% der Patientinnen der Low Risk-Gruppe, 43% der Patientinnen der Intermediate Risk-Gruppe und 46% der High Risk-Gruppe zu. Dass die Summe aus diesen Zahlen nicht 100% ergibt, liegt auch hier daran, dass die Summe der von einigen befragten Ärzten angegebenen Prozentzahlen nicht 100% ergab. Auch diese Verteilung ergab sich mit minimaler Abweichung gleichmäßig für Kassenpatientinnen und Privatpatientinnen.

3.2.2 Einflussfaktoren auf das Verschreibungsverhalten

Hinsichtlich des aktuellen Verschreibungsverhaltens der Ärzte in Deutschland interessierte uns auch die Rolle von Einflussfaktoren auf die jeweilige Entscheidung, einen Aromatasehemmer einzusetzen (Fragen 1d-1h). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Antworten der von uns befragten Ärzte auf die Fragen nach der Bedeutung des Nodalstatus, der adjuvanten Chemotherapie, des HER-2/neu-Status und des Östrogenrezeptorstatus für die Entscheidungsfindung. Dabei spielte für die Ärzte, die diese Fragen beantworteten, unabhängig von der Kassenzugehörigkeit der Hormonrezeptorstatus die bedeutendste Rolle, indem 75% der Befragten die Verordnung eines Aromatasehemmers vom Steroidhormonrezeptorprofil abhängig machten und einen Aromataseinhibitor bevorzugt einsetzten, wenn dieses Profil die Expression des Östrogenrezeptors, nicht aber des Progesteronrezeptors beinhaltete (ER+/PR-). Patientinnen, die diese Form der Expression zeigten, erhielten bei Anwendung eines Aromataseinhibitors in 61%/64% (Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) der Fälle eine Upfront-Therapie. Eine frühe Sequenztherapie würde in diesem Fall von 25%/24% der Ärzte bevorzugt werden, wogegen die Anwendung einer erweiterten Adjuvanz-Therapie nur in 11%/10% der Fälle gewählt werden würde. Der HER-2/neu-Status und der Nodalstatus waren für jeweils ca. zwei Drittel der befragten Ärzte wegweisend für den Einsatz eines Aromatasehemmers. Wesentlich geringere Bedeutung hatte dagegen die Tatsache, ob vor der antihormonellen Therapie eine adjuvante Chemotherapie stattgefunden hatte. Keine dieser Fragen ergab statistisch signifikante regionale Unterschiede in den einzelnen Gebieten Deutschlands.

Einflussfaktoren (Therapieentscheid abhängig von:)	Kassen- Patientinnen	Privat- Patientinnen
Nodalstatus	66% (44/67)	66% (44/67)
Adjuvante Chemotherapie	28% (20/72)	28% (19/69)
HER-2/neu-Status	64% (46/72)	62% (43/69)
ER+/PR-	75% (54/72)	75% (51/68)

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Durchführung einer antihormonellen Therapie mit Aromataseinhibitoren (Frage 1d-1h). (In Klammern angegeben ist die Absolutzahl der Ärzte, die diese Frage beantwortet haben).

3.3 Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren und der Einfluss der Zulassungssituation

Um das Bild hinsichtlich des derzeitigen Verschreibungsverhaltens von Aromataseinhibitoren abzurunden, stellten wir die Frage, inwieweit die Entscheidungsfindung von der Zulassungssituation abhängt und ob sich die Verschreibungsrate ändern würde, wenn sich gegebenenfalls die Zulassungsbedingungen für die Aromataseinhibitoren ändern würden (Frage 2 und Frage 3). Der überwiegende Anteil gab an, dass die Entscheidung für oder gegen einen Aromataseinhibitor als adjuvante Behandlung primär durch die Datenlage getragen wird (Frage 3). Dies war bei Kassenpatientinnen zu 63% (45/71) und bei Privatpatientinnen zu 77% (52/68) der Fall. Damit setzten sich tendenziell mehr Ärzte über die Zulassungssituation hinweg, wenn die Patientinnen in einer privaten Krankenkasse versichert waren, ohne dass hierfür eine statistische Signifikanz erreicht wurde ($p=0,067$). Regionale Unterschiede ergaben sich dahingehend, dass die Zulassungssituation für die von uns befragten Ärzte, die in Süddeutschland tätig waren, nur bei 14% der behandelten Kassenpatientinnen und bei 5% der behandelten Privatpatientinnen eine stärkere Wichtung bekam als die aktuelle Datenlage, wohingegen sich in den anderen Regionen die Zulassungssituation wie folgt auf die Entscheidungsfindung auswirkte (Angaben für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen): Norddeutschland 53%/41%, Ostdeutschland 41%/25%, Westdeutschland 43%/29%. Diese Unterschiede erreichten für Privatpatientinnen eine knappe statistische Signifikanz ($p=0,048$). In allen vier Regionen zeigt sich anhand dieser Zahlen zudem die oben beschriebene unterschiedliche Bedeutung der Zulassungssituation für die Verschreibung eines Aromataseinhibitors für Kassenpatientinnen und Privatpatientinnen mit größerer Wichtung der Datenlage als der Zulassungssituation für Patientinnen, die in einer privaten Krankenkasse versichert sind als für Patientinnen, die gesetzlich versichert sind. Keine Unterschiede hinsichtlich der Bedeutung von Datenlage und Zulassungssituation fanden sich zwischen den alten und neuen Bundesländern.

Zudem zeigten die Antworten der von uns befragten Ärzte, dass eine Änderung der Zulassungssituation keinen Einfluss auf die Anwendungsrate für Aromataseinhibitoren hätte. Die Verschreibungsrate würde bei Kassenpatientinnen und Privatpatientinnen gleichermaßen von durchschnittlich 74% auf knapp 80% ansteigen, ohne dass hierbei eine statistische Relevanz erreicht wird. Den minimalen Anstieg der Verschreibungsrate verdeutlicht die Abbildung 11. Regionale Unterschiede im Verschreibungsverhalten in Abhängigkeit von der Zulassungssituation konnten für diese Fragestellung nicht dargestellt werden.

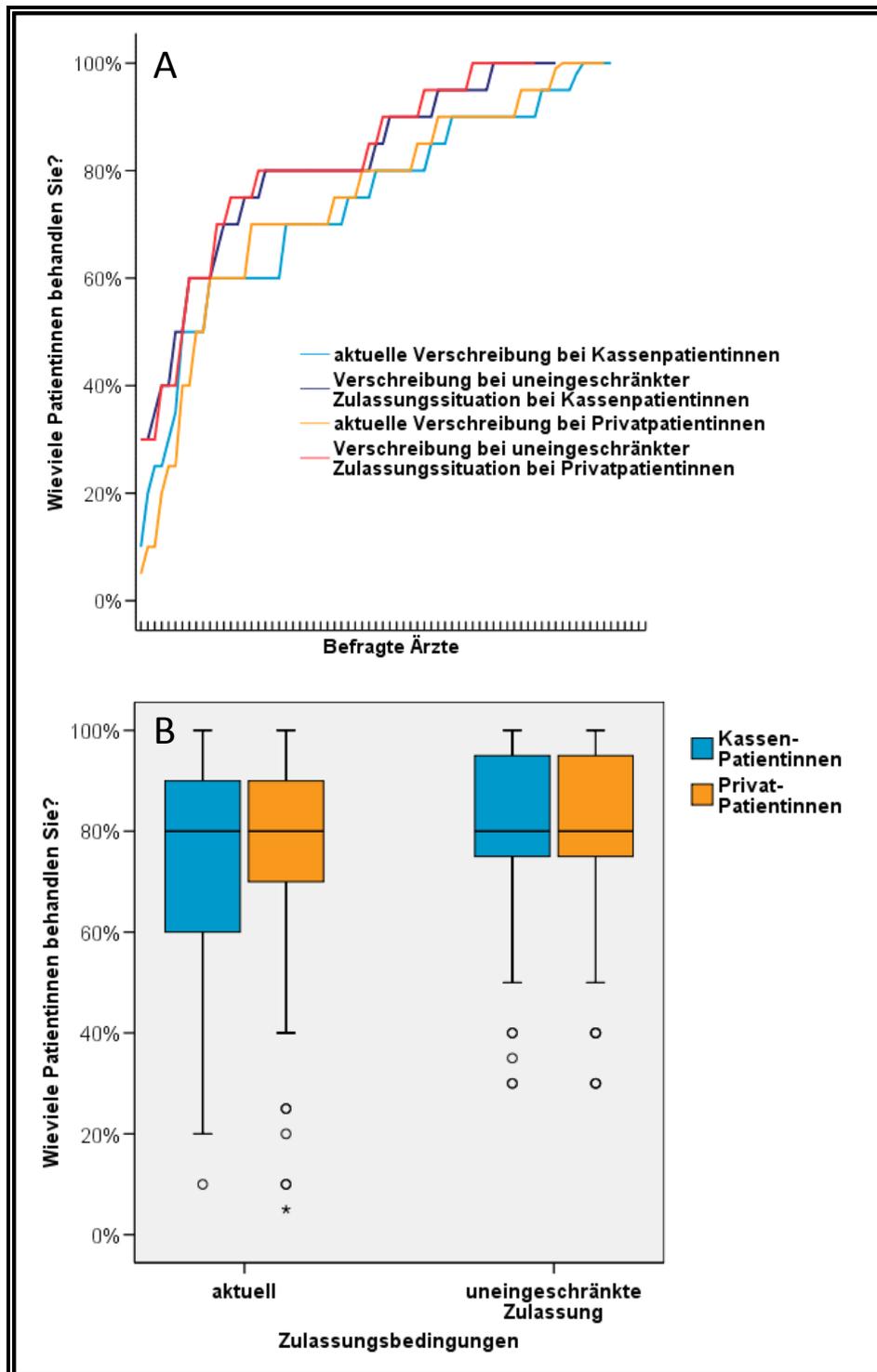


Abbildung 11: Verschreibungsrate für Aromataseinhibitoren in Abhängigkeit von der Zulassungssituation (Frage 2). A: Schematische Darstellung der Angaben der 74 befragten Ärzte im Liniendiagramm. B: Boxplots.

3.4 Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren in definierten Behandlungssituationen

In den folgenden Fragen (Frage 4-8) wurden verschieden fiktive Patientinnenbeispiele erläutert, wobei die Teilnehmer der Umfrage entscheiden sollten, ob sie bei den jeweiligen Patientinnen einen Aromataseinhibitor als adjuvante Hormontherapie einsetzen würden, welchen Aromataseinhibitor sie einsetzen würden, ob die Entscheidung von der Datenlage oder der Zulassungssituation getragen wird und ob der HER-2/neu-Rezeptorstatus oder der Steroidhormonrezeptorstatus einen Einfluss auf den Therapieentscheid hätten. In Abhängigkeit vom jeweiligen Patientinnenbeispiel unterschieden sich die Unterfragen je nach Relevanz der erfragten Parameter. Im Einzelnen wurde das Verschreibungsverhalten zu den in Tabelle 2 abgebildeten Behandlungssituationen untersucht. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die gewählte Behandlungsstrategie der an der Umfrage beteiligten Ärzte in Bezug auf die einzelnen Patientinnenbeispiele.

3.4.1 Therapieentscheid in Abhängigkeit vom HER-2/neu-Status

Obwohl in der Frage 1f nur ca. zwei Drittel der von uns befragten Ärzte angegeben hatten, die Verordnung eines Aromataseinhibitors vom HER-2/neu-Status abhängig zu machen, gaben auf die Frage nach der Behandlung einer postmenopausalen Mammakarzinompatientin mit Expression des Hormonrezeptors und des HER-2/neu-Rezeptors im Tumorgewebe 91% der von uns befragten Ärzte unabhängig von der Versicherung der Patientinnen an, sich in diesem Fall für eine Therapie mit Aromataseinhibitoren zu entscheiden (Frage 4). Die Untersuchung auf regionale Abweichung im Verschreibungsverhalten bezüglich des HER-2/neu-Rezeptorstatus ergab keine statistisch relevanten Unterschiede. Eine HER-2/neu-Positivität würde bei im Mittel 68% dieser Patientinnen zur Einleitung einer Therapie mit Aromataseinhibitoren bereits im Upfront-Modus führen. In 23% der Fälle würde eine frühe Sequenz-Therapie zum Einsatz kommen, 9% der Patientinnen würden laut den von uns befragten Ärzten eine Therapie im Sinne der erweiterten Adjuvanz erhalten (Frage 4a).

	Patientinnenbeispiel
Frage 4	Postmenopausale, Hormonrezeptor-positive, HER-2/neu-positive Patientin
Frage 5	Patientin mit erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen im Knochenstoffwechsel oder Lipidstoffwechsel
Frage 6	Postmenopausale, Hormonrezeptor-positive Patientin nach Operation und ggf. adjuvanter Chemotherapie (Upfront)
Frage 7	Postmenopausale, Hormonrezeptor-positive Patientin nach 2-3 Jahren Tamoxifen als adjuvante Therapie (frühe Sequenz)
Frage 8	Postmenopausale, Hormonrezeptor-positive Patientin nach 5 Jahren Tamoxifen als adjuvante Therapie (erweiterte Adjuvanz)

Tabelle 2: Beispiele für Behandlungssituationen (Frage 4-8).

Behandlungssituation	Therapie mit AI		Bevorzugter AI	
	Kassen-Patientinnen	Privat-Patientinnen	Kassen-Patientinnen	Privat-Patientinnen
HER-2/neu-Positivität (Frage 4)	91% (64/70)	91% (62/68)	-	-
Upfront (Frage 6)	82% (54/66)	82% (53/65)	Anastrozol (45%)	Anastrozol (46%)
Frühe Sequenz (Frage 7)	90% (61/68)	89% (59/66)	Exemestan (41%)	Exemestan (38%)
Erweiterte Adjuvanz (Frage 8)	81% (52/64)	86% (53/62)	Letrozol (83%)	Letrozol (83%)

Tabelle 3: Verschreibungsrate von Aromataseinhibitoren und bevorzugt eingesetzte Medikamente in definierten Behandlungssituationen (Frage 4-8).

3.4.2 Therapieentscheid in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil

Insgesamt hätte neben dem Steroidhormonrezeptorstatus und dem HER-2/neu-Status auch das jeweilige Nebenwirkungsprofil des Medikaments hinsichtlich des Knochenstoffwechsels Einfluss auf die Wahl eines Aromataseinhibitors (Frage 5). Dabei spielen bei ca. drei Viertel der befragten Ärzte (73%/75% für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) die Daten zum Knochenstoffwechsel eine Rolle in der Entscheidungsfindung. Wesentlich weniger relevant ist das Nebenwirkungsprofil hinsichtlich des Einflusses auf den Lipidstoffwechsel der Patientinnen. Dieser Faktor wurde nur von 37%/39% (Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) der Ärzte in der Wahl der Therapie berücksichtigt.

3.4.3 Therapieentscheid in der Upfront-Situation

Bei einer postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin mit Zustand nach Primäroperation und gegebenenfalls stattgefundener adjuvanter Chemotherapie (Frage 6) würden sich unabhängig von der Kassenzugehörigkeit 82% (54/66 und 53/65 bei Kassenpatientinnen und Privatpatientinnen) der von uns befragten Ärzte für eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor entscheiden. In dieser Upfront-Situation würde dabei mit 45% bevorzugt der Aromatasehemmer Anastrozol Anwendung finden. 17% der Ärzte gaben an, in diesem Patientinnenbeispiel Letrozol zu wählen und weitere 22% der Ärzte würden sich zwischen Anastrozol und Letrozol entscheiden. Damit läge der Anteil der Ärzte, die sich in der Upfront-Situation für die beiden empfohlenen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol entscheiden würden bei 84%. Abbildung 12 zeigt zur Veranschaulichung die Verteilung der Aromataseinhibitoren, die in diesem Therapiemodus von den von uns befragten Ärzten als Medikament der ersten Wahl eingesetzt werden würden.

Unabhängig von der Art der Krankenversicherung würden sich bei einer Patientin in dieser Behandlungssituation ca. 80% der Ärzte von der Datenlage leiten lassen, ca. 20% der Ärzte würden die Therapie mit dem von ihnen gewählten Aromataseinhibitor mit der Zulassungssituation begründen.

Einfluss auf die Therapieentscheidung in dieser Behandlungssituation hatte bei ca. drei Viertel der Ärzte sowohl der HER-2/neu-Status (75% bzw. 73% für Kassenpatientinnen bzw. Privatpatientinnen) als auch die Konstellation der Steroidhormonrezeptorexpression (77% bzw.

78% für Kassenpatientinnen bzw. Privatpatientinnen). In der Betrachtung des regionalen Verschreibungsverhaltens zeigte sich hinsichtlich des HER-2/neu-Status, dass dieser Parameter in Norddeutschland mit 53% für Kassenpatientinnen und 50% für Privatpatientinnen von geringerer Bedeutung für den Therapieentscheid war als in den anderen drei Regionen (Ostdeutschland 94%/87%, Süddeutschland 80%/80%, Westdeutschland 79%/79% jeweils für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen). Dieser Unterschied war für Kassenpatientinnen statistisch signifikant ($p=0,042$), für Privatpatientinnen tendenziell erkennbar ($p=0.093$). Bis auf diesen Unterschied ergaben sich für dieses Patientinnenbeispiel keine weiteren Diskrepanzen, weder im regionalen Vergleich, noch im Vergleich zwischen neuen und alten Bundesländern.

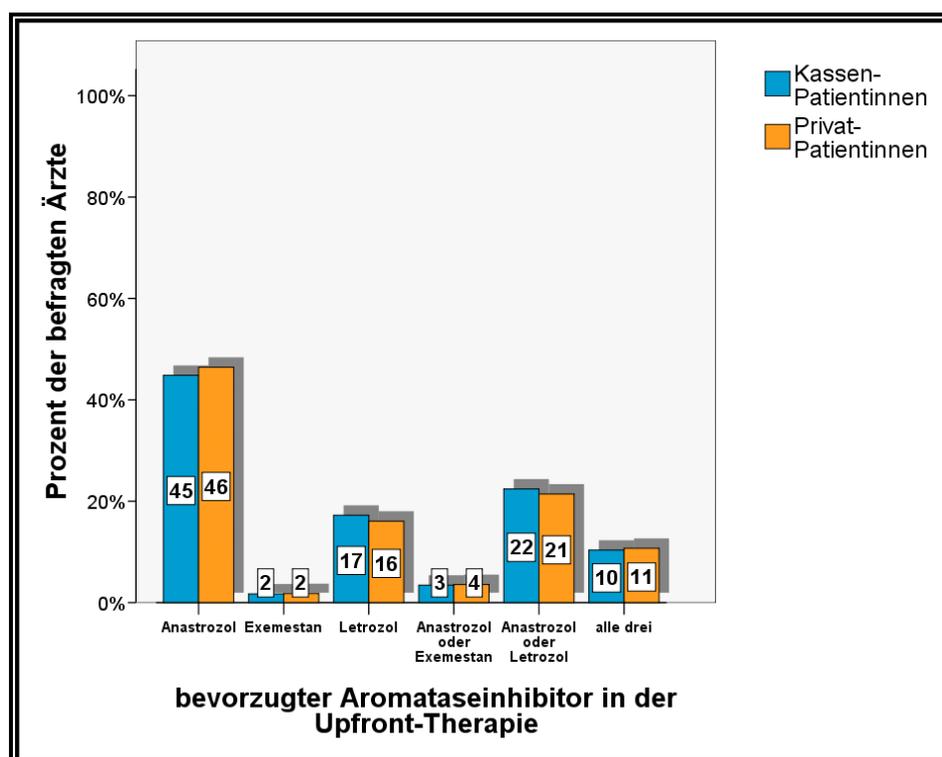


Abbildung 12: Angaben zum bevorzugten Aromataseinhibitor bei einer postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach Operation und ggf. adjuvanter Chemotherapie (Frage 6a).

3.4.4 Therapieentscheid in der frühen Sequenz-Situation

Bei einer postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach adjuvanter Hormontherapie mit Tamoxifen über 2-3 Jahre (Frage 7) hätten sich knapp 90% der von uns befragten Ärzte (61/68 bei Kassenpatientinnen und 59/66 bei Privatpatientinnen) für eine Umstellung auf einen Aromataseinhibitor entschieden. Dabei ergab die Frage nach der bevorzugten Medikation, falls die Entscheidung für die Umstellung auf einen Aromataseinhibitor ausfallen würde, dass Exemestan mit 41% bzw. 38% bei den Kassenpatientinnen bzw. Privatpatientinnen am häufigsten gewählt werden würde. 25% bzw. 26% würden sich für eine Therapie mit Anastrozol entscheiden und weitere 19%/21% würden zwischen Exemestan oder Anastrozol wählen. Damit läge der Anteil der Ärzte, die sich in der frühen Sequenz-Therapie für die beiden empfohlenen Aromataseinhibitoren Exemestan und Anastrozol entscheiden würden unabhängig von der Krankenversicherung der Patientinnen bei 85%. Das Verschreibungsmuster für dieses Patientinnenbeispiel ist in Abbildung 13 dargestellt.

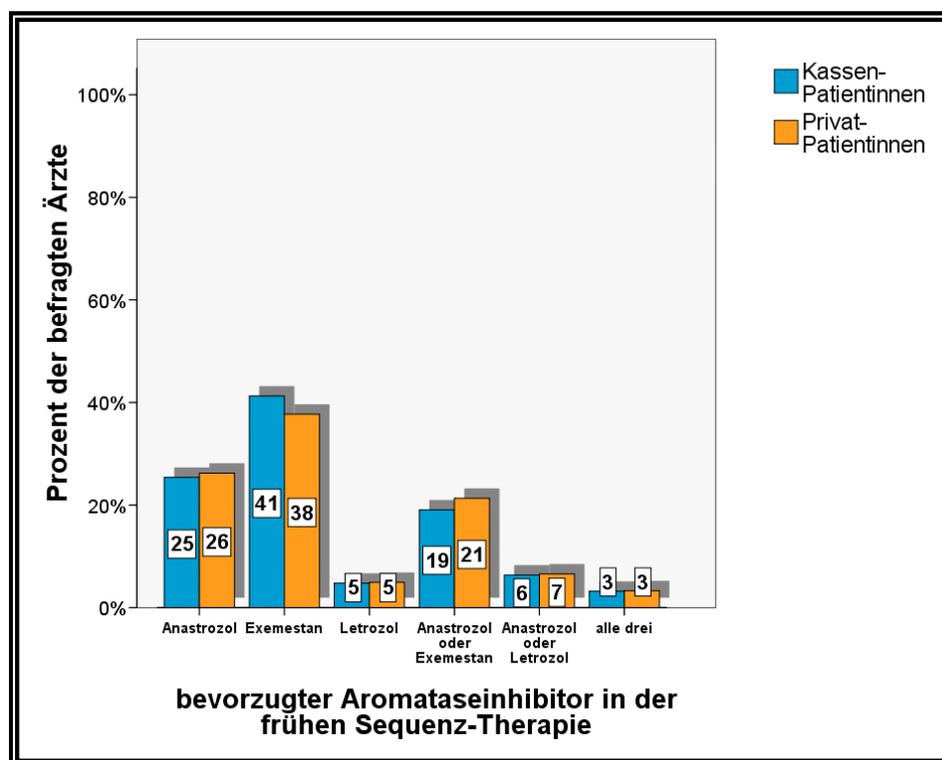


Abbildung 13: Angaben zum bevorzugten Aromataseinhibitor bei einer postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach 2-3 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Therapie (Frage 7a).

Auch in dieser Behandlungssituation war die derzeitige Datenlage ausschlaggebender für die Entscheidung zu einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor als die Zulassungssituation. So entschieden sich 66% der Ärzte bei der Behandlung ihrer Kassenpatientinnen und 73% bei der Behandlung ihrer Privatpatientinnen nach der Datenlage und entsprechend nur 34% bei Kassenpatientinnen und 27% bei Privatpatientinnen gemäß der aktuellen Zulassungssituation.

Bei einer Patientin in dieser Behandlungssituation hätte die Konstellation der Steroidhormonrezeptorexpression für 66% der Ärzte bei Kassen- und Privatpatientinnen gleichermaßen einen Einfluss auf die gewählte endokrine Therapie. Ebenfalls unabhängig von der Kassenzugehörigkeit würde bei 60% der befragten Ärzte der HER-2/neu-Rezeptorstatus Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor haben. Auch hier zeigte sich ähnlich wie beim vorhergehenden Patientinnenbeispiel eine regionale Diskrepanz hinsichtlich der Einschätzung der Bedeutung einer HER-2/neu-Expression. Sowohl bei Patientinnen mit gesetzlicher Krankenversicherung ($p=0,018$) als auch bei Patientinnen mit privater Krankenversicherung ($p=0,036$) würde die Entscheidung von Ärzten in Norddeutschland durch den HER-2/neu-Rezeptorstatus statistisch signifikant weniger mitbedingt werden als in den anderen drei Regionen (Norddeutschland 32%/33%, Ostdeutschland 82%/81%, Süddeutschland 65%/65%, Westdeutschland 64%/64% jeweils für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen). Dagegen ergaben sich wiederum keine Unterschiede zwischen alten und neuen Bundesländern oder hinsichtlich des regionalen Verschreibungsverhaltens in Bezug auf andere Parameter in dieser Behandlungssituation.

3.4.5 Therapieentscheid in der erweiterten Adjuvanz-Situation

Im letzten Patientinnenbeispiel sollte eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor bei einer postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach fünf Jahren Tamoxifen als adjuvante Hormontherapie überlegt werden (Frage 8). Je nach Kassenzugehörigkeit würden sich 81% (52/64) der Ärzte bei gesetzlich Versicherten und 86% (53/62) bei Privatversicherten in dieser Situation für eine Therapie mit einem Aromatasehemmer im Sinne einer erweiterten Adjuvanz entscheiden. Wie die Abbildung 14 veranschaulicht, würde dabei mit überwiegender Mehrheit (83%) der in dieser Behandlungssituation empfohlene Aromataseinhibitor Letrozol zur Anwendung kommen. Obwohl sich daraus keine statistische Signifikanz ergab, ist zu bemerken, dass sich alle in den neuen Bundesländern tätigen Ärzte (100%), die diese Frage beantworteten, unabhängig von der Kassenzugehörigkeit für eine erweiterte Adjuvanz-Therapie entschieden hätten, in den alten

Bundesländern dagegen nur 77% bei Kassenpatientinnen ($p=0,052$) und 83% bei Privatpatientinnen ($p=0,083$). Kein Unterschied ergab sich zwischen den vier Regionen Nord-, Ost-, Süd- und Westdeutschland.

Auch bezüglich dieser Behandlungssituation wurden die Ärzte über Einflüsse auf ihre Entscheidungsfindung befragt. Dabei gaben 65% an, dass bei der Therapiewahl bei einer Kassenpatientin die Datenlage im Vordergrund stehen würde und dementsprechend nur zu 35% die Zulassungssituation. Bei Privatpatientinnen stände insgesamt bei den Ärzten, die diese Frage beantworteten, zu 73% die Datenlage im Vordergrund und zu 27% die Zulassungssituation. Es ergaben sich keine regionalen Unterschiede im Verschreibungsverhalten hinsichtlich der Frage, ob sich die von uns befragten Ärzte eher gemäß der Datenlage oder der Zulassungssituation für die jeweilige Therapie entschieden hätten.

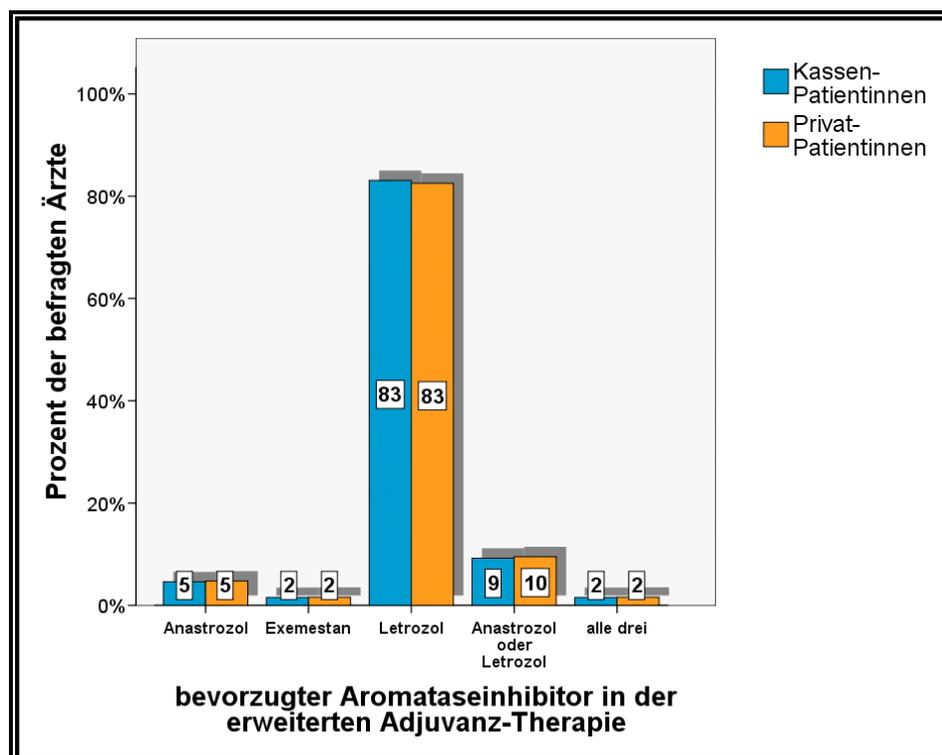


Abbildung 14: Angaben zum bevorzugten Aromataseinhibitor bei einer postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach 5 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Therapie (Frage 8a).

3.5 Nachfrage der Patientinnen nach einer Therapie mit Aromataseinhibitoren

Im Rahmen des vierten Abschnitts der Umfrage wollten wir von den Ärzten wissen, wie häufig sich Patientinnen aktiv mit der Frage nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor an ihren Arzt wenden. Der Anteil der Patientinnen, die nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor fragten, lag im Mittel bei 21% (Median 10%) für Kassenpatientinnen und bei 32% (Median 20%) für Privatpatientinnen. Abbildung 15 zeigt die prozentuale Verteilung und gibt wieder, dass wesentlich mehr Privatpatientinnen nach dieser Therapieform fragen als Patientinnen, die in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind ($p=0,032$).

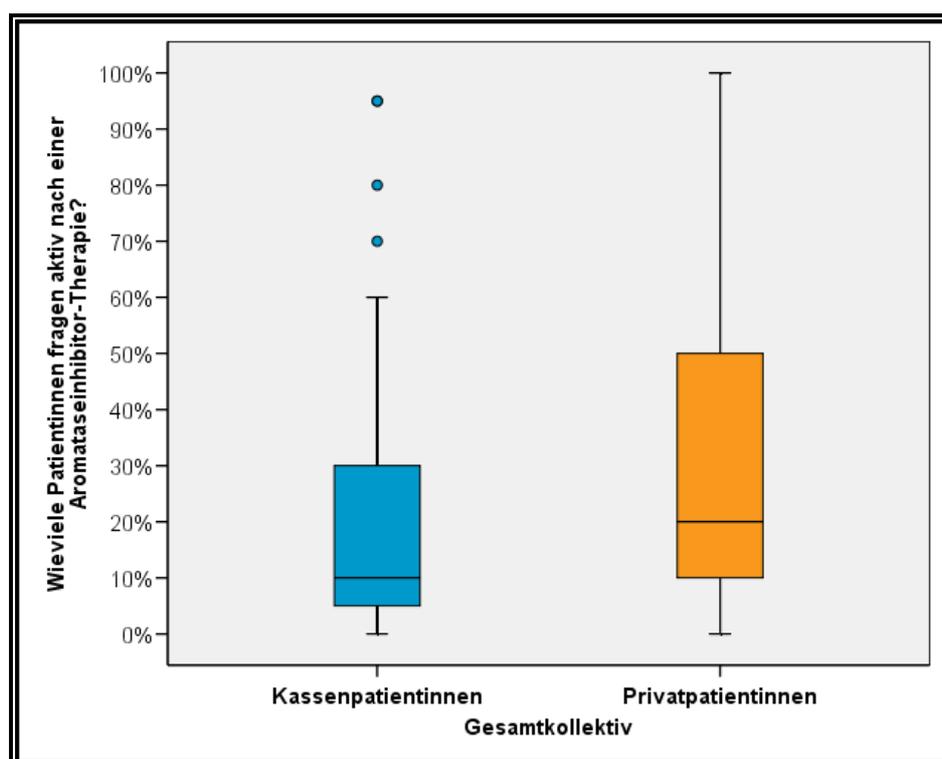


Abbildung 15: Anteil der Patientinnen, die aktiv nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor fragen (Frage 14).

Bei der Betrachtung der regional gegebenen Antworten zeigte sich ein tendenziell erkennbarer Unterschied bei den Kassenpatientinnen und teilweise auch bei den Privatpatientinnen mit einer größeren Nachfrage nach dieser Therapieform in den neuen Bundesländern und in den östlichen Regionen Deutschlands. Abbildung 16 zeigt die Verteilung der von den Ärzten angegebenen Prozente. Kassenpatientinnen fragten in den neuen Bundesländern mit einem Anteil von durchschnittlich 34% nach einer Therapie mit einem Aromatasehemmer, Privatpatientinnen mit einem Anteil von 42%. Dagegen lag der Anteil in den alten Bundesländern bei durchschnittlich 18% bei den Kassenpatientinnen ($p=0,054$) und bei durchschnittlich 28% bei den Privatpatientinnen ($p=0,31$). Die Betrachtung der regionalen Verteilung ergab folgende Mittelwerte jeweils für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen: Norddeutschland: 26%/34% (Median 10%/20%), Ostdeutschland: 31%/46% (Median 30%/40%), Süddeutschland: 12%/17% (Median jeweils 10%), Westdeutschland: 19%/31% (Median 10%/20%) mit einer tendenziell größeren Nachfrage in Ostdeutschland sowohl bei Kassenpatientinnen ($p=0,061$) als auch bei Privatpatientinnen ($p=0,086$), ohne dass hierfür eine statistische Signifikanz erreicht wurde.

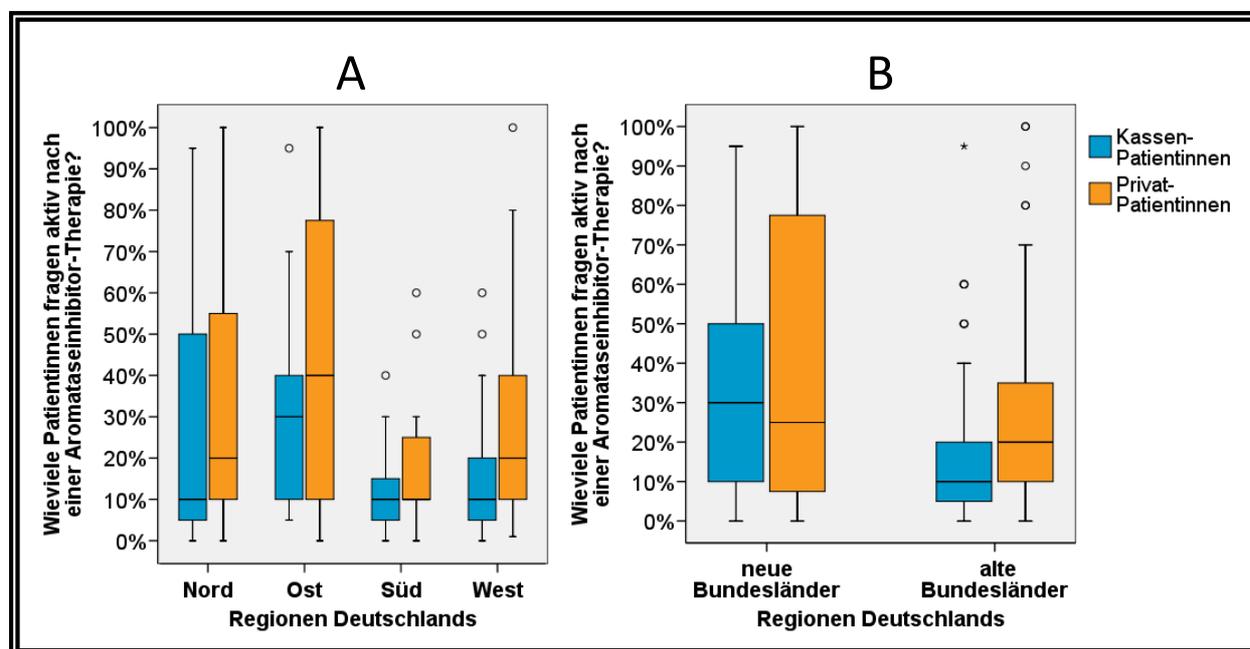


Abbildung 16: Anteil der Patientinnen, die aktiv nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor fragen (prozentuale Angaben der Ärzte) für (A) die vier Regionen Deutschlands und (B) die alten und neuen Bundesländer.

3.6 Allgemeine Angaben zur onkologischen Behandlungsstrategie

Im letzten Abschnitt der Umfrage wollten wir von den Teilnehmern des Advisory Boards wissen, welchen Therapiemodus sie bei Patientinnen mit Mammakarzinomkrankung im Allgemeinen bevorzugen würden. In der adjuvanten Situation würden die befragten Ärzte ihre Patientinnen zum größten Teil (80%, 59/74) in vierteljährlichen Abständen untersuchen, 4% (3/74) würden eine monatliche Kontaktierung befürworten. Zwölf Ärzte (16%) würden andere Intervalle wählen, wobei hier Zeiträume von sechs und zwölf Monaten genannt wurden. Bei Patientinnen mit metastasierter Erkrankung zeigten sich recht unterschiedliche Vorstellungen, insgesamt aber würden sich die Ärzte, die diese Fragen beantwortet haben, eine häufigere Kontaktierung als in der adjuvanten Situation wünschen. So gaben 41% (30/74) an, eine monatliche Untersuchung durchführen zu wollen und etwa ebensoviele (40%, 29/74), eine vierteljährliche Kontrolle zu bevorzugen. 15 Ärzte (20%) würden in dieser Behandlungssituation anderer Abstände wählen und nannten mögliche Zeiträume von anderthalb, zwei oder zweieinhalb Monaten. Abbildung 17 verdeutlicht die durch die befragten Ärzte gemachten Angaben.

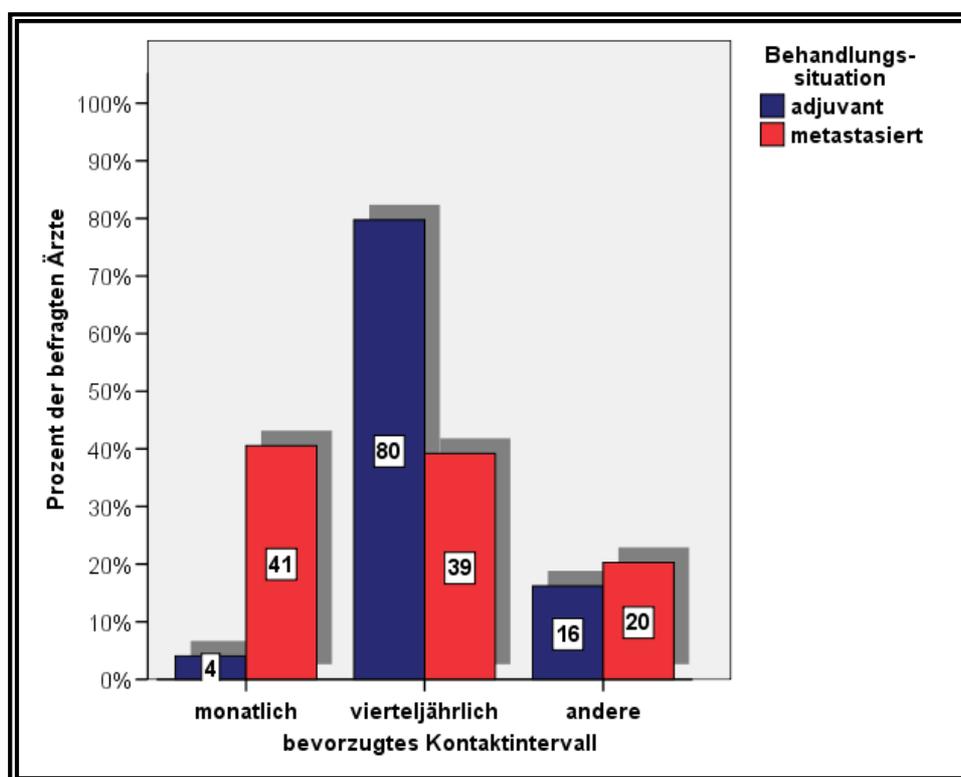


Abbildung 17: Prozentuale Angaben zum gewünschten Kontakt bei Patientinnen in der adjuvanten und in der metastasierten Behandlungssituation (Frage 15 und 16).

Auf die Frage nach der bevorzugten Applikationsform für onkologische Medikamente (Frage 17) überwog unabhängig von der Dauer der Therapie immer die orale Applikationsform. Insgesamt würden sich 48% (35/74) der Ärzte für diese Form der Medikamentenanwendung entscheiden. Je länger die Therapie dauern würde, um so eher würden die befragten Ärzte eine tägliche orale Therapie befürworten. Dies wird in Abbildung 18 verdeutlicht.

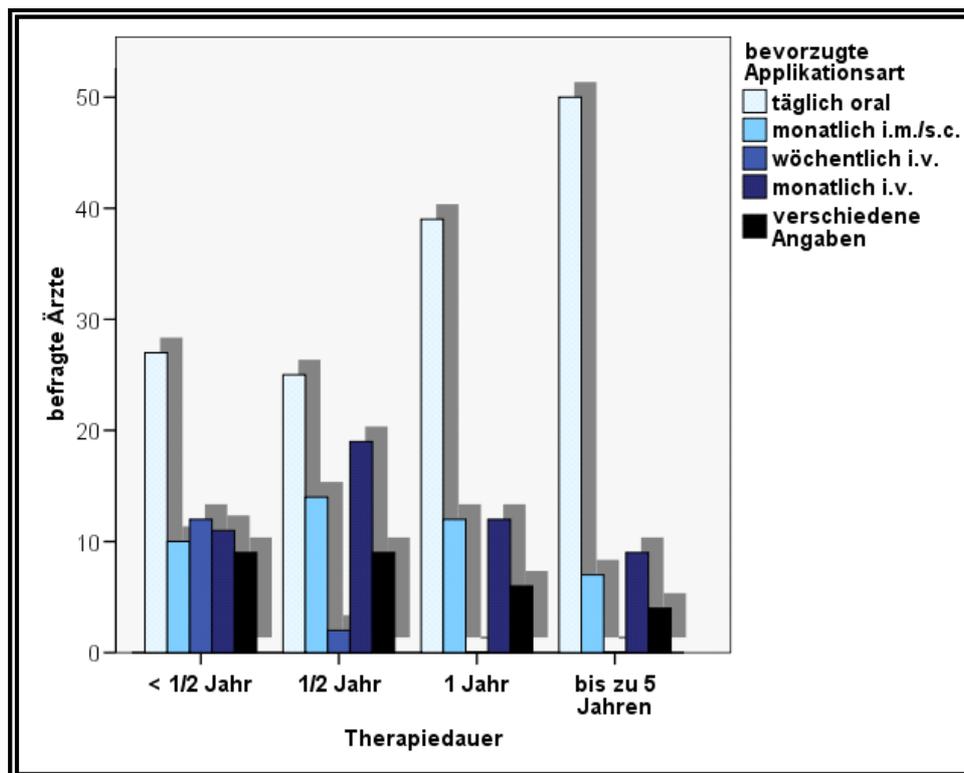


Abbildung 18: Bevorzugte Applikationsform in der onkologischen Therapie in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie (Frage 17).

4 Diskussion

Zahlreiche Studien untersuchen derzeit die Bedeutung der Aromataseinhibitoren Anastrozol, Exemestan und Letrozol für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms (57;61;85-91). In der Therapie postmenopausaler Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen konnte dabei in großen randomisierten kontrollierten klinischen Studien ein Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens bei der Anwendung von Aromataseinhibitoren nachgewiesen werden (52;53;55;68;76;92). Die überzeugenden Ergebnisse dieser Studien veranlassten uns dazu, diese Umfrage zu initiieren. Wir wollten dabei ermitteln, inwieweit diese Ergebnisse Einfluss auf die adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland nehmen, ob sich Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen im Verschreibungsverhalten widerspiegeln und ob somit der ehemalige Goldstandard der Tamoxifen-Therapie über fünf Jahre durch die Therapie mit Aromataseinhibitoren oder die sequenzielle Therapie von Tamoxifen mit Aromataseinhibitoren abgelöst wird und von welchen Faktoren dies abhängt.

Empfehlungen der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft hat in ihrer zuletzt 2007 aktualisierten Leitlinie zur adjuvanten endokrinen Therapie von postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen empfohlen, dass eine Hormontherapie auch immer die Applikation eines Aromataseinhibitors beinhalten sollte, da zahlreiche randomisierte Studien einen Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen im Vergleich zu Tamoxifen zeigen konnten. In der Upfront-Situation konnte dies bisher für Anastrozol und Letrozol, in der frühen Sequenz-Therapie für Anastrozol und Exemestan und in der erweiterten Adjuvanz-Therapie mit größter Evidenz für die Anwendung von Letrozol gezeigt werden. Die Leitlinie weist explizit darauf hin, dass derzeit keine Empfehlungen hinsichtlich des zu bevorzugenden Studiendesigns gegeben werden können, da die bisher in der frühen Sequenz-Therapie durchgeführten Studien lediglich Patientinnen rekrutierten, die nach 2-3 Jahren Tamoxifen noch kein Rezidiv erlitten hatten und somit einen Prognosevorteil gegenüber Patientinnen haben, die von vornherein in der Upfront-Situation behandelt worden waren. Hier müssen die Ergebnisse weiterer Studien und insbesondere der

BIG 1-98-Studie zum Vergleich von Letrozol und Tamoxifen in jeweils der Upfront- und frühen Sequenz-Therapie abgewartet werden (93).

Auch gemäß den Therapieempfehlungen der „10. Internationalen Konferenz zur Primärtherapie des frühen Brustkrebses“ in St. Gallen 2007 stellt Tamoxifen nicht mehr den Goldstandard in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen dar. Stattdessen wurde die in Studien ermittelte Level 1-Evidenz für eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens von Aromataseinhibitoren im Vergleich zu Tamoxifen in den Therapieempfehlungen berücksichtigt. Dabei wurde in der Upfront-Therapie ebenfalls die Behandlung mit Anastrozol oder Letrozol, in der frühen Sequenz-Therapie die Umstellung auf Anastrozol oder Exemestan und in der erweiterten Adjuvanz-Therapie die Behandlung mit Letrozol empfohlen. Insgesamt sprach sich das Expertenkomitee dafür aus, bei der Wahl einer Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor das jeweilige Nebenwirkungsprofil bzw. das Nebenwirkungsrisiko der individuellen Patientin mit einzubeziehen (94).

Auch in den Empfehlungen der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 2005 wird die Bedeutung der Aromataseinhibitoren aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit in der Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls hervorgehoben. Die ABCSCG weist aber trotz aller positiven Ergebnisse darauf hin, dass bisher in den einzelnen Studien kein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben festgestellt werden konnte. Allerdings zeigte eine Metaanalyse der Studien zu Anastrozol in der Upfront-Therapie ein verbessertes Gesamtüberleben (68). Aufgrund der entsprechenden Evidenzlevel 1-Ergebnisse sollte in der Upfront-Situation sofort eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor eingeleitet werden. Dies betrifft vor allem Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus, aber negativem Progesteronrezeptorstatus sowie einer Expression des HER-2/neu-Rezeptors. Präferiert wird dabei die Anwendung von Anastrozol oder Letrozol. In der frühen Sequenz-Therapie wird die Umstellung auf Anastrozol oder Exemestan, in der erweiterten Adjuvanz-Therapie die Behandlung mit Letrozol empfohlen. Damit spricht sich auch die ABCSCG dafür aus, dass Tamoxifen nicht mehr den Goldstandard in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen darstellt, gibt aber zu bedenken, dass bei entsprechendem Risiko der Patientinnen bezüglich der Nebenwirkungen von Aromataseinhibitoren und aufgrund des mangelnden Nachweises eines Überlebensvorteils eine Behandlung mit Tamoxifen derzeit nicht als obsolet anzusehen ist (95).

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) spricht sich in ihren aktuellsten Empfehlungen aus dem Jahr 2004 ebenfalls für die Anwendung von Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom, sowohl in der Upfront-Therapie als auch in der frühen Sequenz- und der erweiterten Adjuvanz-Therapie,

aus. Dabei sollte sich die Auswahl des jeweiligen Aromataseinhibitors an den derzeit existierenden Studienergebnissen orientieren. Das ASCO Panel betont ausdrücklich, dass derzeit keine Aussage darüber getroffen werden kann, welche der drei Behandlungsstrategien den größten therapeutischen Nutzen bietet. In jedem Fall sollte bei Kontraindikationen gegen Aromataseinhibitoren eine Therapie mit Tamoxifen durchgeführt werden (96).

Aktuelles Verschreibungsverhalten für Aromataseinhibitoren in Deutschland

An unserer Umfrage nahmen 74 Experten auf dem Gebiet der Senologie im Rahmen mehrerer Advisory Board-Tagungen im Jahr 2007 teil. Beim Großteil der Teilnehmer handelte es sich um Spezialisten aus dem Fachbereich der Frauenheilkunde. 96% der Einrichtungen, in denen die von uns befragten Ärzte tätig waren, sind zertifizierte Brustzentren bzw. kooperieren eng mit einem zertifizierten Brustzentrum und 82% sind im Rahmen eines DMP-Programms eingeschrieben. In den Einrichtungen werden jährlich insgesamt über 31.000 Patientinnen mit Mammakarzinom behandelt und über 12.000 primäre Mammakarzinomoperationen durchgeführt, so dass sich aus den gegebenen Antworten ein umfassendes Bild hinsichtlich des Verschreibungsverhaltens von Aromataseinhibitoren als adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms erarbeiten ließ.

Nach den Ergebnissen unserer Umfrage erhalten derzeit ca. 74% aller postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom unabhängig von der jeweiligen Behandlungssituation und unabhängig davon, in welchem Bundesland die Patientinnen behandelt werden, einen Aromataseinhibitor. Am häufigsten finden Aromataseinhibitoren in der Upfront-Therapie und in der frühen Sequenz-Therapie Verwendung, wohingegen wesentlich weniger Patientinnen, die einen Aromataseinhibitor erhalten, diesen im Rahmen einer erweiterten Adjuvanz-Therapie einnehmen. Damit werden ca. drei Viertel aller postmenopausalen Patientinnen mit nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom entsprechend den Leitlinien der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen therapiert. Geht man davon aus, dass bei einigen Patientinnen Nebenwirkungen gegen Aromataseinhibitoren vorliegen, was dann eher zur Verschreibung von Tamoxifen führt und berücksichtigt man die Tatsache, dass einige Patientinnen aufgrund eines geringen Rezidivrisikos gemäß den Risikogruppen nach St. Gallen (ca. 14% der Patientinnen befinden sich laut den von uns befragten Ärzten in der Low-Risk-Gruppe) keine endokrine Therapie erhalten müssen, so dürfte der Anteil der Patientinnen, die gemäß den Empfehlungen von Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen behandelt werden, weit höher liegen. Dies zeigt die Bedeutung solcher Leitlinien für die Integration einer neuen Therapieform in die Behandlungsstrategie in Deutschland.

Bedeutung des Hormonrezeptorprofils

Im Rahmen der ATAC-Studie zu Anastrozol in der Upfront-Therapie konnte eine Subgruppenanalyse zeigen, dass insbesondere Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus und negativem Progesteronrezeptorstatus, von einer Therapie mit Anastrozol in dieser Behandlungssituation profitieren (62). Daher spiegelt sich in den Empfehlungen der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen die Empfehlung wieder, bei einer solchen Konstellation (ER+/PR-) gezielt eine sofortige adjuvante Therapie mit einem Aromataseinhibitor einzusetzen (94-96). Dem entgegensetzen sind die bei Durchführung der Umfrage noch nicht veröffentlichten Daten zu Letrozol in der Upfront-Therapie im Rahmen der BIG 1-98-Studie. Hier wurde bezüglich der Behandlung mit Tamoxifen kein Vorteil für Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptorstatus gefunden (97). Dagegen zeigten Studien zur frühen Sequenz-Therapie und zur erweiterten Adjuvanz sogar einen Therapievorteil für Patientinnen, bei denen beide Rezeptortypen (ER+/PR+) exprimiert wurden (77;98).

In unserer Umfrage gaben 75% der befragten Ärzte an, die Verschreibung eines Aromataseinhibitors vom individuellen Hormonrezeptorprofil abhängig zu machen. Bei Patientinnen, deren Tumor eine Expression des Östrogenrezeptors ohne Expression des Progesteronrezeptors aufweist, wird in 61% der Fälle eine Upfront-Therapie gewählt, 25% der Patientinnen erhalten eine frühe Sequenz-Therapie, 11% eine erweiterten Adjuvanz-Therapie. Damit erhält immerhin ca. ein Drittel der Patientinnen mit der Steroidhormonrezeptorkonstellation ER+/PR- nicht wie empfohlen eine Upfront-Therapie. Dies könnte aber derzeit noch darauf zurückgeführt werden, dass sich Patientinnen bei Bekanntwerden der entsprechenden Studienergebnisse bereits in einer Therapie mit Tamoxifen befanden.

In der BIG 1-98-Studie hatten Patientinnen mit negativem Progesteronrezeptor (ER+/PR-) kein verbessertes Ansprechen auf die Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen. Insgesamt sind weitere prospektive Studien erforderlich, um die Prädiktivität des Steroidhormonrezeptorstatus genauer zu klassifizieren. Ob sich die derzeitigen Empfehlungen, die sich an den Ergebnissen der ATAC-Studie orientieren, zur bevorzugten Anwendung von Aromataseinhibitoren in der Upfront-Therapie halten, ist aufgrund der Ergebnisse aus der BIG 1-98-Studie fraglich (97).

Bedeutung des HER-2/neu-Rezeptorprofils

Hinsichtlich des Wachstumsfaktorrezeptors HER-2/neu äußert sich insbesondere die ABCSG dahingehend, dass eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor umgehend im Rahmen einer Upfront-Therapie bei Expression des HER-2/neu-Rezeptors eingeleitet werden sollte (95). Diese Empfehlungen ergeben sich aus den Ergebnissen einer Subgruppenanalyse im Rahmen der ATAC-Studie zur Anwendung von Anastrozol in der Upfront-Situation (62).

Die Experten unserer Umfrage messen dem HER-2/neu-Rezeptorstatus zu ca. 63% eine Bedeutung bei und machen die Verschreibung eines Aromataseinhibitors von diesem Parameter abhängig. Liegt eine HER-2/neu-Expression vor, so würden sich in diesem Fall 91% der von uns befragten Ärzte für eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor entscheiden, allerdings befinden sich gemäß den gemachten Angaben derzeit nur zwei Drittel der Patientinnen mit HER-2/neu-Positivität in der Upfront-Situation, die anderen Patientinnen verteilen sich auf die frühe Sequenz- und die erweiterte Adjuvanz-Therapie. Auch dies könnte, ähnlich wie das Verschreibungsverhalten hinsichtlich des Steroidhormonrezeptorstatus, auf die Patientinnen zurückgeführt werden, bei denen bei Bekanntwerden der entsprechenden Studienergebnisse bereits einer Therapie mit Tamoxifen begonnen worden war.

Interessanterweise wurde die Bedeutung des HER-2/neu-Rezeptors regional unterschiedlich bewertet. So machten Ärzte in Norddeutschland nur zu 40% die Verordnung eines Aromataseinhibitors abhängig vom HER-2/neu-Status der Patientinnen, wohingegen dieser Parameter in Ost-, Süd- und Westdeutschland für jeweils über 70% der befragten Ärzte relevant für die Entscheidungsfindung war. Dies war zwar für die allgemeine Betrachtung des Verschreibungsverhaltens nicht statistisch signifikant ($p=0,08/p=0,07$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen), wohl aber für Kassenpatientinnen in der Upfront-Situation ($p=0,042/p=0,093$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) und allgemein für Patientinnen in der frühen Sequenz-Situation ($p=0,018/p=0,036$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen). Fraglich ist, inwieweit diese Ergebnisse zu bewerten sind.

Der bisher in verschiedenen Studien dargestellte enge Zusammenhang zwischen dem Steroidhormonrezeptorsystem und epithelialen Wachstumsfaktorrezeptoren wie EGFR und HER-2/neu mit der Möglichkeit der co-modulatorischen Aktivierung der intrazellulär vorhandenen Östrogenrezeptoren über von Östrogen unabhängige Signaltransduktionskaskaden lässt die Bedeutung dieses Parameters für das erfolgreiche Ansprechen auf eine endokrine Therapie und die Entstehung von Resistenzmechanismen vermuten (38;41-43). Dies konnten einige Studien bereits belegen. Der genaue Zusammenhang ist allerdings derzeit unklar und sollte Schwerpunkt kommender Forschungen und spezieller klinischer Studien sein.

Bedeutung von Nodalstatus und adjuvanter Chemotherapie

Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor wird bei 66% der von uns befragten Ärzte vom Nodalstatus abhängig gemacht. Ob eine adjuvante Chemotherapie stattgefunden hat, wird von 28% der befragten Ärzte in die Überlegungen mit einbezogen. Schlechte Prognosekriterien, wie ein positiver Nodalstatus der Patientinnen und die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie, hatten in den großen randomisierten, kontrollierten Therapiestudien zu Aromataseinhibitoren einen unterschiedlichen Einfluss auf das Therapieansprechen und können daher aktuell in ihrer Bedeutung für die endokrine Therapie mit Aromataseinhibitoren noch nicht abschließend bewertet werden. So hatte sich in der ATAC-Studie zu Anastrozol in der Upfront-Situation im Rahmen einer Subgruppenanalyse kein Therapievorteil bei Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus mit vorausgegangener Chemotherapie gezeigt (62;63), wohingegen die Upfront-Therapie mit Letrozol in der BIG 1-98-Studie zeigte, dass Patientinnen mit positivem Nodalstatus eher von der Therapie mit dem Aromataseinhibitor profitierten (56;63). Für die frühe Sequenz wurde in der IES-Studie ebenfalls im Rahmen einer Subgruppenanalyse ein Vorteil für die Patientinnengruppe mit negativen Prognosekriterien gesehen (53). In der erweiterten Adjuvanz-Therapie mit Letrozol in der MA.17-Studie profitierte die Patientinnengruppe mit positivem Nodalstatus, indem sich eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens für diese Subgruppe ergab (78;81).

Bedeutung von Nebenwirkungen

Im Vordergrund der Nebenwirkungen von Aromataseinhibitoren stehen die negativen Effekte auf das Knochensystem mit einer erhöhten Frakturrate insbesondere im ersten Anwendungsjahr und die negativen Effekte auf den Lipidstoffwechsel mit eventuell daraus resultierendem negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System (50;57). Besteht aufgrund dieser Nebenwirkung bei einer Patientin eine Kontraindikation gegen die Einnahme eines Aromataseinhibitors, so empfehlen die Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen die Verabreichung von Tamoxifen. Sollte ein Aromataseinhibitor eingesetzt werden, so wird eine Kontrolle der Knochendichte empfohlen.

Bei den von uns befragten Ärzten spielten die Nebenwirkungen der Aromataseinhibitoren bezüglich des Knochenstoffwechsels mit ca. 74% eine größere Rolle als der negative Einfluss auf den Lipidstoffwechsel mit gegebenenfalls erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (ca. 38%). Dies dürfte vor allem damit zu erklären sein, dass die Anwendung von Anastrozol in der Upfront-Therapie im Rahmen der ATAC-Studie eine niedrigere Inzidenz für

zerebrovaskuläre Ereignisse aufwies als die von Tamoxifen (51). In der BIG 1-98-Studie zur Upfront-Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen konnte ein vermehrtes Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt werden, die Gesamtinzidenz war dagegen in beiden Gruppen gleich (99). Damit kann das kardiovaskuläre Risiko nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt insbesondere auch der Vergleich zwischen den einzelnen Aromataseinhibitoren z.B. im Rahmen der FACE-Studie abzuwarten (82).

Die frühe Sequenz-Therapie könnte bezüglich des Nebenwirkungsprofils dahingehend von Vorteil sein, dass eine initiale Therapie mit Tamoxifen zunächst sowohl den Knochen- als auch den Lipidstoffwechsel positiv beeinflussen könnte, bevor eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor eingeleitet wird. Diese Hypothese muss aber zunächst in Studien belegt werden. Hier bleiben die Ergebnisse der vierarmigen BIG 1-98-Studie zum Vergleich von Letrozol, Tamoxifen, Letrozol gefolgt von Tamoxifen und Tamoxifen gefolgt von Letrozol jeweils über eine Gesamttherapiedauer von fünf Jahren abzuwarten.

Behandlung in der Upfront-Situation

Studien zur Upfront-Therapie existieren für alle drei Aromataseinhibitoren. Allerdings liegen relevante Daten derzeit nur für Anastrozol im Rahmen der ATAC-Studie und für Letrozol im Rahmen der BIG 1-98-Studie vor. Für beide Medikamente konnte im Vergleich zu Tamoxifen eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls und der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen nachgewiesen werden. Anastrozol zeigte im Vergleich zu Tamoxifen, für welches allein schon eine Risikominderung von 47% ermittelt wurde (32), eine Risikominderung um zusätzliche 26% für das Auftreten eines Rezidivs (52), Letrozol eine Risikominderung um 18% (55). Kein Vorteil konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens gezeigt werden, was in der Literatur derzeit meist mit einem zu kurzen Follow-up begründet wird (63).

Laut unserer Umfrage würden sich in der Upfront-Situation unabhängig von der Kassenzugehörigkeit 82% der Ärzte für eine Therapie mit Aromataseinhibitoren entscheiden. Mehr als 80% der befragten Ärzte würden dabei einen der beiden in dieser Behandlungssituation empfohlenen Aromataseinhibitoren Anastrozol oder Letrozol bevorzugen. Dies wird zum größten Teil mit der Datenlage begründet. Damit wird der überwiegende Anteil der postmenopausalen Mammakarzinompatientinnen hinsichtlich der Empfehlungen der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen zur adjuvanten endokrinen Therapie in der Upfront-Situation optimal behandelt. Insbesondere die Ergebnisse der MA.27-Studie zum Vergleich von Anastrozol und Exemestan (61) und die Ergebnisse der FACE-Studie zum Vergleich von Anastrozol und Letrozol (82-84) jeweils in der Upfront-Therapie werden hier

weitere Aufschlüsse zur optimalen Therapie mit größtem therapeutischen Nutzen für die Patientin liefern.

Behandlung in der frühen Sequenz

Die ersten Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zur Wirksamkeit der Aromataseinhibitoren im Rahmen einer Sequenztherapie mit Verabreichung des Aromatasehemmers nach 2-3 Jahren Tamoxifen im Vergleich zu einer Monotherapie mit Tamoxifen über jeweils insgesamt fünf Jahre wurden im Rahmen der IES-Studie zu Exemestan vorgestellt (54). Dabei konnte eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls mit einer Risikominderung von 24% für das Auftreten eines Rezidivs bei Umstellung auf Exemestan im Vergleich zur Weiterführung der Therapie mit Tamoxifen ermittelt werden (53). Ähnliche Ergebnisse wurden für Anastrozol im Rahmen der frühen Sequenz-Therapie gefunden. Hier zeigten die Ergebnisse einer Metaanalyse aus drei großen Studien (ITA, ARNO 95, ABCSG 8) zu Tamoxifen gefolgt von Anastrozol versus Tamoxifen allein ebenfalls eine Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls sowie eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen mit einer Risikominderung von 41% für das krankheitsfreie Überleben (68). In dieser Metaanalyse ergab sich zudem ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, was in den einzelnen Studien bisher nicht dargestellt werden konnte.

90% der von uns befragten Ärzte würden sich nach 2-3 Jahren Tamoxifen für eine Umstellung der Therapie auf einen Aromataseinhibitor entscheiden. Dabei würden die beiden empfohlenen Aromataseinhibitoren Exemestan und Anastrozol insgesamt von 85% der Ärzte in dieser Behandlungssituation verschrieben werden. Dies wird zum größten Teil mit der Datenlage begründet. Auch hier greifen somit die Empfehlungen der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen und werden noch besser umgesetzt als in der Upfront-Situation.

Kritisch angemerkt werden muss die Tatsache, dass die in die Studien zur frühen Sequenz rekrutierten Patientinnen alle zum Zeitpunkt der Randomisierung noch kein Rezidiv erlitten hatten, so dass es sich hierbei um ein prognostisch begünstigtes Patientinnenklientel handelte. Besonderes Augenmerk wird daher auf die Ergebnisse zum Vergleich der Upfront-Therapie und der frühen Sequenz-Therapie aus der BIG 1-98-Studie mit Randomisierung in die vier Therapiearme vor Beginn einer adjuvanten endokrinen Therapie gerichtet, um zu ermitteln, welches Therapieschema den optimalen therapeutischen Nutzen für die Patientinnen bietet. Retrospektive Analysen (Markov-Modell) der bisher aus anderen Studien vorliegenden Daten zeigten einen 10-Jahres-Überlebensvorteil für die frühe Sequenz-Therapie (63;100).

Prospektive Studien sind aber erforderlich, um eine entsprechende Therapieempfehlung herleiten zu können.

Ein Vorteil für die frühe Sequenz-Therapie könnte sich bezüglich des Nebenwirkungsspektrums der Aromataseinhibitoren ergeben. So könnten die primär ossär protektive Wirkung von Tamoxifen und der positive Effekt auf den Lipidstoffwechsel einen Schutz für das Auftreten Aromataseinhibitor-spezifischer Nebenwirkungen bei Umstellung auf einen Aromataseinhibitor nach 2-3 Jahren bewirken. Auch hier bleiben aber die Ergebnisse der BIG 98-1-Studie abzuwarten.

Behandlung in der erweiterten Adjuvanz

Die erweiterte Adjuvanz-Therapie mit der Fortführung der endokrinen Therapie nach Abschluss einer fünfjährigen Tamoxifen-Therapie zeigte in der MA.17-Studie zu Letrozol so gute Erfolge hinsichtlich der Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls mit einer Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs von 42%, dass die Studie aus ethischen Gründen entblindet werden musste (81). Derzeit wird im Rahmen der MA.17R-Studie getestet, ob eine Weiterführung der Aromataseinhibitor-Therapie über weitere fünf Jahre, also eine Gesamttherapiedauer für Letrozol von 10 Jahren der fünfjährigen erweiterten Adjuvanz überlegen sein könnte. Ergebnisse liegen bisher nicht vor (61).

Laut unserer Umfrage würden nach einer fünfjährigen Therapie mit Tamoxifen 81% der Ärzte auf einen Aromataseinhibitor umstellen und dabei zu 83% auf Letrozol. Interessanterweise zeigte sich in den gegebenen Antworten eine regionale Diskrepanz dahingehend, dass alle Ärzte in den neuen Bundesländern, aber nur um die 80% der Ärzte in den alten Bundesländern die erweiterte Adjuvanz-Therapie durchführen würden ($p=0,083$), ohne dass hierfür eine plausible Erklärung gegeben werden kann. Auch bei dieser Therapieentscheid gab der größte Teil der Ärzte an, entsprechend der Datenlage zu therapieren.

Aufgrund der guten Ergebnisse aus der Upfront- und der frühen Sequenz-Therapie bleibt offen, inwieweit eine Behandlung im Rahmen einer erweiterten Adjuvanz in Zukunft eine Rolle spielen wird. So ist anzunehmen, dass der größte Teil der Patientinnen bereits in den ersten fünf Jahren nach Primäroperation einen Aromataseinhibitor erhalten haben werden. Dies würde bedeuten, dass die erweiterte Adjuvanz-Therapie eher seltener zur Anwendung kommen dürfte.

Einfluss der Zulassungssituation

Eine Änderung der Zulassungssituation würde laut der von uns befragten Ärzte nicht zu einer Änderung des Verschreibungsverhaltens führen. In allen entsprechenden Fragen ließen sich die Ärzte in ihrer Therapieentscheidung überwiegend von der Datenlage beeinflussen. Dies spricht dafür, dass sich Experten auf dem Gebiet der Senologie von Empfehlungen der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen leiten lassen, und dass diesen Empfehlungen eine bedeutende Rolle in der Etablierung effektiver Therapieverfahren zukommt.

Bedeutung der Kassenzugehörigkeit

In unserer Umfrage ergaben sich kaum relevante Unterschiede im Verschreibungsverhalten zwischen den Kassenpatientinnen und den Privatpatientinnen. Lediglich bezüglich des Therapieentscheids hatte die Datenlage einen größeren Einfluss bei der Behandlung von Privatpatientinnen als von Kassenpatientinnen. So würden sich mehr Ärzte bei ihren Privatpatientinnen über Zulassungsbedingungen hinwegsetzen als bei Kassenpatientinnen, ohne dass hierfür eine statistische Signifikanz erreicht wurde ($p=0,067$). Regional setzte sich dieses Verhalten in Süddeutschland mehr durch als in den anderen Regionen Deutschlands ($p=0,048$ für Privatpatientinnen).

Interessanterweise ergab aber die Frage nach dem Interesse der Patientinnen bezüglich einer Therapie mit Aromataseinhibitoren, dass Privatpatientinnen wesentlich häufiger nach einer Therapie mit Aromatasehemmern fragten als Patientinnen, die in einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind ($p=0,032$). Da wir aber in der Umfrage lediglich eine prozentuale Aussage der Ärzte einforderten, ohne eine absolute Zahl der tatsächlich behandelten postmenopausalen Patientinnen zu erfragen, muss die Aussagekraft dieses Ergebnisses kritisch betrachtet werden.

Regionale Unterschiede

Insgesamt liefert das Gesamtbild ein gleichmäßiges Verschreibungsverhalten in den unterschiedlichen Regionen Deutschlands. Einzelne, zum Teil nur tendenziell erkennbare, regionale Unterschiede im Verschreibungsverhalten wurden bereits weiter oben im Rahmen der einzelnen Fragestellungen erläutert, sollen hier aber nochmals zusammengefasst werden. Es zeigten sich folgende Tendenzen:

(1) Der HER-2/neu-Rezeptorstatus spielt in Norddeutschland eine weniger entscheidende Rolle in der Therapiefindung als in Ost-, Süd- und Westdeutschland und zwar tendenziell für die Therapie mit Aromataseinhibitoren im Allgemeinen ($p=0,08/p=0,07$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) und statistisch signifikant für Kassenpatientinnen in der Upfront-Situation ($p=0,042/p=0,093$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) sowie für beide Patientinnengruppen in der frühen Sequenz-Situation ($p=0,018/p=0,036$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen).

(2) In den neuen Bundesländern wird tendenziell häufiger eine erweiterte Adjuvanz-Therapie durchgeführt als in den alten Bundesländern ($p=0,052/p=0,086$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen).

(3) In Süddeutschland setzen sich insbesondere bei den Privatpatientinnen mehr Ärzte über die Zulassungssituation hinweg und therapieren allein nach der Datenlage als in den drei anderen Regionen Deutschlands ($p=0,048$ für Privatpatientinnen).

(4) Patientinnen in den neuen Bundesländern ($p=0,054$ für Kassenpatientinnen) und in Ostdeutschland ($p=0,061/p=0,086$ für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen) fragen tendenziell häufiger nach einer Therapie mit Aromataseinhibitoren als in den anderen Regionen Deutschlands. Da die Berechnungen hierzu aber nicht an absoluten Zahlen durchgeführt werden konnten, muss die Aussagekraft dieses Ergebnisses kritisch hinterfragt werden.

Vergleich zu den Umfrageergebnissen 2004

Bereits im Jahr 2004 hatten wir eine ähnliche Umfrage unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Senologie durchgeführt (101). In dieser Umfrage lag der Anteil der Ärzte, die bei mehr als der Hälfte ihrer Patientinnen einen Aromataseinhibitor verschrieben für Kassenpatientinnen bei 6% und für Privatpatientinnen bei 10%. Zu diesem Zeitpunkt war lediglich die Anwendung von Anastrozol für die adjuvante Therapie zugelassen. Bei uneingeschränkter Zulassungssituation hätten sich damals ca. 45% der Ärzte bei mehr als der Hälfte ihrer Patientinnen für eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor entschieden. Laut der aktuellen Umfrage liegt dieser Anteil nun unabhängig von der Kassenzugehörigkeit bei 85%, so dass ein eindeutiger Anstieg hinsichtlich der Verschreibung von Aromataseinhibitoren zu verzeichnen ist.

Schlussfolgerung

Abschließend kann festgestellt werden, dass Aromataseinhibitoren mehr und mehr den ehemaligen Goldstandard Tamoxifen in der adjuvanten endokrinen Therapie postmenopausaler Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinompatientinnen ablösen. Dies ist auf die aktuelle Datenlage mit einem Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Intervalls, bezüglich des Intervalls bis zum Auftreten von Fernmetastasen und für bestimmte Subgruppen auch bezüglich des Gesamtüberlebens zurückzuführen. Die aktuellen Empfehlungen der AGO, der ABCSG, der ASCO und der Konsensuskonferenz von St. Gallen sprechen sich für eine Anwendung von Aromataseinhibitoren aus (93-96;102). Dabei sollten entsprechend der aktuellen Studienlage in der Upfront-Therapie Anastrozol oder Letrozol, in der frühen Sequenz-Therapie Exemestan oder Anastrozol und in der erweiterten Adjuvanz-Therapie Letrozol eingesetzt werden. Dies entspricht den aktuellen Zulassungsbedingungen in Deutschland. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen werden in Deutschland aktuell effektiv umgesetzt.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit umfasst eine Bestandsaufnahme des derzeitigen Verschreibungsverhaltens in Deutschland im Hinblick auf die adjuvante endokrine Therapie mit Aromataseinhibitoren bei Patientinnen mit östrogenabhängigem Mammakarzinom. 74 Experten auf dem Gebiet der Senologie aus ganz Deutschland wurden im Rahmen einer Umfrage in Advisory Boards in die Studie involviert. In den Einrichtungen, in denen diese 74 Ärzte zum Zeitpunkt der Umfrage tätig waren, werden im Jahr über 31.000 Patientinnen wegen eines Mammakarzinoms behandelt, so dass sich durch diese Umfrage ein umfassendes Bild hinsichtlich des Verschreibungsverhaltens von Aromataseinhibitoren als endokrine Therapieform bei Mammakarzinompatientinnen erarbeiten ließ.

Insgesamt lag die mittlere Verschreibungsrate unabhängig von der Kassenzugehörigkeit der Patientinnen bei 74%. 85% aller befragten Ärzte verschreiben mehr als der Hälfte ihrer Patientinnen einen Aromataseinhibitor. Statistisch relevante regionale Unterschiede konnten dabei nicht festgestellt werden. Bevorzugt angewandt wird derzeit eine Therapie im Upfront-Modus (44%), das heißt, der Aromataseinhibitor wird direkt im Anschluss an die primäre Operation und ggf. adjuvante Chemotherapie verordnet. An zweiter Stelle steht die frühe Sequenz-Therapie (40%), bei der eine Umstellung auf einen Aromataseinhibitor nach 2-3 Jahren Tamoxifen erfolgt. Eine erweiterte Adjuvanz-Therapie mit Verlängerung der endokrinen Therapie nach einer abgeschlossenen fünfjährigen Therapie wird dagegen seltener angewendet (12%).

Ein Teil des Fragebogens beinhaltete Fragen zum spezifischen Verschreibungsverhalten in Bezug auf verschiedene fiktive Patientinnenbeispiele. In der Upfront-Situation würden sich demnach 82% für eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor entscheiden und dabei bevorzugt für Anastrozol und Letrozol. In der frühen Sequenz-Therapie würden knapp 90% auf einen Aromataseinhibitor umstellen und dabei bevorzugt auf Exemestan und Anastrozol. In der erweiterten Adjuvanz-Therapie würden sich bis zu 86% für eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor entscheiden und dabei bevorzugt für Letrozol. Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten regionalen Unterschiede.

Einflussfaktoren auf den Therapieentscheid wurden wie folgt von den befragten Ärzten als relevant eingeschätzt (Angaben jeweils für Kassenpatientinnen/Privatpatientinnen): Steroidhormonrezeptorstatus: 75%/75%, Nodalstatus: 66%/66%, HER-2/neu-Rezeptorstatus: 64%/62%, adjuvante Chemotherapie: 28%/28%. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils gaben

73%/75% der Ärzte an, die Daten zum Knochenstoffwechsel zu berücksichtigen, für 37%/39% war der Einfluss auf den Lipidstoffwechsel von Bedeutung für die Entscheidungsfindung. Regionale Unterschiede ergaben sich dabei lediglich für die Bedeutung des HER-2/neu-Status, der in Norddeutschland weniger berücksichtigt wurde.

Damit werden die aktuellen Empfehlungen von senologischen und onkologischen Fachgesellschaften und Konsensuskonferenzen wie der AGO, der ABCSG, der ASCO und der Konsensuskonferenz von St. Gallen aktuell in Deutschland effektiv umgesetzt. Das verdeutlicht die Bedeutung der Erarbeitung von Leitlinien und Therapieempfehlungen, da aufgrund solcher Konsensusfindungen die Ergebnisse aktueller Studien effektiv umgesetzt und die Patientinnen optimal behandelt werden können.

6 Literatur

- (1) Robert Koch Institut - Statistisches Bundesamt. Brustkrebs. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 25 2005.
- (2) Katalinic A, Bartel C. Epidemiologie Mammakarzinom. Institut für Krebs epidemiologie e. V. an der Universität zu Lübeck 2006; <http://www.krebsregister-sh.de/aktuelles/Epidemiologie%20Mammakarzinom%202006.pdf>.
- (3) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. AWMF online 2004; <http://leitlinien.net/>.
- (4) Beatson. GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2:104-107.
- (5) Huggins C, Bergenstal DM. Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. *Cancer Res* 1953; 12:134-141.
- (6) Haddow A, Watkinson JM, Paterson E. Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. *BMJ* 1944; 2:393-398.
- (7) Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003; 9(6):1980-1989.
- (8) Nordman IC, Spillane AJ, Hamilton AL. The aromatase inhibitors in early breast cancer: who, when, and why? *Med J Aust* 2005; 183(1):24-27.
- (9) Pavao M, Traish AM. Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analyses of estrogen receptor alpha and beta. *Steroids* 2001; 66(1):1-16.
- (10) Speirs V, Walker RA. New perspectives into the biological and clinical relevance of oestrogen receptors in the human breast. *J Pathol* 2007; 211(5):499-506.
- (11) Mitter D, Ortmann O, Treeck O. Östrogenrezeptor- β -Isoformen - Funktionen und klinische Bedeutung bei Brustkrebs. *Zentralbl Gynakol* 2005; 127(4):228-234.
- (12) Dowsett M, Ashworth A. New biology of the oestrogen receptor. *Lancet* 2003; 362(9380):260-262.
- (13) Townson SM, O'Connell P. Identification of estrogen receptor alpha variants in breast tumors: implications for predicting response to hormonal therapies. *J Surg Oncol* 2006; 94(4):271-273.
- (14) Murphy LC, Watson PH. Is oestrogen receptor-beta a predictor of endocrine therapy responsiveness in human breast cancer? *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2):327-334.
- (15) Hayashi S, Yamaguchi Y. Basic research for hormone-sensitivity of breast cancer. *Breast Cancer* 2006; 13(2):123-128.

-
- (16) Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(10):1558-1568.
 - (17) Patel RR, Sharma CG, Jordan VC. Optimizing the antihormonal treatment and prevention of breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14(2):113-122.
 - (18) Utsumi T, Kobayashi N, Hanada H. Recent perspectives of endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14(2):194-199.
 - (19) Lüftner D, Possinger K. Hormontherapie des Mammakarzinoms - Der Weg durch den Paradigmenwechsel. UNI-MED Verlag AG, 2004.
 - (20) Ryan PD, Goss PE. Adjuvant hormonal therapy in peri- and postmenopausal breast cancer. *Oncologist* 2006; 11(7):718-731.
 - (21) Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist* 2004; 9(5):507-517.
 - (22) Jordan VC. SERMs: meeting the promise of multifunctional medicines. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(5):350-356.
 - (23) Howell A. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(3):689-706.
 - (24) Vergote I, Abram P. Fulvestrant, a new treatment option for advanced breast cancer: tolerability versus existing agents. *Ann Oncol* 2006; 17(2):200-204.
 - (25) Emons G, Grundker C, Gunthert AR, Westphalen S, Kavanagh J, Verschraegen C. GnRH antagonists in the treatment of gynecological and breast cancers. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(2):291-299.
 - (26) Altundag K, Ibrahim NK. Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview. *Oncologist* 2006; 11(6):553-562.
 - (27) Poole R, Paridaens R. The use of third-generation aromatase inhibitors and tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal patients with hormone-dependent breast cancer: evidence based review. *Curr Opin Oncol* 2007; 19(6):564-572.
 - (28) Ligibel JA, Winer EP. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women: a therapeutic advance but many unresolved questions. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6):255-257.
 - (29) Carlini P, Bria E, Giannarelli D, Ferretti G, Felici A, Papaldo P et al. New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: a pooled analysis of the randomized trials. *Cancer* 2005; 104(7):1335-1342.
 - (30) Jordan VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 1:S269-S276.
 - (31) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.

-
- (32) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114):1451-1467.
- (33) Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320(8):479-484.
- (34) Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(22):1609-1618.
- (35) Grilli S. Tamoxifen (TAM): the dispute goes on. *Ann Ist Super Sanita* 2006; 42(2):170-173.
- (36) Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer. I: adjuvant treatment. *BMJ* 2006; 332(7532):34-37.
- (37) Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(9):684-690.
- (38) Massarweh S, Schiff R. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signaling crosstalk. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13 Suppl 1:S15-S24.
- (39) Milano A, Dal Lago L, Sotiriou C, Piccart M, Cardoso F. What clinicians need to know about antioestrogen resistance in breast cancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 42(16):2692-2705.
- (40) Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11(4):643-658.
- (41) Nicholson RI, Hutcheson IR, Hiscox SE, Knowlden JM, Giles M, Barrow D et al. Growth factor signalling and resistance to selective oestrogen receptor modulators and pure anti-oestrogens: the use of anti-growth factor therapies to treat or delay endocrine resistance in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 Suppl 1:S29-S36.
- (42) Gee JM, Robertson JF, Gutteridge E, Ellis IO, Pinder SE, Rubini M et al. Epidermal growth factor receptor/HER2/insulin-like growth factor receptor signalling and oestrogen receptor activity in clinical breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 Suppl 1:S99-S111.
- (43) Johnston SR. Clinical trials of intracellular signal transductions inhibitors for breast cancer--a strategy to overcome endocrine resistance. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12 Suppl 1:S145-S157.
- (44) Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Herausgeber und Verlag: Rote Liste® Service GmbH · Frankfurt/Main 2007; <http://www.rote-liste.de/Online/>.
- (45) Chen S, Masri S, Wang X, Phung S, Yuan YC, Wu X. What do we know about the mechanisms of aromatase inhibitor resistance? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 102(1-5):232-240.

-
- (46) Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002; 20(3):751-757.
- (47) Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74(8):1286-1291.
- (48) Johannessen DC, Engan T, Di Salle E, Zurlo MG, Paolini J, Ornati G et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. *Clin Cancer Res* 1997; 3(7):1101-1108.
- (49) Shetty YC, Chakkarwar PN, Acharya SS, Rajadhyaksha VD. Exemestane: a milestone against breast cancer. *J Postgrad Med* 2007; 53(2):135-138.
- (50) Perez EA. Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:75-89.
- (51) Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hochtin-Boes G et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(8):633-643.
- (52) Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
- (53) Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561):559-570.
- (54) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1081-1092.
- (55) Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):486-492.
- (56) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26):2747-2757.
- (57) Morandi P, Rouzier R, Altundag K, Buzdar AU, Theriault RL, Hortobagyi G. The role of aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center evidence-based approach. *Cancer* 2004; 101(7):1482-1489.

-
- (58) Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002; 95(9):2006-2016.
- (59) Jelovac D, Sabnis G, Long BJ, Macedo L, Goloubeva OG, Brodie AM. Activation of mitogen-activated protein kinase in xenografts and cells during prolonged treatment with aromatase inhibitor letrozole. *Cancer Res* 2005; 65(12):5380-5389.
- (60) Brodie A, Jelovac D, Sabnis G, Long B, Macedo L, Goloubeva O. Model systems: mechanisms involved in the loss of sensitivity to letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95(1-5):41-48.
- (61) Mouridsen HT, Robert NJ. Benefit with aromatase inhibitors in the adjuvant setting for postmenopausal women with breast cancer. *MedGenMed* 2005; 7(3):20.
- (62) Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005; 23(30):7512-7517.
- (63) Mokbel R, Karat I, Mokbel K. Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer in the era of aromatase inhibitors: an update. *Int Semin Surg Oncol* 2006; 3:31.
- (64) Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5138-5147.
- (65) Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7:vii10-vii14.
- (66) Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484):455-462.
- (67) Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19):2664-2670.
- (68) Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(12):991-996.
- (69) Jakesz R, Samonigg H, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings* 2005; 23(16S):527.
- (70) Jahanzeb M. Reducing the risk for breast cancer recurrence after completion of tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Clin Ther* 2007; 29(8):1535-1547.

-
- (71) Markopoulos C, Polychronis A, Zobolas V, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Koukouras D et al. The effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal early breast cancer patients: preliminary results of the TEAM Greek sub-study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93(1):61-66.
- (72) Exemestane Compared With Tamoxifen in Treating Postmenopausal Women With Breast Cancer. Trial Identifier NCT00032136. National Cancer Institute 2007; www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00032136.
- (73) Jones SE. Exemestane as adjuvant treatment of early breast cancer: intergroup exemestane study/tamoxifen exemestane adjuvant multicenter trials. *Clin Breast Cancer* 2006; 6 Suppl 2:S41-S44.
- (74) Mamounas EP. NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. *Clin Med Res* 2003; 1(4):309-326.
- (75) Mamounas Eeal. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. Oral presentation SABCS 2006.
- (76) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
- (77) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):2006-2011.
- (78) Jänicke F. Continuing with letrozole offers greater benefits. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(7):445-453.
- (79) Vakaet L. Re: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(16):1162-1163.
- (80) Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(3):295-300.
- (81) Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:45-53.
- (82) O'Shaughnessy J. A decade of letrozole: FACE. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:67-74.
- (83) Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? *Cancer Invest* 2007; 25(1):14-18.
- (84) Monnier A. Refining the postmenopausal breast cancer treatment paradigm: the FACE trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(10):1355-1359.
- (85) Mouridsen HT, Robert NJ. The role of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2005; 41(12):1678-1689.

-
- (86) Ingle JN. Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention settings. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 2):900s-905s.
- (87) Howell A. New developments in the treatment of postmenopausal breast cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16(9):420-428.
- (88) Baum M. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer: where are we now? *Eur J Cancer* 2005; 41(12):1667-1677.
- (89) Howell A, Buzdar A. Are aromatase inhibitors superior to antiestrogens? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 93(2-5):237-247.
- (90) Dutta U, Pant K. Aromatase inhibitors: past, present and future in breast cancer therapy. *Med Oncol* 2007.
- (91) Mastro LD, Clavarezza M, Venturini M. Reducing the risk of distant metastases in breast cancer patients: Role of aromatase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(8):681-687.
- (92) Rose C. Increasing protection after tamoxifen: insights from the extended adjuvant aromatase inhibitor trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134(1):7-17.
- (93) AGO. Leitlinie Gynäkologische Onkologie. Kommission Mamma. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2007; http://www.ago-online.org/index.php?site=mamma_guide&lang=de.
- (94) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005; 16(10):1569-1583.
- (95) Gnant M, Lang A, Marth C, Menzel C. Konsensus-Empfehlung der ABCSG. Newsletter der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group - ABCSG 2005; <http://www.abcsrg.at/abcsrg/pdf/sa.pdf>.
- (96) Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23(3):619-629.
- (97) Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3846-3852.
- (98) Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. The impact of tumor progesterone receptor status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a decision analysis. *Cancer* 2006; 106(12):2576-2582.
- (99) Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z et al. Cardiovascular Adverse Events During Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer Using Letrozole or Tamoxifen: Safety Analysis of BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2007.

- (100) Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5178-5187.
- (101) Lüftner D, Henschke P, Pollmann D, Schildhauer S, Possinger K. Prescription pattern of aromatase inhibitors in the adjuvant setting in Germany--final results of a survey among german breast cancer specialists. *Onkologie* 2005; 28(12):639-644.
- (102) Rody A, Kaufmann M. Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms - Bericht über die 10. Internationale Expertenkonferenz St. Gallen 2007: "Care Despite Controversies". *Geburtshilfe, Frauenheilkunde* 2007; 67(460):467.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ABCSG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ARNO	Arimidex-Nolvadex
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
BIG	Breast International Group
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DMP	Disease Management Program
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ER	Östrogenrezeptor
EUSOMA	European Society of Mastology
FACE	Femara Anastrozole Clinical Evaluation
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormons
HER-2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
IBCSG	International Breast Cancer Study Group
ICCG	International Collaborative Cancer Group
IES	Intergroup Exemestane Study
ITA	Italian Tamoxifen Anastrozole
KP	Kassenpatientin/Kassenpatientinnen
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PP	Privatpatientin/Privatpatientinnen
PR	Progesteronrezeptor
SERD	Selektiver Östrogen-Rezeptor-Destabilisator (selective estrogen receptor down-regulator)
SERM	Selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator (selective estrogen receptor modulator)
TEAM	Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Durchführung einer antihormonellen Therapie mit Aromataseinhibitoren (Frage 1d-1h).	36
Tabelle 2: Beispiele für Behandlungssituationen (Frage 4-8).	40
Tabelle 3: Verschreibungsrate von Aromataseinhibitoren und bevorzugt eingesetzte Medikamente in definierten Behandlungssituationen (Frage 4-8).	40

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Möglichkeiten der antiöstrogenen Therapie.	3
Abbildung 2: Chemische Struktur der derzeit für die adjuvante Therapie von postmenopausalen, Steroidhormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientinnen zugelassenen Aromataseinhibitoren Exemestan, Anastrozol und Letrozol	6
Abbildung 3: Übersicht über aktuelle Studiendesigns zum Vergleich der Wirksamkeit von Tamoxifen und Aromataseinhibitoren als adjuvante Therapie beim Mammakarzinom.	9
Abbildung 4: Übersicht über aktuelle Studien zur Wirksamkeit der Aromataseinhibitoren.	11
Abbildung 5: Gruppierte Darstellung der Angaben zur Anzahl der jährlich behandelten Mammakarzinompatientinnen in den jeweiligen Einrichtungen (Frage 0.4.).....	29
Abbildung 6: Gruppierte Darstellung der Angaben zur Anzahl der jährlich primär durchgeführten Mammakarzinomoperationen in den jeweiligen Einrichtungen (Frage 0.4.).	29
Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der Bundesländer, in denen die befragten Ärzte zum Zeitpunkt der Umfrage tätig waren (Frage 0.1.).....	31
Abbildung 8: Angaben der befragten Ärzte zur Verschreibungsrate (Frage 1).....	32
Abbildung 9: Verschreibungsrate für Aromataseinhibitoren in den vier Regionen Nord-, Ost-, Süd-, Westdeutschland (Frage 1).	34
Abbildung 10: Verschreibungsrate für Aromataseinhibitoren in den neuen und alten Bundesländern unter Auslassung von Berlin (Frage 1).	34
Abbildung 11: Verschreibungsrate für Aromataseinhibitoren in Abhängigkeit von der Zulassungssituation (Frage 2). A: Schematische Darstellung der Angaben der 74 befragten Ärzte im Liniendiagramm. B: Boxplots.	38
Abbildung 12: Angaben zum bevorzugten Aromataseinhibitor bei einer post-menopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach Operation und ggf. adjuvanter Chemotherapie (Frage 6a).	42

Abbildung 13: Angaben zum bevorzugten Aromataseinhibitor bei einer post-menopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach 2-3 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Therapie (Frage 7a).....	43
Abbildung 14: Angaben zum bevorzugten Aromataseinhibitor bei einer post-menopausalen, Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinompatientin nach 5 Jahren adjuvanter Tamoxifen-Therapie (Frage 8a).....	45
Abbildung 15: Anteil der Patientinnen, die aktiv nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor fragen (Frage 14).	46
Abbildung 16: Anteil der Patientinnen, die aktiv nach einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor fragen (prozentuale Angaben der Ärzte) für (A) die vier Regionen Deutschlands und (B) die alten und neuen Bundesländer.	47
Abbildung 17: Prozentuale Angaben zum gewünschten Kontakt bei Patientinnen in der adjuvanten und in der metastasierten Behandlungssituation (Frage 15 und 16).	48
Abbildung 18: Bevorzugte Applikationsform in der onkologischen Therapie in Abhängigkeit von der Dauer der Therapie (Frage 17).	49

7.4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

7.5 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe gehabt hätte

Mein Dank gilt an erster Stelle Frau PD Dr. med. Diana Lüftner, Oberärztin an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Fakultät Charité Berlin, für ihre intensive Betreuung und ihr stetiges unterstützendes Engagement bei der Durchführung dieser Dissertation;

Herrn Prof. Dr. med. K. Possinger, Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Medizinischen Fakultät Charité Berlin, für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation in seinem Institut;

Allen Teilnehmern der Umfrage danke ich für die rege Teilnahme und gewissenhafte Ausfüllung des Fragebogens.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und hier vor allen meinem Mann Andreas.

7.6 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Claudia Schelenz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Verschreibungsmuster von Aromataseinhibitoren – eine Bestandsaufnahme in Deutschland in bezug auf Zulassung, Studienlage und regionale Unterschiede“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebene Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Claudia Schelenz

Berlin, den 12.12.2007