



Langzeit Einnahme von Tamoxifen erhöht das Risiko an einem anderen aggressiven, schwer behandelbaren Brustkrebs-Typ zu erkranken

Fred Hutchinson Cancer Research Center:

„Long-term tamoxifen use increases the risk of an aggressive, difficult to treat type of second breast cancer“

Das bekannte Medikament Tamoxifen, das bei Brustkrebs eingesetzt wird, soll bei Langzeiteinnahme beispielsweise das Risiko für einen weiteren Brustkrebs um 440 Prozent erhöhen. Leider handelt es sich dabei auch noch um eine besonders schwierig zu therapierende Krebsart. Möglicherweise verschwindet mit der Tamoxifen-Behandlung also der erste Krebs, doch was nützt das, wenn man dafür nun einen neuen hat? [Quelle:](#)

Mit freundlichem Gruß

Ralf Kollinger



Das Anti-Krebsmittel Tamoxifen soll selber Krebs auslösen. Es liegen Berichte vor, die den Schluss zulassen, dass bei Langzeit-Konsumenten von Tamoxifen eine seltene aber aggressive und schlechter behandelbare Variante des Brustkrebses gehäuft auftritt.

Tamoxifen ist das Mittel der Wahl nach Brustkrebsbehandlung. Schätzungen gehen davon aus, dass es bei etwa 20% der Anwenderinnen das Neuafflackern der

Krebserkrankung verhindern kann. Aus diesem Grund sind die meisten Frauen, die Tamoxifen nehmen, Langzeit-Konsumenten.

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Blocker. Die Tumore, die man gehäuft bei Tamoxifen-Konsumenten gefunden hat, sind selten, aber äusserst aggressiv. Dennoch sind die Experten immer noch der Ansicht, dass die Risiken einer Tamoxifen-Einnahme durch den Nutzen, den das Medikament bringt, aufgefangen werden.

Ausserdem ziehen die meisten den Bericht von Dr. Christopher Li selber in Zweifel. Die Nachricht, dass Tamoxifen ursächlich für seltene aggressive Krebserkrankungen verantwortlich sein könnte, basiert nicht auf Studienresultaten sondern es handelt sich hier lediglich um Beobachtungen. Beobachtungen haben in der wissenschaftlichen Welt den kleinsten Wert und gelten allgemein als äusserst unzuverlässig.

Allerdings wurden die Beobachtungen am renommierten Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle gemacht, einem Zentrum, das weltweit für seine hervorragende wissenschaftliche Arbeit bekannt ist. Der Report wurden denn auch in der Online-Ausgabe eines angesehenen Journals, dem Cancer Research, veröffentlicht.

Gemäss dem Bericht erhöht Tamoxifen bei Langzeit-Konsumenten das Risiko, an einem aggressiven und schwierig zu behandelnden Brustkrebs-Typ um das Vierfache. Normalerweise tritt dieser Tumor in der gegenüberliegenden Brust auf, in der der Ersttumor entdeckt wurde.

Der Bericht folgt einer Publikation von Christopher Li und seinen Mitarbeitern aus dem Jahre 2001, in der ähnliche Resultate schon mal veröffentlicht wurden. Damals war die Rede von einem fünffach erhöhten Risiko für Östrogen-Rezeptor negative Brusttumore, die man bei Langzeit-Konsumenten von Tamoxifen gefunden hatte. Die Studie aus dem Jahre 2001 beobachtete 9'000 Frauen mit einem Durchschnittsalter über 50 Jahren. Dr. Li verfolgte die Verläufe der Frauen über den Zeitraum von 1990 bis 1999.

Die neue Studie untersuchte den Verlauf von 1'103 Brustkrebs Patientinnen, die mit einem Östrogen-Rezeptor positiven Brustkrebs diagnostiziert worden waren. Von den untersuchten Patientinnen entwickelten 369 einen Zweittumor.

Trotz der Tatsache, dass die Studie einen klaren Zusammenhang zwischen der Langzeit-Einnahme von Tamoxifen und dem Auftreten eines Östrogen-Rezeptor negativen Zweittumors zeigte, kann daraus nicht der unmittelbare Schluss gezogen werden, dass alle Brustkrebs-Patientinnen auf Tamoxifen verzichten sollten, meinte Li. Die Einnahme von Tamoxifen kann in Studien eine 20% Reduktion von Östrogen-Rezeptor positiven Brusttumoren in der kontralateralen Brust vorweisen. Dieser Typ ist die häufigste Form von Brustkrebs nach Identifikation des Ersttumors und wird bei zwei Dritteln aller Frauen entdeckt. Dr. Li meint aber, dass jetzt, wo sich die Hinweise verdichten, dass durch den Gebrauch von Tamoxifen, das Risiko für Östrogen-Rezeptor negative Tumore so stark erhöht ist, eine alternative Therapie ins Auge gefasst werden müsste.

Quelle: <http://www.fair-news.de/pressemitteilung-184186.html>

PRIMÄRPROPHYLAXE DES BRUSTKREBSSES MIT TAMOXIFEN

Im April wurde in den USA die BCPT-Studie (**B**reast **C**ancer **P**revention **T**rial), die weltweit größte Untersuchung zur Vorbeugung von Brustkrebs mit Tamoxifen (NOLVADEX u.a.), 14 Monate vor dem geplanten Ende gestoppt. Mehr als 13.000 über 35-jährige Frauen mit erhöhtem Risiko (z.B. positive Familienanamnese, gutartige Brusterkrankung bzw. Alter über 60 Jahre) haben täglich 20 mg Tamoxifen oder Plazebo eingenommen. 85 Frauen (1,3%) aus der Verumgruppe sind bis zum vorzeitigen Stopp an einem invasiven Mammakarzinom erkrankt, in der Kontrollgruppe sind es 154 (2,3%; vgl. Tabelle).^{1,2} Die relative Risikominderung um 45% entspricht der Größenordnung, in der das Antiöstrogen nach Operation ein Karzinom in der anderen Brust verhindert.³ Deutlicher stellt sich das Ergebnis in Absolutangaben dar (vgl. Seite 49): Das Brustkrebsrisiko sinkt im Studienverlauf um 1%. 1,3% der Frauen entwickeln trotz Prophylaxe ein Karzinom und mehr als 97% wären auch ohne Tamoxifenanwendung nicht erkrankt.

Die vorzeitige Bekanntgabe der Zwischenergebnisse stößt auf Kritik.⁴⁻⁶ Ob sich zwei weitere Primärpräventionsstudien fortführen lassen, wenn künftig zu viele Frauen die Teilnahme verweigern, bleibt fraglich. Dabei lässt die amerikanische Untersuchung wichtige Fragen unbeantwortet:

- **Prognose:** Unbekannt ist, ob Tamoxifen neben der Brustkrebshäufigkeit auch die vorzeitige Sterblichkeit senkt. Die trotz Prophylaxe auftretenden Karzinome unterscheiden sich möglicherweise von denen unbehandelter Frauen im Sinne einer Selektion tamoxifenresistenter Tumoren mit schlechterer Prognose. Nach vorbeugender Einnahme könnte das Antiöstrogen in der adjuvanten Therapie weniger Nutzen bringen.³
- **Dauer:** Die optimale Dauer der Vorbeugung ist ebenfalls ungeklärt. In Therapiestudien bringt die Einnahme über fünf Jahre hinaus keinen weiteren Nutzen, hat sogar möglicherweise den gegenteiligen Effekt ([a-t 1 \[1996\], 14](#)).³ Die BCPT-Studie war nur auf fünf Jahre angelegt.^{1,2}
- **Risikogruppen:** Man weiß bisher nicht, ob tatsächlich alle Risikogruppen von Tamoxifen profitieren. So entwickeln Trägerinnen sogenannter BRCA*-Mutationen aus Hochrisikofamilien offenbar eher hormonunabhängige Tumoren, die auf die Prophylaxe weniger ansprechen dürften.³

- Sicherheit: Schließlich fehlen Erkenntnisse zur Langzeitsicherheit. Die meisten Daten stammen aus Studien von zwei- bis fünfjähriger Dauer.³ Tamoxifen verdoppelt das Risiko eines Endometriumkarzinoms. In der amerikanischen Untersuchung betrifft dies 33 Frauen unter Verum im Vergleich zu 14 unter Plazebo. Jeder dritten Teilnehmerin war die Gebärmutter jedoch schon vor Aufnahme in die Studie entfernt worden⁷ - eine Maßnahme, die außerhalb der USA wohl kaum eine solche Akzeptanz finden dürfte. Darüber hinaus steigert Tamoxifen das Thromboserisiko. Während in der Kontrollgruppe 19 Frauen eine tiefe Venenthrombose entwickeln und 6 eine Lungenembolie, sind es unter dem Antiöstrogen 30 (Faktor 1,5) bzw. 17 (Faktor 2,8), von denen zwei Frauen sterben.^{1,7}

	invas. Brust- krebs (tödlich)	Endometrium- Ca* (tödlich)	tiefe Venen- thrombose	Lungenem- bolle (tödlich)
Tamoxifen	12,7 (0,4)	7,8 (0)	4,5	2,5 (0,3)
Plazebo	23,0 (0,7)	3,3 (0,2)	2,8	0,9 (0)
Risikovergleich	- 45%	+136%	+ 58%	+183%

* Berechnet für Frauen mit Uterus (63% der Studienteilnehmerinnen)

Bei der derzeitigen Datenlage ist von einer Primärprävention des Mammakarzinoms mit Tamoxifen außerhalb klinischer Studien dringend abzuraten.³ Eine Zulassung für die Indikation hat das Mittel bisher in keinem Land.⁶

In den USA könnte sich für Zeneca, den Hersteller des Tamoxifen-Originals NOLVADEX, ein enormes Umsatzpotential eröffnen. Im Unterschied zu praktisch allen anderen größeren Märkten, in denen kein Patentschutz mehr besteht, läuft das Patent für den Wirkstoff dort erst im August 2002 aus. Die FDA will die Zulassung der Indikation Primärprävention des Brustkrebses jetzt vorrangig prüfen.⁶ Die Zahl der US-amerikanischen Frauen, die nach den Aufnahmekriterien der BCPT-Studie für eine Prophylaxe mit Tamoxifen in Frage kämen, wird auf 29 Mio. geschätzt.² Nach Bekanntgabe der Studienergebnisse stieg der Aktienkurs des Konzerns um über 7%.² Für die schätzungsweise knapp zehn Millionen betroffenen Frauen in Deutschland müssten jährlich bis zu fünf Milliarden DM aufgewendet werden. Das entspricht etwa 10% der derzeitigen Gesamtausgaben für Arzneimittel im ambulanten Bereich.

FAZIT: Die mit großem Medienecho vorzeitig publizierte Teilergebnisse der größten Studie zur Primärprävention des Brustkrebses mit Tamoxifen (NOLVADEX u.a.) bedeuten kein grünes Licht, gesunde Frauen außerhalb klinischer Studien mit dem Antiöstrogen zu behandeln. Beim derzeitigen Kenntnisstand lässt sich nicht beantworten, ob Tamoxifen neben der Brustkrebshäufigkeit auch die vorzeitige Sterblichkeit senkt, welche Frauen tatsächlich einen Nutzen haben, wie lange das Mittel eingenommen werden soll und ob die positive Beeinflussung der Brustkrebshäufigkeit die Risiken (Zunahme von Endometriumkarzinomen, tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien) langfristig überwiegt.

- 1 National Institutes of Health: Press Release vom 6. Apr. 1998
- 2 Scrip 2324 (1998), 17
- 3 BRUZZI, P.: Brit. Med. J. 316 (1998), 1181
- 4 AULT, A., J. BRADBURY: Lancet 351 (1998), 1107
- 5 NN: Brit. Med. J. 316 (1998), 1187
- 6 Scrip 2325 (1998), 18
- 7 JOSEFSON, D.: Brit. Med. J. 316 (1998), 1187

© 1998 arznei-telegramm

Tamoxifenprävention in zwei Studien enttäuschend

r -- Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Lancet 1998 (11. Juli); 352: 93-7 [\[Link\]](#)

Kommentator(in):

infomed screen Jahrgang 2 (1998), Nummer 8

Datum der Ausgabe: September 1998

Studienziele

Angesichts der Erfolge einer adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen (Nolvadex® u.a.) bei Mammakarzinom ist dieses Medikament möglicherweise zur Primärprävention geeignet. Obwohl die Substanz als gut verträglich gilt, ist sie Ursache einer erhöhten Inzidenz von Endometriumkarzinomen. Die vorliegenden zwei Arbeiten rapportieren vorläufige Resultate von Tamoxifen-Präventionsstudien bei gesunden Frauen.

Methoden

In die erste, 1992 gestartete italienische Studie wurden 5'408 hysterektomierte Frauen im Alter von 35 bis 70 Jahren aufgenommen. Diese Frauen werden während 5 Jahren randomisiert mit Tamoxifen (20 mg/Tag; n=2'700) oder Placebo (n=2'708) behandelt. Anschliessend sollen die Frauen noch während 5 Jahren beobachtet werden. Während der ganzen Studienzeit werden die Frauen 2mal jährlich klinisch und 1mal jährlich mammographisch kontrolliert. In die zweite, britische Studie wurden zwischen 1986 und 1996 2'494 gesunde 30- bis 70jährige Frauen aufgenommen. Alle diese Frauen haben nahe Verwandte mit einem Mammakarzinom. Eine Hysterektomie war nicht Bedingung. Auch in dieser Studie wurde randomisiert mit täglich 20 mg Tamoxifen oder Placebo behandelt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug bisher 8 Jahre. Klinische Kontrollen finden halbjährlich, Mammographien jährlich statt.

Ergebnisse

In der italienischen Studie ist die Behandlungsphase erst bei 149 Frauen abgeschlossen, während 3837 noch in der Behandlungsphase sind. Bisher sind in beiden Gruppen etwa gleichviel Mammakarzinome aufgetreten, 22 unter Placebo, 19 unter Tamoxifen. Auch bezüglich der Stadien zeigten sich keine Unterschiede. Von den 752 Frauen, die während der Studie zudem Östrogene einnahmen, erkrankten 9 an Brustkrebs. Nur eine einzige gehörte zur Tamoxifen-Gruppe. Tamoxifenbehandelte Frauen hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (meistens oberflächliche Thrombophlebitiden) und für

Hypertriglyzeridämie. Auch zerebrovaskuläre Ereignisse waren in der Tamoxifengruppe etwas häufiger als unter Placebo.

In der britischen Studie sind bisher 70 Mammakarzinome aufgetreten: 34 in der Tamoxifengruppe, 36 in der Placebogruppe. Bei Frauen, die schon vor Studienbeginn Östrogene einnahmen, war die Brustkrebsinzidenz fast doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Hormonsubstitution. Ein Einfluss von Tamoxifen auf diese Inzidenz zeigte sich aber bisher in dieser Studie nicht. Auch Frauen, die nie geboren hatten, wiesen ein doppelt so hohes Brustkrebsrisiko wie Frauen mit Kindern auf. Die Nebenwirkungen von Tamoxifen entsprachen den Erwartungen (Hitzewallungen, gynäkologische Probleme).

Schlussfolgerungen

Die bisherigen Resultate dieser beiden Präventionsstudien zeigen keine vorteilhaften Wirkungen von Tamoxifen auf die Inzidenz eines Mammakarzinoms. Hingegen weist die italienische Studie auf mögliche Probleme einer Tamoxifenbehandlung hin.

Beide Studien können den protektiven Effekt von Tamoxifen nicht dokumentieren: Die Veronesi- Studie nicht bei Frauen mit normalem, die Royal- Marsden-Studie nicht bei Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko. Die Diskordanz zwischen der Fisher-Studie (NSABP-P 1)1 und der Marsden- Studie ist besonders brisant, da das Probandinnenkollektiv in der letzteren noch durch Genanalysen eingegrenzt wurde (BCRA 1). Damit zeigt sich wieder einmal, wie sehr die Statistik durch Unterschiede in der Auswahl der teilnehmenden Personen beeinflusst werden kann.

Peter Forrer

1 Smigel K. Breast cancer prevention trial shows major benefit, some risk. J Natl Cancer Inst 1998 (6. Mai) 90: 647-8