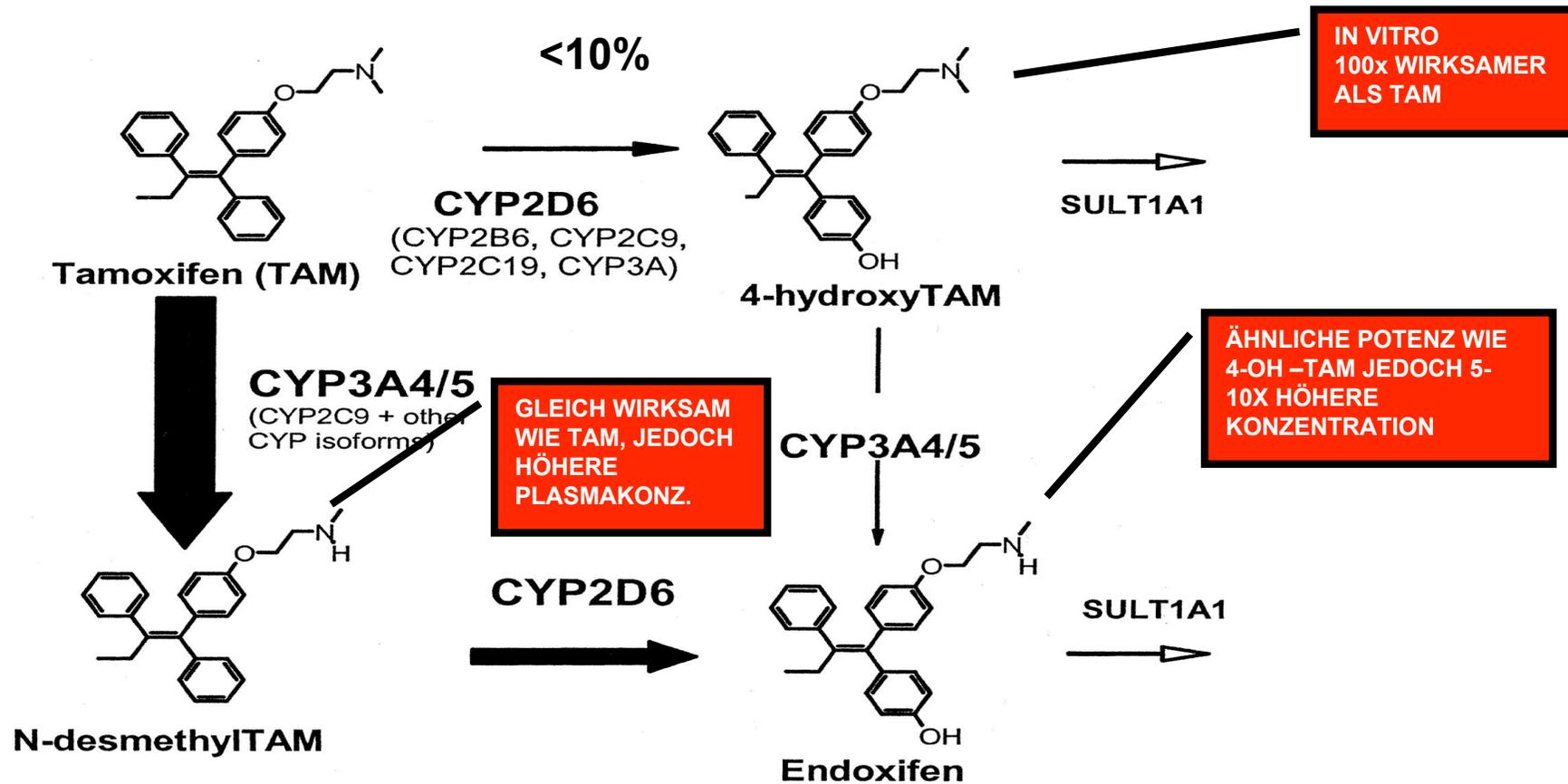


WALLUNGEN ÜBER WALLUNGEN



SENOLOGIE UPDATE 2008
B. A. BÄTTIG

TAMOXIFEN -METABOLISMUS





CYP2D6 POLYMORPHISMUS (GENET.VARIATIONEN)

EINTEILUNG IN

- **PM: Keine CYP2D6 Aktivität (2 mutierte Allele)**
- **IM : Verminderte Aktivität (1 Allel mit red. Aktivität + Null-Allel)**
- **EM: Normale Aktivität (mind. 1 + max.2 normale Allele)**
- **UM: Hyperaktivität (3-13 Kopien von normalen Allelen)**

WALLUNGEN UND NUTZEN IN ABHÄNGIGKEIT VON TAM PHARMAKOGENETIK

NCCTG STUDIE

- 256 PATIENTINNEN
- POSTMENOPAUSAL
- ER+
- 5 JAHRE TAMOXIFEN

GENOTYPISIERUNG FÜR:

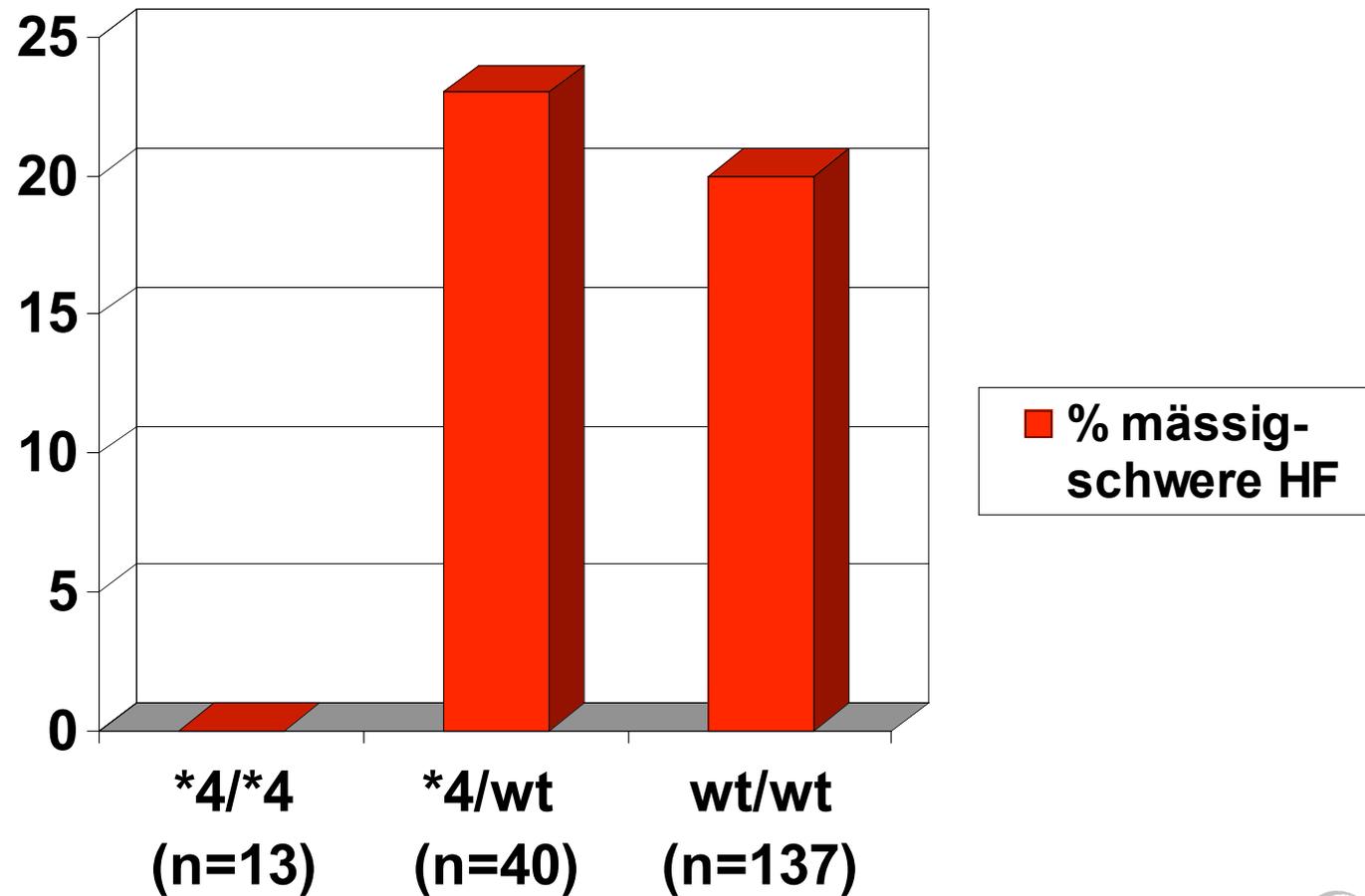
- GEWÖHNLICHE ALLELE
- CYP2D6*4 (1846G>A)
- CYP2D6*6 (1707T >DEL)
- CYP3A5*3 (6986G>A)

} POLYMORHISMUS

ASSOZIATION ZU

- OS
- DFS
- WALLUNGEN

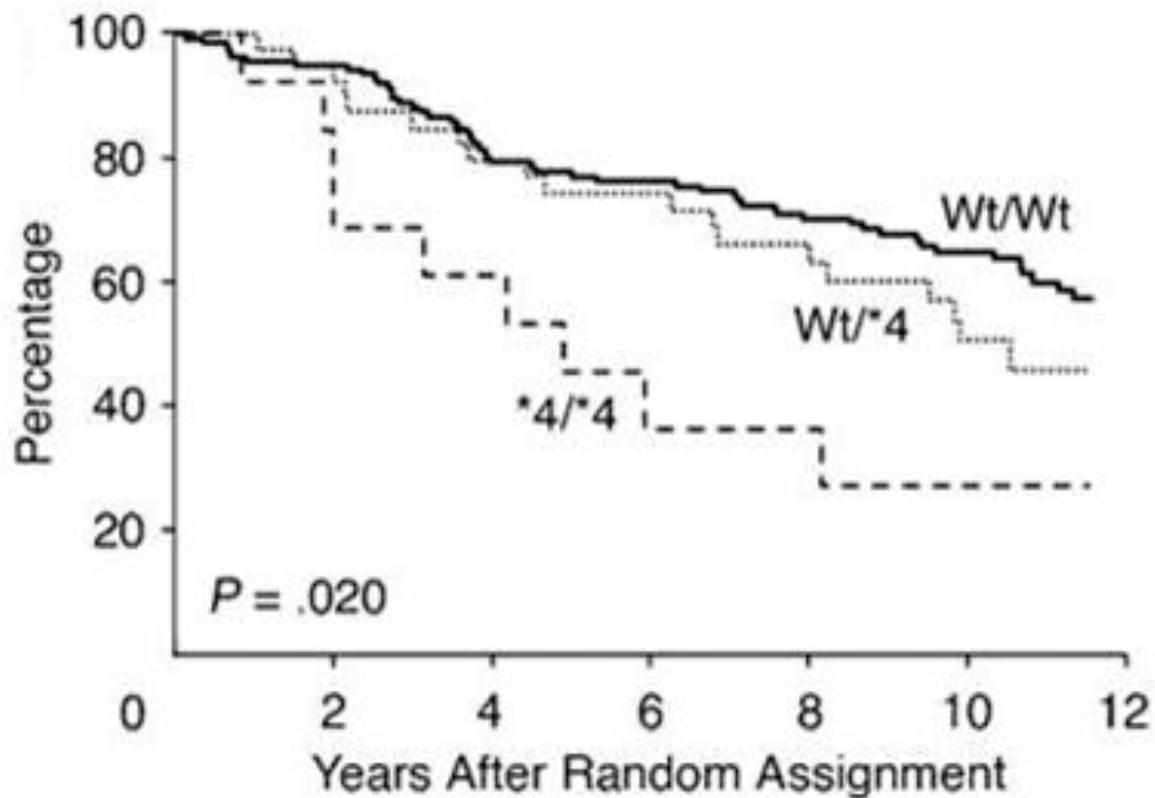
AUFTRETEN VON WALLUNGEN ABHÄNGIGKEIT ZUM GENOTYP



KLINISCHES ANSPRECHEN

ABHÄNGIGKEIT VON TAM PHARMAKOGENETIK

Krankheitsfreies Überleben



p=0.012

Goetz, M. P. et al. *J Clin Oncol*; 23:9312-9318 2005

WALLUNGEN ALS PRÄDIKTOREN

FÜR DIE TAMOXIFEN-WIRKSAMKEIT

Women's Healthy Eating and Living

- 1551 PAT.
- 864 UNTER TAM
- 674 MIT WALLUNGEN

**127 RÜCKFÄLLE NACH 7.3 JAHREN
(UNTER TAM)**

	RÜCKFÄLLE
WALLUNGEN	12.9 %
Ø WALLUNGEN	21 %

SSRI-GEBRAUCH UND TAMOXIFEN METABOLISMUS

80 PATIENTEN

- NEU DIAGNOST. BC
- BEGINN EINER TAM-THERAPIE
- 24 PAT. ZUSÄTZLICH
CYP2D6 INHIBITOREN
(PAROXETIN, VENLAFAXIN)

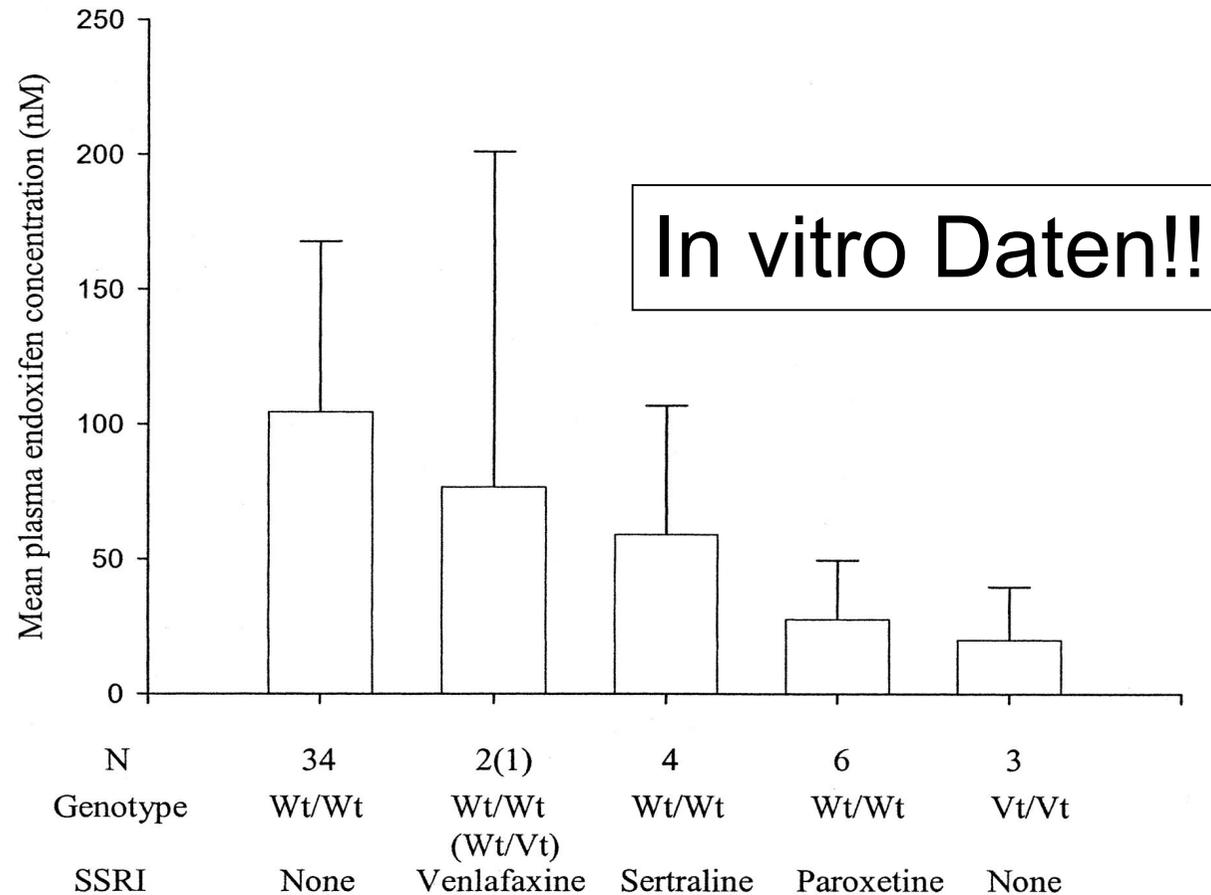
GENOTYPISIERUNG FÜR

- GEWÖHNLICHE ALLELE
- CYP2D6, CYP2C9, CYP3A5 + SULT 1A1GENE

MESSUNG PLASMA KONZ.

- TAM + METABOLITE
- NACH 1 UND 4 MONATEN

ENDOXYFEN KONZENTRATION UNTER VERSCHIEDENEN SSRI



Hypothese

Komedikation mit CYP Inhibitoren verantwortlich für unterschiedlichen Nutzen + Nebenwirkungsprofile



HRT-HABITS-STOCKHOLM STUDIE

LIT.: HOLMBERG L, LANCET 2004 LIT.: VON SCHOULTZ, J NATL. CANCER INST. 2005

434 PAT.

1997-2003

- ANAMNESE BC (Tis –II)
- TAM ERLAUBT
- SYPTOMATISCH

R

HRT x 2 JAHRE

- GEMÄSS LOKALER POLITIK)
- 56% HR+

NO HRT

- 48% HR+

- IN 72% ZYLISCHE ODER KONTINUIERLICHE ÖSTROGEN/GESTAGEN HRT
- MED. FOLLOW-UP: 2.1 JAHRE, HR:3.5 (1.5-8.1)
- **STUDIENABBRUCH AUFGRUND DATENLAGE 12/2003 !!**

378 PAT.

1997-2003

- ANAMNESE BC (Tis –II)
- TAM ERLAUBT
- NICHT OBLIGAT SYMPTOMAT.

R

**HRT x 2 JAHRE
HRT SPEZIFIZIERT**

NO HRT

- 73 % ENTWEDER ÖSTRADIOL KONTINUIERLICH ODER „SPACING OUT“ MIT PROGESTIN
- MEDIAN FOLLOW-UP 4.1 JAHRE, HR: 0.8 (CI=0.35-1.9)



HABITS-STOCKHOLM

	HABITS	STOCKHOLM
PROGESTIN	+++	+
N+	26%	16%
TAMOXIFEN	21%	52%

KRITIK

- NON-BLINDED DESIGN
- WENIG EREIGNISSE: 58 IN BEIDEN STUDIEN!!
- KEINE ANGABEN ÜBER WIRKSAMKEIT!!!
- IBSCG-I: E-BASED HRT LIMITED EFFECTIVENESS
- KEINE ANGABEN ÜBER AI !!!

LIT: SESTAK ET AL, JCO 2006: INFLUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON TAMOXIFEN-INDUCED VASOMOTOR SYMPTOMS

TIBOLONE-LIBERATE STUDIE

RANDOMISIERT DOPPELBLIND
5/2002- 7/2007

3000 PAT.

- BC-ANAMNESE \leq 5J
- $>70\% \geq$ STAD.IIA
- VASOMOT. SYMPTOME
- 78% HR+
- 66% TAM, 7% AI (AT RAND.)

R

TIBOLON 2.5 mg/d

PLACEBO

VORZEITIGER STUDIENABBRUCH

DATA & SAFETY MONITORING BOARD

„a trend for an excess of breast cancer recurrences“

LIT.: E. KUBISTA, BREAST 16 (2007) S182-189

CLONIDIN

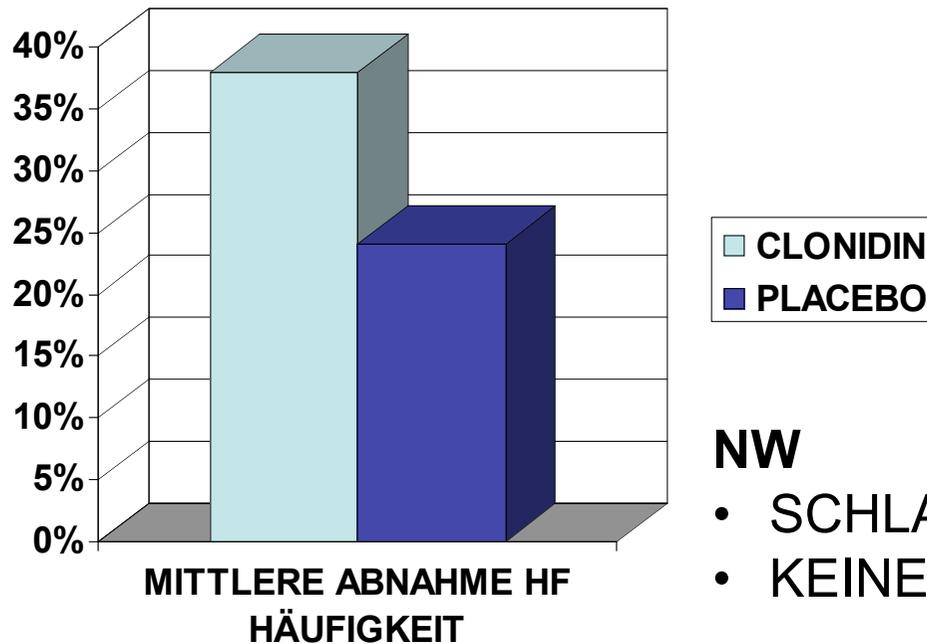
194 PAT.

- POSTMENOPAUSAL
- UNTER TAMOXIFEN

R

CLONIDIN HCL 0.1mg/d x 8 WK

PLACEBO x 8 WK

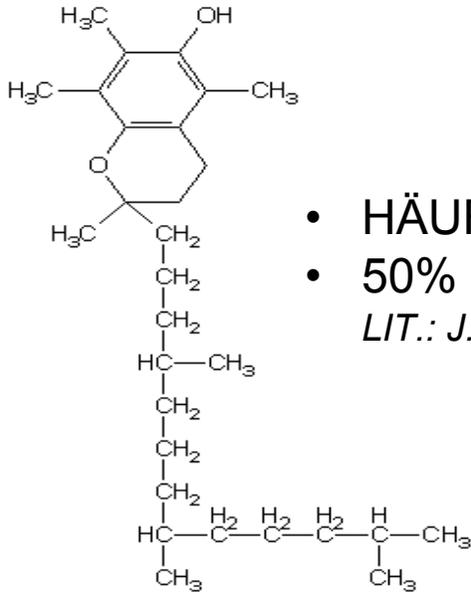


NW

- SCHLAFPROBLEME 41% (C) vs. 21% (P)
- KEINE AUSWIRKUNG AUF BLUTDRUCK

LIT.: PANDYA K., ANN INT. MED, 2000

VITAMIN E



- HÄUFIG GEBRAUCHT
- 50% BEI PAT UNTER TAM, 39 % BEI AI (PORTLAND USA)

LIT.: J. GARREAU, THE AMERICAN JOURNAL SURGERY 192;2006



LIT.:BARTON D., JCO 16:495-500, 1998

VITAMIN E

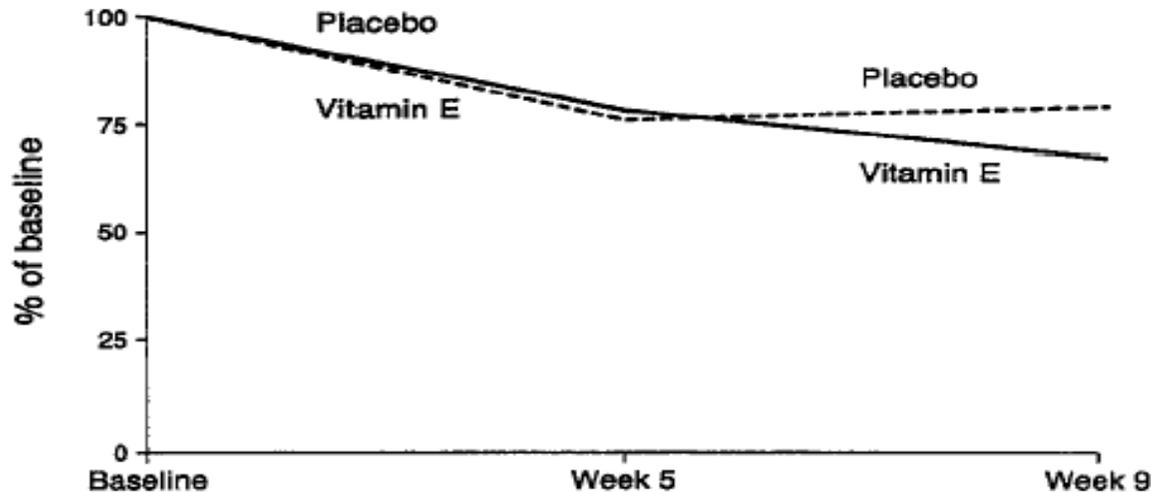


Fig 1. Hot-flash frequency changes in the last week of each treatment period.

- STATISTISCH SIGNIFIKANTER, KLINISCH MINIMALER VORTEIL
- STUDIENENDE: IDENTISCHE PATIENTENPRÄFERENZ FÜR VIT.E BZW.PLACEBO
- PLACEBO- EFFEKT!!

META-ANALYSIS

HIGH-DOSAGE VITAMIN E SUPPLEMENTATION
MAY INCREASE ALL-CAUSE MORTALITY



HOMEOPATHIE

83 PAT.

- ANAMNESE BC (STAGE I-III)
- \geq HF/ d IN DER WOCHE VOR RANDOM.
- TAM ERLAUBT (CA. 60%)

DOPPEL-
BLIND!



PLACEBO

**INDIVIDUALISIERTE HOMEOP.
MONOTHERAPIE**

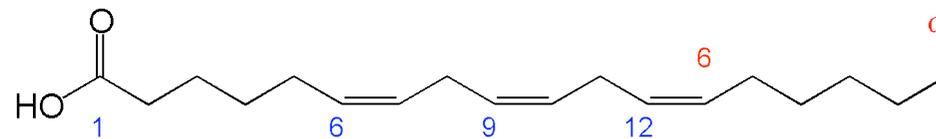
**HOMEOPATHISCHE
KOMBINATIONSTHERAPIE**

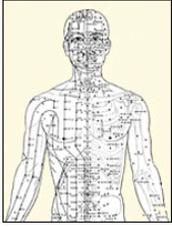
- KEIN SIGNIF. UNTERSCHIED IN HF SEVERITY SCORE
- SIGNIF. VERBESSERUNG IN GENERAL HEALTH SCORE
- SMALL SAMPLE SIZE!!



NACHTKERZENÖL

- 2 NEGATIVE STUDIEN BEI NICHT BRUSTKREBSPATIENTINNEN
LIT.: BABER ET AL., CLIMACTERIC 1999; NIGHT ET AL, CLIMACTERIC 1999
- SAMEN ENTHALTEN 6-10% DER SELTENEN ESSENTIELLEN FETTSÄURE GAMMALINOLENSÄURE





AKUPUNKTUR

QUELLE	N=	EXPERIMENTALARM	KONTROLLARM	DAUER	UNTERSCHIEDE IN HF	QUALITÄT
WYON CLIMACTERIC 2004	45	ELEKTROAKUPUNKTUR SPEZIFISCH AUF MENOPAUSESYMPTOME (14 SITZUNGEN IN 12 WOCHEN) STANDARDISIERT	SCHEINAKUPUNKTUR VS. ÖSTROGEN (0.625)	12	ÖSTROGEN WIRKSAMER ALS ELEKTROAKUPUNKTUR ALLE 3 GRUPPEN VERBESSERUNG KI, VISUAL ANALOG SCALE UND SELF- REPORTED SYMPTOM DIARIES	GUT
VINCENT MENOPAUSE 2007	103	AKUPUNKTUR (10 SITZUNGEN IN 5 WOCHEN) STANDARDISIERT	SCHEINAKUPUNKTUR	5 W	KEIN UNTERSCHIED (BEIDE MIT VERMINDERUNG HF)	SCHLECHT
NIR MATURITAS 2007	29	AKUPUNKTUR (9 SITZUNGEN IN 7 WOCHEN) STANDARDISIERT UND INDIVIDUALISIERT	SCHEINAKUPUNKTUR	7 W	HF INTENSITÄT VERBESSERT, FREQUENZ UNVERÄNDERT	SCHLECHT
SANDBERG COMPLEMENTARY THERAPIES IN MEDICINE 2002	30	ELEKTROAKUPUNKTUR SPEZIFISCH AUF MENOPAUSESYMPTOME STANDARDISIERT	SCHEINAKUPUNKTUR	12	KEIN UNTERSCHIED VERBESSERTE STIMMUNG IM EXPERIMENTALARM	SCHLECHT
COHEN HOLIST NURSE PRACT 2003	18	AKUPUNKTUR SPEZIFISCH AUF MENOPAUSESYMPTOME (6 SITZUNGEN IN 9 WOCHEN) STANDARDISIERT	SHEN MEIN AKUPUNKTUR (TONISCH)	9	KEIN UNTERSCHIED IM EXPERIMENTALARM VERBESSERTE HF INTENSITÄT	SCHLECHT
HUANG FERTILITY AND STERILITY 2006	29	AKUPUNKTUR (9 SITZUNGEN IN 7 WOCHEN) STANDARDISIERT UND INDIVIDUALISIERT	SCHEINAKUPUNKTUR	7	NÄCHTLICHE HF INTENSITÄT VERBESSERT FREQUENZ UNVERÄNDERT	SCHLECHT
DENG JCO 2007	72	AKUPUNKTUR (8 SITZUNGEN IN 4 WOCHEN) STANDARDISIERT	SCHEINAKUPUNKTUR	4	KEIN UNTERSCHIED	SCHLECHT

PS:

SCHLECHTE QUALITÄT: <20 PAT, <12 WOCHEN DAUER, KEINE ANGABE ÜBER GRUPPENUNTERSCHIEDE, KEINE ALTERSANGABEN



TRAUBEN-SILBERKERZE

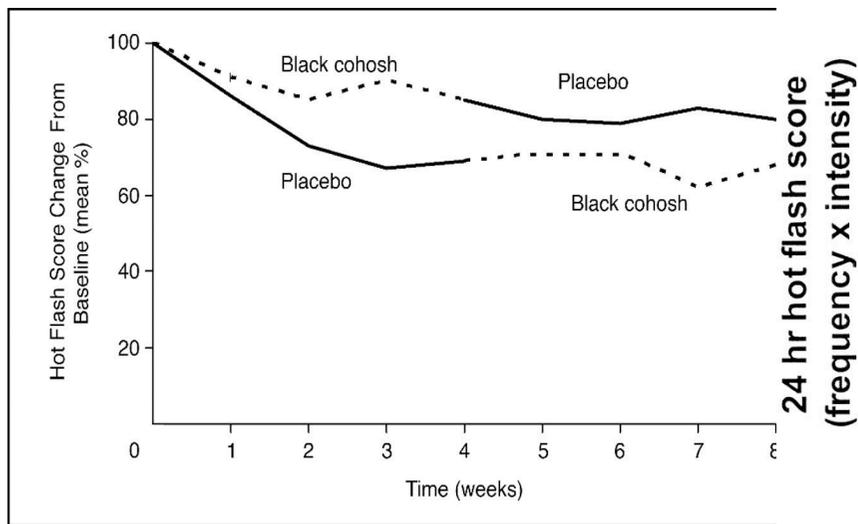
(CIMIFUGA RACEMOSA)

QUELLE	N=	EXPERIMENTALARM	KONTROLLARM	DAUER	UNTERSCHIEDE IN HF	QUALITÄT
JACOBSON JCO 2001	85 59 TAM! DOUBLE-BLIND	2 x 1 TBL/d	PLACEBO	9W	KEIN UNTERSCHIED	GUT
HERNANDEZ MUNOZ MATURITAS 2003	136 136 TAM! OPEN LABEL	2 x 1 TBL/d (TAM MIT CIMIFUGA)	TAM OHNE CIMIFUGA	9W	VERBESSERUNG HF	SCHLECHT
POCKAJ JCO 2006	132 64% BC-SURVIVORS ODER KI GG ÖSTROGENE 44% TAM 11% AI DOUBLE-BLIND	2 x 1 TBL/d	PLACEBO	4 W MIT CROSSOVER	KEIN UNTERSCHIED	GUT

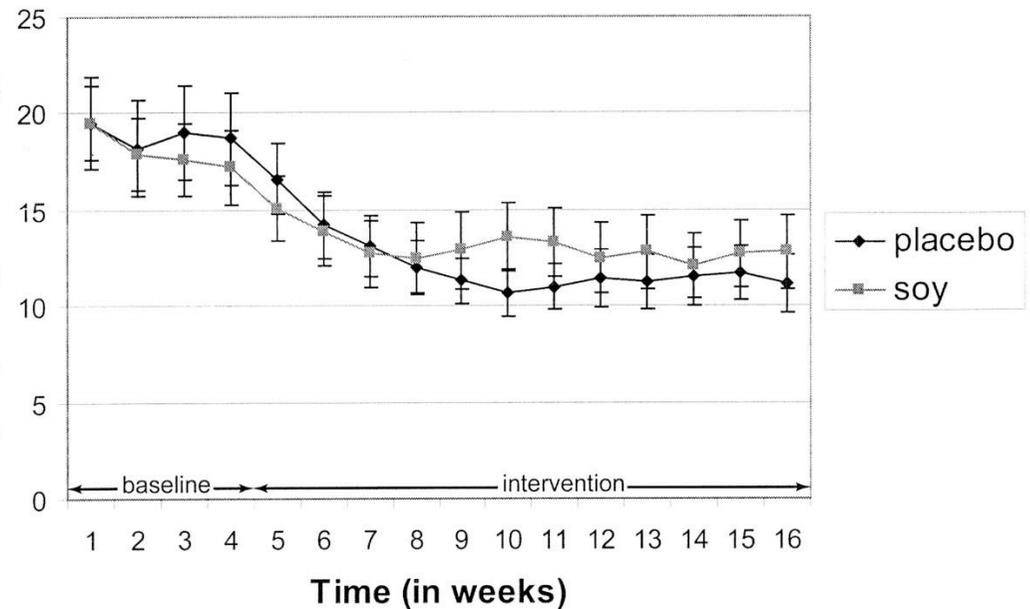
- CIMIFUGA IST KEIN PHYTOÖSTROGEN
- WIRKMECHANISMUS UNKLAR
- GUTES SICHERHEITSPROFIL (NIH CONSENSUS 2005)

PLACEBO

CIMIFUGA RACEMOSA vs. PLACEBO



SOYA GETRÄNK vs. PLACEBO

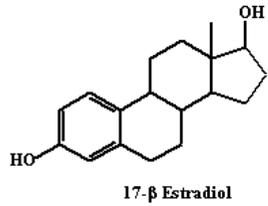


Pockaj, B. A. et al. *J Clin Oncol*; 24:2836-2841 2006

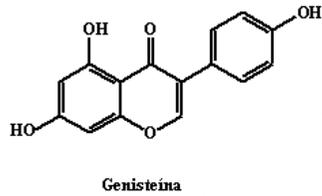
Van Patten, C. L. et al. *J Clin Oncol*; 20:1449-1455 2002

**PLACEBO-EFFEKT
IN DEN MEISTEN STUDIEN 20-30%**

PHYTOÖSTROGENE



NUTRITIV



Soja



Hopfen



Trauben (Rotwein)



Leinsamen



Lucerne

GENISTEIN, DAIDZEIN, FORMONONETIN

8-PRENYLNARINGENIN

RESVERATROL

LIGNANE

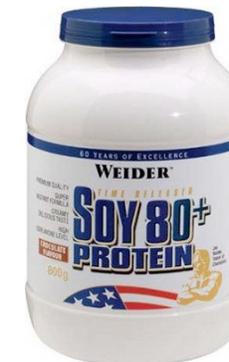
COUMESTROL

MEDIKAMENTÖS



Rotklee

ISOFLAVONE, COUMESTANE



Soja-Produkte

ISOFLAVONE

BrustCentrum
ZÜRICH-BETHANEN

RESULTATE

(BC- SURVIVORS)

QUELLE	N=	EXPERIMENTALARM	KONTROLLARM	DAUER	UNTERSCHIEDE IN HF	QUALITÄT
MACGREGOR EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2005	72 78% TAM DOPPELBLIND	SOYA KAPSELN (70mg ISOFLAVIN/d)	PLACEBO - KAPSELN	12W	KEIN UNTERSCHIED	GUT
VAN PATTEN JCO 2002	123 30% TAM DOPPELBLIND	SOYA GETRÄNK (90mg Isoflavon)	PLACEBO REIS GETRÄNK	12W	KEIN UNTERSCHIED	GUT
NIKANDER OBSTET GYNECOL 2003	62 KEIN TAM !!!!! DOPPELBLIND	PHYTOÖSTROGEN KAPSELN (114mg Isoflavonoid, 6% GENISTEIN)	PLACEBO TABLETTE	12W MIT CROSSOVER	KEIN UNTERSCHIED	GUT
QUELLA JCO 2000	177 68% TAM	SOYA- KAPSELN (150mg ISOFLAVONE, 40-45% GENISTEIN)	PLACEBO TABLETTE	4W MIT CROSSOVER	KEIN UNTERSCHIED	SCHLECHT
SECRETO MATURITAS 2004	262 KEIN TAM DOPPELBLIND	SOYA –KAPSELN (80mg ISOFLAVONE)	PLACEBO KAPSELN	12	KEIN UNTERSCHIED	GUT

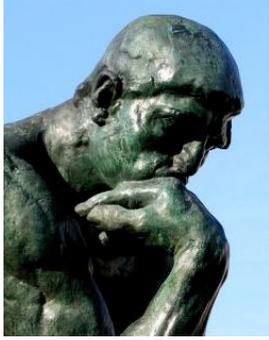
**HOCHDOSIERTE ISOFLAVONE
KEINE LANGZEITDATEN ÜBER SICHERHEIT**



SCHLUSSFOLGERUNGEN

TAMOXIFEN

- **IST EIN „PRODRUG“**
- **PM ZEIGEN SCHLECHTEREN NUTZEN, WENIGER WALLUNGEN**
- **EM ZEIGEN BESSEREN NUTZEN, HÄUFIGER WALLUNGEN**
- **WALLUNGEN UNTER TAM MIT BESSEREM NUTZEN VERKNÜPFT**
- **CAVE EINSATZ VON SSRI, VENLAFAXIN DER SCHWÄCHSTE**



SCHLUSSFOLGERUNGEN

- **AI UNGENÜGEND UNTERSUCHT**
- **CIMIFEMIN IST EIN ATOXISCHES PLACEBO**
- **PLACEBOS WIRKEN**
- **KEINE LANGZEITSTUDIEN**
- **ÖSTROGENE? GESTAGEN/ ÖSTROGEN?**
- **PHYTÖSTROGENE/ AKUPUNKTUR/ BOTANICALS:**

**„ABSENCE OF EVIDENCE IS NOT EVIDENCE OF ABSENCE“
(DR. CARL SAGAN, 1936-96, US – ASTRONOM)**