



## Klinische Daten / Therapeutischer Nutzen bei der adjuvanten Behandlung

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien sowie systematische Übersichten bzw. Meta-Analysen solcher Studien herangezogen. Die Recherche erfolgte in Medline<sup>2</sup> sowie in der Cochrane-Datenbank<sup>3</sup> und im Studienregister des National Institutes of Health<sup>4</sup> (letztes update 03/2010). Von der Bewertung wurden neo-adjuvante Studien, Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und Studien an prämenopausalen Patientinnen ausgeschlossen. Folgende Studien zu Exemestan, die abgeschlossen sind oder zu denen es Volltextpublikationen von Zwischenauswertungen gibt, wurden bei der vorliegenden Bewertung berücksichtigt: **IES, TEAM, NSABP B-33, ATENA**. Exemestan-Studien, die noch am Laufen sind, oder zu denen noch keine Ergebnisse im Volltext vorliegen, werden kurz skizziert: **MA.27, GIM-3-FATA, LEANEX**.

Bei der Bewertung onkologischer Arzneimittelstudien ist auf die Definition der Wirksamkeitsendpunkte zu achten, da sie sich von Studie zu Studie unterscheiden können. In den Studien zu Aromatasehemmern wird unter „erkrankungsfreier Zeit“ („disease-free survival“) die Kombination der im Folgenden genannten Komponenten a) bis e) mit oder ohne Komponente d) oder die Kombination der Komponenten a) bis c) oder die Kombination der Komponenten a) + b) + d) + e) verstanden; unter „ereignisfreier Zeit“ („event-free survival“) wird die Kombination der Komponenten a) bis c) oder a) bis d) verstanden; unter der „rezidivfreien Zeit“ („relapse- oder recurrence-free survival“ oder „time-to-recurrence“) wird die Kombination der Komponenten a) und b) verstanden:

- a) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines lokalen Rezidivs (loco-regionales Rezidiv), oder
- b) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines distalen Rezidivs (Fernmetastase), oder
- c) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines neuen bzw. kontralateralen Brustkrebses, oder
- d) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines neuen sekundären Tumors (nicht Brustkrebs), oder
- e) Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

Begriffe wie „disease-free survival“ oder „event-free survival“ werden hier bewusst mit „erkrankungsfreier Zeit“ bzw. „ereignisfreier Zeit“ bezeichnet, um einen sonst suggerierten Einfluss auf die Überlebenszeit zu vermeiden. Das „overall survival“ wird mit „Gesamt-

überleben“ übersetzt. Anstelle der oder zusätzlich zu den Zeitanalysen für die Endpunkte werden in manchen Studien die Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten erfasst, beispielsweise „disease recurrence“ und nicht oder nicht nur „disease-free survival“. Hier ist wichtig, ob per definitionem nur die Erstereignisse oder auch Folgeereignisse mit erfasst werden.

Bei der adjuvanten Anwendung der Aromatasehemmer wird die initiale adjuvante von der erweiterten adjuvanten Behandlung unterschieden. Die initiale adjuvante Behandlung wird weiter differenziert in eine durchgängige initiale und eine sequenzielle initiale Behandlung. Die durchgängige initiale adjuvante Behandlung entspricht einer fünfjährigen Therapie ohne endokrine Vorbehandlung; hierbei können Aromatasehemmer als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Tamoxifen eingesetzt werden. Bei der sequenziellen Therapie wird meist initial mit Tamoxifen begonnen und nach zwei oder drei Jahren auf einen Aromatasehemmer gewechselt; es kann aber auch mit einem Aromatasehemmer begonnen und auf Tamoxifen gewechselt werden. Die adjuvante Behandlung wird in der Regel auf 5 Jahre begrenzt. Von einer erweiterten adjuvanten Behandlung spricht man, wenn nach einer mindestens 5-jährigen Behandlung die adjuvante Therapie mit einem anderen Mittel weiter geführt wird. Die initiale 5-jährige Behandlung kann hierbei aus einer Monotherapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer oder aus einer sequenziellen adjuvanten Therapie bestehen. In Studien zur sequenziellen Anwendung adjuvanter Therapien ist besonderes Augenmerk auf die Ereigniserfassung zu legen. Aussagekräftige Ergebnisse zur sequenziellen Anwendung liefern nur solche Studien, die die Sequenz zum Zeitpunkt der Randomisierung vorgeben und die Ereignisse ab Randomisierung und nicht erst ab dem Switch der Behandlung zählen.

Die Anwendung von Exemestan zur adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms wird und wurde im Rahmen folgender Therapiestrategien untersucht:

durchgängige initiale adjuvante		endokrine Behandlung
EXE	vs. anderer A-INH	<b>GIM-3-FATA</b>
EXE	vs. TAM->EXE	<b>TEAM, GIM-3-FATA</b>
EXE	vs. anderer A-INH	<b>MA.27</b>

sequenzielle initiale adjuvante endokrine Behandlung		
TAM->EXE	vs. TAM	<b>IES</b>
TAM->EXE	vs. EXE	<b>TEAM, GIM-3-FATA</b>
A-INH->EXE	vs. A-INH	<b>LEANEX</b>

erweiterte adjuvante endokrine Behandlung		
TAM, dann EXE	vs. TAM,	
dann PLAC bzw. nichts		<b>NSABP B-33, ATENA</b>

### Studien mit Volltextpublikationen zu Studienergebnissen

#### IES-Studie

Im Rahmen der **IES**-Studie erhielten 4.742 östrogenrezeptorpositive Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die initial über zwei bis drei Jahre adjuvant mit TAM behandelt wurden und darunter erkrankungsfrei waren, nach Randomisierung entweder TAM oder EXE über weitere zwei bis drei Jahre. Für die primäre Zielgröße Erkrankungsfreiheit, definiert als Zeit bis zum Rezidiv oder Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses oder Tod, zeigte sich nach 30,6 Monaten ein Vorteil für die Umstellung auf EXE<sup>5</sup>: Auf drei Jahre hochgerechnet waren 91,5% statt 86,8% der Patientinnen weiter erkrankungsfrei ( $p=0,00005$ ). Die Mortalität unterschied sich dagegen nicht (3,9% vs. 4,5%;  $p=0,41$ ). Während Arthralgien, Schmerzen, Osteoporose, Kopfschmerzen, Sehstörungen und Diarrhoe häufiger nach Umstellung auf EXE auftraten, wurden Übelkeit, gynäkologische Symptome, vaginale Blutungen, Muskelkrämpfe und thromboembolische Ereignisse häufiger unter Weiterführung von TAM berichtet. Auch mit Brustkrebs nicht assoziierte Primärtumore (Lungenkarzinom, Endometriumkarzinom und Melanom) waren unter Tamoxifen numerisch häufiger. Unter EXE brachen numerisch mehr Patientinnen die Studie ab als unter TAM (15,5% vs. 12,7%). Eine Substudie mit 582 Patientinnen<sup>6</sup> verglich über zwei Jahre die Lebensqualität und fand keinen Unterschied zwischen den beiden Strategien. Für eine relevante Zahl von Patientinnen (zwischen 15% und 25%) waren die Daten allerdings nicht auswertbar. Nach einer Beobachtungszeit von 55,7 Monaten<sup>7:8</sup> waren noch 84,9% der Patientinnen mit Umstellung auf EXE erkrankungsfrei gegenüber 80,8% der Patientinnen, die weiter TAM erhielten ( $p<0,0001$ ). Die Gesamtmortalität unterschied sich in beiden Gruppen aber weiter nicht (9,4% vs. 11,0%,  $p=0,08$ ).

Die Nebenwirkungen unter EXE und TAM entsprachen in der Phase nach Umstellung in etwa dem der 30,6-Monatsanalyse. Im Gesamtzeitraum der Nachbeobachtung wurden aber zusätzlich gehäuft Frakturen (7,0% vs. 4,9%,  $p=0,003$ ) und gastrointestinale Ulzera (1,2% vs. 0,3%,  $p=0,001$ ) im Studienarm mit sequenzieller Gabe von EXE beobachtet. In beiden Armen brachen ein Fünftel der Patientinnen die Studie ab. Weitere Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von 91 Monaten wurden bisher erst auf einem Symposium 2009 präsentiert und nur als Abstract publiziert<sup>9:10</sup>. Nach Angaben des Herstellers waren am Ende dieses Zeitraums noch 76,9% der Patientinnen mit Umstellung auf EXE erkrankungsfrei gegenüber 73,0% der nur mit TAM behandelten Patientinnen ( $p=0,0009$ )<sup>11</sup>. Extrapoliert auf fünf bzw. acht Jahre soll sich für die erkrankungsfreie Zeit eine absolute Differenz von 3,0% bzw. 4,4% zugunsten der sequenziellen Therapie mit EXE gezeigt haben und auch die Gesamtmortalität geringer gewesen sein (15,3% vs. 17,6%,  $p=0,04$ ). Für eine abschließende Bewertung muss die vollständige Publikation der Ergebnisse abgewartet werden.

#### TEAM-Studie

Die 2001 gestartete **TEAM**-Studie war ursprünglich als randomisierter offener Vergleich einer initialen adjuvanten Therapie mit EXE gegenüber TAM bei 4.400 hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom geplant<sup>12-14</sup>. Primäres Zielkriterium war der Einfluss nach fünfjähriger Behandlung auf die erkrankungsfreie Zeit, definiert als Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven, eines kontralateralen Brustkrebses oder Tod. 2004 wurde aufgrund der Ergebnisse der **IES**-Studie das Konzept der Studie komplett geändert, indem alle mit TAM behandelten Patientinnen nach zwei bis drei Jahren auf EXE umgestellt wurden und nunmehr die Sequenztherapie TAM gefolgt von EXE mit EXE als Monotherapie verglichen wurde. Hierbei wurde die Fallzahl auf etwa 9.800 Patientinnen erhöht und (für multiples Testen adjustierte) Analysen der erkrankungsfreien Zeit nach 2,75 und 5 Jahren sowie als sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben ergänzt. Im Rahmen einer Substudie soll an etwa 750 Patientinnen die Lebensqualität erfasst werden<sup>13-17</sup>. Wie lange die Patientinnen nachbeobachtet werden sollen, ist nicht bekannt. Erste Ergebnisse der **TEAM**-Studie wurden auf Symposien bereits präsentiert<sup>13,14</sup>, aber bislang nicht vollständig publiziert. Auf Anfrage wurden vom

Hersteller Daten zur Verfügung gestellt<sup>18</sup>, die keine Hinweise dafür bieten, dass sich nach fünfjähriger Beobachtungszeit das erkrankungsfreie (85,4% vs. 85,7%) und Gesamtüberleben (90,6% vs. 90,5%) unter der Sequenztherapie mit TAM und EXE von dem der Monotherapie mit EXE unterscheiden. Gleiches scheint auch für den Vergleich von TAM gegenüber EXE als Monotherapie in der ersten Auswertung zuzutreffen. Die abschließende Bewertung der Ergebnisse wird erst nach vollständiger Publikation erfolgen können.

Im Rahmen der **TEAM**-Studie gibt es 19 Substudien zu verschiedenen Surrogatendpunkten (Knochendichte, menopausale Symptome, Fettstoffwechsel, etc.) mit teils bereits publizierten Ergebnissen, die aber für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind<sup>19-25</sup>.

#### **NSABP B-33-Studie**

Die 2001 begonnene Placebo kontrollierte **NSABP B-33**-Studie<sup>26</sup> sollte den Einfluss von Exemestan über zwei (später fünf) Jahre auf die erkrankungsfreie Zeit, definiert als Zeit bis zu einem Rezidiv oder zum Auftreten eines kontralateralen Brustkrebses oder Tod, bei 3.000 hormonrezeptorpositiven Patientinnen untersuchen, die fünf Jahre nach adjuvanter Therapie mit TAM weiter erkrankungsfrei waren. Gesamtüberleben und Lebensqualität sollten weitere Endpunkte sein. Aufgrund der 2003 veröffentlichten Ergebnisse zur **MA.17**-Studie, die einen Vorteil für Letrozol gegenüber Placebo in der erweiterten adjuvanten Behandlung zeigte, wurde die **NSABP B-33**-Studie nach Rekrutierung von 1.598 Patientinnen vorzeitig beendet.

Im Anschluss wurde allen Patientinnen eine weitere Behandlung mit EXE angeboten, was 70% mit EXE und 43% der Placebo behandelten Patientinnen mit unterschiedlich zeitlicher Verzögerung wahrnahmen. Nach einer Beobachtungszeit von 30 Monaten erfolgte eine intention-to-treat Auswertung gemäß ursprünglicher Randomisierung. Auf vier Jahre kalkuliert zeigte sich kein Unterschied in der Erkrankungsfreiheit (91% vs. 89%,  $p=0,07$ ). Aufgrund des Abbruchs der Studie ist das Ergebnis für die Bewertung von EXE in der sequenziellen Therapie nicht verwertbar.

#### **ATENA-Studie**

Die 2001 initiierte offene randomisierte **ATENA**-Studie sollte bei 1.803 postmenopausalen Patientinnen, die

nach fünf bis sieben Jahren adjuvanter Therapie mit TAM erkrankungsfrei waren, den Einfluss von EXE im Vergleich zu keiner Behandlung auf die erkrankungsfreie Zeit (keine Angabe zur Definition) prüfen. Wegen der Ergebnisse aus der **MA.17**-Studie (s.o.) wurde auch diese Studie nach Rekrutierung von 448 Patientinnen vorzeitig beendet. Daten zur erkrankungsfreien Zeit wurden nicht erhoben; Ergebnisse aus Substudien zu Parametern des Fettstoffwechsels sind für diese Bewertung nicht relevant<sup>27-30</sup>.

### **Studien ohne Volltextpublikationen zu Studienergebnissen**

#### **MA.27-Studie**

Die 2003 begonnene **MA.27**-Studie<sup>31</sup> vergleicht über fünf Jahre die ereignisfreie Zeit und das Gesamtüberleben unter ANA oder EXE in der initialen adjuvanten Therapie bei 6.840 hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Nach Angaben im NIH-Studienregister<sup>4</sup> ist die Rekrutierung abgeschlossen und mit der Endauswertung 2011 zu rechnen. Publikationen zu Zwischenauswertungen gibt es nicht.

#### **GIM-3-FATA-Studie**

Die 2007 begonnene, sechsarmige **GIM-3-FATA**-Studie bei 10.000 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom prüft ANA, EXE und LET über fünf Jahre als Monotherapie und sequenziell über drei Jahre nach zwei Jahren Vortherapie mit TAM<sup>32</sup>. Sie wird Direktvergleiche der Aromatasehemmer untereinander und Strategievergleiche (sequenziell vs. nicht-sequenziell) zulassen. Geprüft wird primär die erkrankungsfreie Zeit und sekundär das Gesamtüberleben. Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase, mit dem Abschluss wird 2016 gerechnet.

#### **LEANEX-Studie**

Gegenwärtig läuft die Rekrutierung von 540 Patientinnen in die **LEANEX**-Studie<sup>33</sup>, die 2008 begonnen wurde und in der die sequenzielle Therapie von zwei bis drei Jahren ANA oder LET und anschließend zwei bis drei Jahren EXE mit der durchgängigen Behandlung von ANA oder LET bezüglich der erkrankungsfreien Zeit untersucht werden soll. Mit dem Abschluss der Studie wird 2011 gerechnet.

## Wirkungsweise

---

Exemestan (EXE) ist ein steroidaler selektiver Aromatasehemmer (Aromatasehemmer der so genannten 3. Generation), der die Östrogen-Produktion durch irreversible

Blockierung der Umwandlung von Androgenen in Estrone und Estradiol in nicht-ovariellen Geweben hemmt.<sup>1</sup>

## Nebenwirkungen

---

Die Nebenwirkungen beruhen überwiegend auf dem durch die pharmakologische Wirkung bedingten Östrogenentzug. Sie ähneln denen unter Tamoxifen, unterscheiden sich aber in einigen Aspekten. Sehr häufig (10%) sind Kopfschmerz, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Hitzewallungen, verstärktes Schwitzen, Übelkeit, Myalgien, Knochenschmerzen und Gelenkschmerzen. Häufig (1% bis <10%) sind Osteoporose, Frakturen, periphere Ödeme, Schwindel, Appetit-

störungen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Depression, Hautausschläge und Alopezie. Selten und sehr selten treten Thrombozytopenie und Leukozytopenie auf. Durch die Senkung der endogenen Östrogenproduktion kann eine Reduktion der Knochendichte und Osteoporose hervorgerufen werden. Weitere unerwünschte Wirkungen sind der aktuellen Fachinformation zu entnehmen.<sup>1</sup>

## Wichtige Kontraindikationen und Warnhinweise

---

Prämenopausale Frauen dürfen keine Aromataseinhibitoren erhalten, da sie Ovulationen auslösen können. Der Postmenopausenstatus sollte gegebenenfalls laborchemisch bestätigt werden. Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit und be-

kannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aromataseinhibitoren. Nur unter Vorsicht sollte Exemestan bei Störungen der Leber- und Nierenfunktion angewendet werden.<sup>1</sup>

## Wechselwirkungen

---

Aromataseinhibitoren sollten nicht in Kombination mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese die Wirkung aufheben können. Aromataseinhibitoren werden in unterschiedlichem Ausmaß über

Enzyme des Cytochrom P450 Systems metabolisiert. Klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt.<sup>1</sup>

## Abkürzungen

A-INH	Aromataseinhibitor
ANA	Anastrozol
EXE	Exemestan
LET	Letrozol
PLAC	Placebo
TAM	Tamoxifen

## Akronyme

ATENA	Adjuvant post-Tamoxifen Exemestane versus Nothing Applied
GIM-3-FATA	Gruppo Italiano Mamella-3-Femara Arimidex Tamoxifen Aromasin
IES	Intergroup Exemestane Study
LEANEX	LEtrozol ANastrozol Exemestane
MA.27	keine Akronym-Übersetzung
NSABP B-33	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
TEAM	Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multicenter trial

## Literatur

- 1 Pfizer Pharma GmbH. Aromasin® (Exemestan). Fachinformation 2009;4 Seiten.
- 2 National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed. Literaturdatenbank online 2009.
- 3 Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. Literaturdatenbank online 2010.
- 4 National Institutes of Health. www.clinicaltrials.gov. Studienregister online 2009.
- 5 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.
- 6 Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(6):910-917.
- 7 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.

- 8 Jassem J. Intergroup Exemestane Study mature analysis: overall survival data. *Anticancer Drugs* 2008; 19 Suppl 1:S3-S7.
- 9 Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE et al. Disease Related Outcome with Long Term Follow-Up: An Updated Analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES). *Cancer Res* 2009; 69(24 Supplement):Abstract nr 12.
- 10 Chustecka Z. New Results for Exemestane Show Differences From Other Aromatase Inhibitors. *Medscape Medical News* 2009; 2009.
- 11 Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE et al. Disease related outcome with long term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES). *SABCS Präsentations Folien* 2009; 2009.
- 12 Cancer Research Campaign Clinical Trials Centre, National Cancer Institute, Rea D. An Open Label, Randomized Multicenter Comparative Trial Of 5 Years Adjuvant Exemestane Treatment Versus 5 Years Adjuvant Tamoxifen Treatment In Postmenopausal Women With Early Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00032136((Stand 2010 03 30)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00032136.
- 13 Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, Rae D, Vannetzel J, Paridaens R et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69(2 Supplement):15.
- 14 Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C, Jones SE, Vannetzel JM, Paridaens R et al. Five Years of Exemestane as Initial Therapy Compared to 5 Years of Tamoxifen Followed by Exemestane: The TEAM Trial, a Prospective, Randomized, Phase III Trial in Postmenopausal Women with Hormone-Sensitive Early Breast Cancer. *Cancer Res* 2009; 69(24 Suppl):Abstract Nr 11.
- 15 Pfizer. Multicenter, Randomized, Open-Label Study To Compare The Efficacy, Tolerance And Quality Of Life Of 5 Years Of Adjuvant Exemestane (Aromasin) Therapy With 2.5 To 3 Years Of Adjuvant Tamoxifen Therapy, Followed By 2 To 2.5 Years Of Exemestane For A Total Duration Of 5 Years To Treat HR+ Post-Menopausal Patients With Non-Metastatic Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00279448 ((Stand 2010 03 30)): http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00279448.
- 16 Pfizer. Randomized Phase III Study Of Exemestane (Aromasin) For 5 Years Versus Tamoxifen For 2.5- 3 Years Followed By Exemestane (Aromasin) For A Total Of 5 Years As Adjuvant Therapy For Postmenopausal, Receptor Positive, Node Negative or Node Positive Breast Cancer Patients. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00036270((Stand 2010 03 30)): http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00036270.
- 17 Voskuil DW, van Nes JG, Junggeburst JM, van Leeuwen FE, van de Velde CJ, de Haes HC. Physical activity to maintain quality of life in breast cancer survivors in the Dutch Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *Cancer Research* 2009; 69(2 Suppl):4089.
- 18 Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C, Jones SE, Vannetzel JM, Paridaens R et al. Five Years of Exemestane as Initial Therapy Compared to 5 Years of Tamoxifen Followed by Exemestane: The TEAM Trial, a Prospective, Randomized, Phase III Trial in Postmenopausal Women with Hormone-Sensitive Early Breast Cancer. *SABCS Präsentations Folien* 2009; 2009.
- 19 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.
- 20 Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, Pippen J, O'Shaughnessy J, Blum JL et al. Comparison of menopausal symptoms during the first year of adjuvant therapy with either exemestane or tamoxifen in early breast cancer: report of a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter trial substudy. *J Clin Oncol* 2007; 25(30):4765-4771.
- 21 Jones S, Stokoe C, Sborov M, Braun M, Ethirajan S, Kutteh L et al. The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(6):527-532.
- 22 Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Dornoff W, Tessen HW, Menschik T et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol* 2009; 20(7):1203-1209.
- 23 Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Menschik T, Kalder M, Kuck J et al. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *Breast* 2009; 18(3):159-164.
- 24 Markopoulos C, Polychronis A, Dafni U, Koukouras D, Zobolas V, Tzorakoleftherakis E et al. Lipid changes in breast cancer patients on exemestane treatment: final results of the TEAM Greek substudy. *Ann Oncol* 2009; 20(1):49-55.
- 25 Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncol* 2009; 48(1):76-85.
- 26 Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):1965-1971.
- 27 Hellenic Breast Surgeons Society. A Phase III Randomized Parallel-Group Multicenter Trial, Designed to Compare 5 Years of Adjuvant Exemestane Versus 5 Years of Observation in Postmenopausal Women With Operable Breast Cancer Who Have Received 5-7 Years of Adjuvant Tamoxifen. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00810706((Stand 2010 03 30)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00810706.
- 28 Markopoulos C, Chrissochou M, Michailidou A, Tzorakoleftherakis E, Xepapadakis G, Papadiamantis J et al. Effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal operable breast cancer patients following 5-7 years of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. *Anticancer Drugs* 2005; 16(8):879-883.
- 29 Markopoulos C, Chrissochou M, Antonopoulou Z, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Tzorakoleftherakis E et al. Duration of tamoxifen effect on lipidemic profile of postmenopausal breast cancer patients following deprivation of treatment. *Oncology* 2006; 70(4):301-305.
- 30 Markopoulos C, Dafni U, Misitzis J, Zobolas V, Tzorakoleftherakis E, Koukouras D et al. Extended adjuvant hormonal therapy with exemestane has no detrimental effect on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients: final results of the ATENA lipid substudy. *Breast Cancer Res* 2009; 11(3):R35.
- 31 NCIC Clinical Trials Group, North Central Cancer Treatment Group, Cancer and Leukemia Group B, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Southwest Oncology Group (SWOG), International Breast Cancer Study Group (IBCSG). A Randomized Phase III Trial Of Exemestane Versus Anastrozole In Postmenopausal Women With Receptor Positive Primary Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00066573 und NCT00438529 ((Stand 2010 03 05)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066573- http://clinicaltrials.gov/ct2/show / NCT00438529.
- 32 Gruppo Italiano Mammella (GIM). Study of Anastrozole, Letrozole, or Exemestane With or Without Tamoxifen in Treating Postmenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer That Has Been Completely Removed By Surgery. *clinicaltrials.gov* 2010;NCT00541086 ((Stand 2010 03 05)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541086.
- 33 Fudan University. A Randomized Trial, Phase IIIb, Open Label Study of Exemestane After Two to Three Years of Anastrozole/Letrozole Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00902954((Stand 2010 03 09)):http://clinicaltrials.gov/show/NCT00902954.
- 34 Deutsche Krebsgesellschaft eV (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. W Zuckschwerdt Verlag GmbH 2008; 1. Aktualisierung(ISBN 978-3-88603-934-0):308 Seiten.
- 35 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Mai 2010