Zusammenfassung

G.

Bastert

Frauenklinik, Klinikum der Universität, Heidelberg

Prof. Dr. Dr. med. G. Bastert, Klinikum der Universität Heidelberg, Frauenklinik, Voßstraße 9, D-69115 Heidelberg (BRD)

Droloxifen (3-Hydroxy-Tamoxifen) weist aus präklinischer Sicht eine Reihe von Vorteilen gegenüber Tamoxifen auf: So ist zum einen die Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor mindestens um den Faktor 10 erhöht, zum anderen konnte am Rattenuterus eine niedrigere östrogene Restwirkung und eine höhere antiöstrogene Wirkung gezeigt werden, was wiederum auf einen höheren therapeutischen Index schließen läßt. Die daraus resultierende stärkere antiproliferative Wirkung von Droloxifen auf Brustkrebszellen konnte eindrucksvoll in Experimenten zur Hemmung der Proteinbiosynthese gezeigt werden. Droloxifen induziert eine stärkere Produktion von TGF- β und blockiert die östrogenaktivierte c-myc-Expression effektiver als Tamoxifen. Inwieweit sich nun diese In-vitro- und In-vivo-Daten auf die Klinik übertragen lassen, bleibt abzuwarten.

Vor dem Hintergrund der Tatsache, daß die Arbeitsgruppe um Marc Lippman die Effektivität eines Antiöstrogens an der TGF- β -Produktion beurteilt und daß gerade auch die nicht rezeptorvermittelten Wirkungen von Bedeutung sind, erscheinen diese Ergebnisse besonders interessant. Äußerst wichtig im Hinblick auf eine spätere Langzeitbehandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom in der adjuvanten Situation dürfte der Befund einer im Gegensatz zu Tamoxifen fehlenden Kanzerogenität von Droloxifen bei Ratten sein. Entscheidend aus pharmakokinetischer Sicht ist, daß Droloxifen selbst die aktive Substanz darstellt und keiner weiteren metabolischen Aktivierung mehr bedarf, um wirksam zu sein. Droloxifen wird sehr schnell aufgenommen, die für eine Anti-tumoraktivität erforderlichen Wirkspiegel werden somit schon am ersten Therapietag erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 18,8 Stunden sehr kurz bemessen, verglichen mit der von Tamoxifen, die bei etwa 7 Tagen liegt. Im Zusammenhang mit den pharmakokinetischen Eigenschaften lassen die gezeigten Daten einer lang anhaltenden Wirkung nach Kurzzeitanwendung in vitro Droloxifen als ein Antiöstrogen erscheinen, das neue intermittierende oder mit anderen Wirkstoffen alternierende Therapieschemata ermöglicht. Eine Substanz mit einem derartig günstigen pharmakokinetischen Profil könnte

sicher auch in einem sequentiellen Therapieschema sinnvoll eingesetzt werden.

So wäre es beispielsweise möglich, mit Interferon- α die Rezeptoren zu induzieren, um dann über einen bestimmten Zeitraum Droloxifen zu verabreichen und nach einer kurzen Pause dasselbe Schema zu wiederholen. Aufgrund der schnellen Anflutung und Elimination erscheint ein solches Schema mit Droloxifen wesentlich erfolversprechender als mit Tamoxifen, das ja bekanntlich wesentlich langsamer aufgenommen wird und zudem noch recht lange akkumuliert. Die dargestellten klinischen Daten sprechen dafür, daß die Wirksamkeit von Droloxifen mit der des Tamoxifen zumindest vergleichbar ist, wenngleich der direkte klinische Vergleich der beiden Substanzen noch aussteht. In Einzelfällen waren speziell bei solitären Lungenmetastasen

überraschend positive Verläufe des Tumorverhaltens zu verzeichnen. Ebenso erin-nerten die initial hohen Anstiege des sensitiven Mammakarzi-nommarkers CA 15-3 an Verläufe, wie sie nur von der Durch-führung aggressiver Chemotherapien her bekannt sind. Hervorzuheben ist bei den klinischen Ergebnissen vor allem der schnelle Wirkungseintritt, der wiederum in der Pharmako-kinetik von Droloxifen begründet liegt. Da sich gemäß den Ergebnissen der dargestellten Dosisfin-dungsstudie für die 40- und 100-mg-Gruppe eine im Vergleich zur 20-mg-Gruppe tendenziell höhere Ansprechwahrschein-lichkeit ergab, die 100-mg-Dosisgruppe im Vergleich zur 40-mg-Dosisgruppe allerdings keine Vorteile aufweisen kann, sollte die niedrigere der beiden höheren Dosen, also die 40-mg-Dosis, als die empfohlene Dosis angesehen werden. Auch zur primären Mammakarzinomtherapie bei älteren Patientinnen wurden erste Ergebnisse vorgestellt; diese Indikationsstellung müßte allerdings in weiteren prospektiven Studien noch genauer untersucht werden. So präsentiert sich uns in Droloxifen ein rasch antiproliferativ wirksames Antiöstrogen, das sowohl in der In-vitro- und In-vivo-Forschung als auch im Rahmen von klinischen Studien unbedingt weiter erforscht werden sollte, wofür sich Kliniker wie Experimentatoren gleichermaßen einsetzen sollten.

© 1994 S. Karger GmbH,

Freiburg

1994;017:54

1994;017:54