

Nebenwirkungen und ihr prädiktiver Wert

Aromatasehemmer beim hormonsensitiven Mamma-Karzinom

Aromatasehemmer der dritten Generation haben einen hohen Stellenwert in der Therapie des hormonsensitiven Mamma-Karzinoms bei postmenopausalen Patientinnen, sowohl in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation.

Les inhibiteurs de l'aromatase de la troisième génération ont un rôle important dans le traitement du cancer du sein hormonosensible des patientes ménopausées dans la situation adjuvante et métastatique.

In mehreren grossen, randomisierten adjuvanten Phase-3-Studien, die einen Aromatasehemmer als Monotherapie oder in Sequenz mit Tamoxifen im Vergleich zu einer alleinigen Tamoxifentherapie untersucht haben, konnte eine Verbesserung des erkrankungsfreien Überlebens, des fernmetastasenfreien und in einigen, aber nicht allen Studien auch des Gesamtüberlebens gesehen werden (1, 2, 3). Die relative Risikoreduktion für ein Rezidiv beträgt unter Letrozol verglichen mit Tamoxifen circa 20 Prozent (1).

Die langdauernde endokrine Therapie zur Senkung des Rezidivrisikos kann aufgrund ihrer Nebenwirkungen allerdings zu einer Herausforderung sowohl für die Patientin als auch für den behandelnden Arzt werden.

Wirkung

Bei postmenopausalen Patientinnen stellt die Konversion der adrenalen Androgene in Oestrogen den Hauptanteil der Oestrogenproduktion dar. Diese Konversion ist durch das Enzym Aromatase reguliert. Durch die Blockierung derselben kommt es zu einer 95%igen Abnahme der endogenen Oestrogenspiegel. Exemestan, ein steroidaler AI, führt zu einer irreversiblen Inhibition der Aromatase, wogegen die nicht-steroidalen AI (Letrozol und Anastrozol) reversibel an die Aromatase binden.

Nebenwirkungen

Die Östrogen-Deprivation führt häufig zu vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen, Schwitzen), vor allem bei Frauen in der frühen Postmenopause. Des Weiteren kann es im Verlauf der Therapie zu einer Abnahme der Knochendichte mit erhöhter Frakturrate kommen. Deshalb gilt der Knochengesundheit vor Einleitung einer Therapie mit einem Aromatasehemmer ein spezielles Augenmerk: neben der Empfehlung zu körperlicher Aktivität, Nikotinabstinenz und adäquater Calcium- und Vitamin-D-Einnahme sind die Bestimmung einer Ausgangs-Knochendichte und deren Verlaufskontrolle empfehlenswert.

Bei Vorliegen einer Osteoporose oder einer Osteopenie mit erhöhtem Frakturrisiko sollte eine Bisphosphonat-Therapie durchgeführt werden.



Dr. med. Monika Hollenstein
St. Gallen

Vaginale Blutungen und dadurch bedingte invasive gynäkologische Abklärungen (zum Ausschluss eines Endometriumkarzinoms) sind unter Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen viel seltener. Auch das Risiko für Thromboembolien ist kleiner.

Gelenkschmerzen und -steifheit sind häufig beklagte Nebenwirkungen unter Aromatasehemmer und führen in bis zu 10–20% der Patientinnen zum Therapie-Abbruch. Meistens treten diese Beschwerden in den ersten sechs Monaten der Therapie auf, können aber im Verlauf bessern. Gelegentlich wird der Wechsel auf einen anderen Aromatasehemmer besser vertragen. Ansonsten kann auf Tamoxifen gewechselt werden.

Durch den erniedrigten Östrogenspiegel kann es zu verminderter Libido, Scheidentrockenheit, Dyspareunie, Urininkontinenz und gehäuften Harnwegsinfekten kommen. Ein Teil dieser Beschwerden kann durch vaginale Gleitmittel verbessert werden.

Zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter Aromatasehemmer-Therapie ist die Datenlage nicht einheitlich. In Einzelstudien, z.B. BIG 1–98, gab es mehr Grad 3–5 kardiovaskuläre Ereignisse unter Aromatasehemmer-Therapie; bei den kardiovaskulären Nebenwirkungen jeglicher Ausprägung (Grad 1–5) zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied. In der ATAC-Studie konnte kein signifikanter Unterschied im kardiovaskulären Risiko bei der fünfjährigen Monotherapie mit Anastrozol verglichen zu Tamoxifen gesehen werden. Möglicherweise hat Tamoxifen auch einen kardioprotektiven Effekt (4).



Weitere, unspezifische und seltene Nebenwirkungen unter Aromatasehemmern sind: Nausea, Diarrhoe, Hautausschlag, Ausdünnung der Haare und Kopfschmerzen.

Aromatasehemmer und Tamoxifen haben teils überlappende, teils spezifische Nebenwirkungen. Insgesamt ist die Anzahl der vorzeitigen Therapie-Abbrüche in etwa gleich (1).

Prädiktiver Wert der Nebenwirkungen?

Falls der Wirkmechanismus der endokrinen Therapie, der die Nebenwirkungen verursacht, den gewünschten Effekt der Therapie am Behandlungszielort reflektiert, könnte die Toxizität ein Marker für die Wirksamkeit der Therapie sein. Somit ist unter endokriner Therapie beim Mammakarzinom möglicherweise das Auftreten von Symptomen, die auf die Östrogendepletion oder -blockade zurückzuführen sind, ein Prädiktor für die Behandlungseffektivität.

In einer retrospektiven Analyse der ATAC-Studie wurde die Relation zwischen dem Auftreten von vasomotorischen Symptomen oder Gelenksbeschwerden und der Mammakarzinom-Rezidiv-Rate untersucht (5). Frauen mit hormonsensitivem Mammakarzinom, die nach drei Monaten endokriner Therapie über diese Nebenwirkungen berichteten, wurden mit Patientinnen ohne diese Nebenwirkungen nach drei Monaten Therapie verglichen. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit neu aufgetretenen vasomotorischen und Gelenksbeschwerden in beiden Therapiearmen in der Folge weniger Rezidive hatten. Das Ergebnis war hauptsächlich von den Gelenksbeschwerden bestimmt, die vasomotorischen Beschwerden allein hatten keinen signifikanten Effekt auf die Prognose. Das Neu-Auftreten von Gelenksbeschwerden nach drei Monaten adjuvanter endokriner Therapie könnte ein nützlicher klinischer Marker sein, welcher möglicherweise ein besseres Ansprechen auf die endokrine Therapie anzeigt.

In einer retrospektiven Analyse der BIG 1-98 Studie (6) wurden Patientinnen im Tamoxifen- und im Letrozol-Monotherapie-Arm nach drei Monaten Behandlung bezüglich des Auftretens von vasomotorischen Symptomen (Hitzevallungen, Nachtschweiss) und von Arthralgien/Myalgien untersucht. In dieser Analyse zeigte sich, dass das frühe Auftreten von Arthralgien/Myalgien mit einem besseren erkrankungs- und brustkrebsfreiem Überleben mit Tamoxifen als auch Letrozol assoziiert war. Für vasomotorische Nebenwirkungen konnte dies in dieser Analyse nicht gezeigt werden.

Eine retrospektive Analyse der deutschen Kohorte der TEAM Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei Patientinnen unter Therapie mit Exemestan, die über menopausale Beschwerden oder Arthralgien/Myalgien klagten (7). Ebenso im Tamoxifen-Arm fand sich bei Auftreten der erwähnten Symptome ein besseres Gesamtüberleben, aber kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der NCIC CTG MA.27 Studie keine Assoziation des Auftretens von vasomotorischen oder Gelenksbeschwerden nach drei oder zwölf Monaten Therapie mit Anastrozol oder Exemestan mit einem besseren rezidivfreien Überleben (8).

Limitationen aller Studien sind die retrospektive Untersuchung und die Schwierigkeit, verlässlich Nebenwirkungen zu erheben (z.B. wurde aktiv nach den Nebenwirkungen gefragt oder nur bei Bedarf dokumentiert). Daher sind die erwähnten Resultate bei widersprüchlicher Datenlage und schwieriger Methodik noch nicht im klinischen Alltag anwendbar.

Zusammenfassung

Die endokrine Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern ist ein wichtiger Pfeiler der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit hormonsensitivem Mammakarzinom. Vor allem das frühe Auftreten von Gelenksbeschwerden unter einer adjuvanten endokrinen Therapie könnte mit einem besseren krankheitsfreien Überleben und mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert sein. Dies könnte bei Bestätigung bei Patientinnen, die aufgrund dieser Nebenwirkungen einen Therapie-Abbruch in Erwägung ziehen, helfen, die Therapie-Adhärenz zu verbessern.

Dr. med. Monika Hollenstein

Prof. Dr. med. Jens Huober

Kantonsspital Brustzentrum St. Gallen

Rorschacherstrasse 95

9007 St.Gallen

Monika.Hollenstein@kssg.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Aromatasehemmer als Monotherapie oder in Sequenz mit Tamoxifen zeigen gegenüber der alleinigen Tamoxifenbehandlung eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, des fernmetastasenfreien Überlebens und in einigen Studien des Gesamtüberlebens
- ◆ Die Nebenwirkungen der Aromatasehemmer sind vasomotorische Beschwerden, erhöhte Frakturrate infolge Abnahme der Knochendichte, Gelenkschmerzen und -steifheit, verminderte Libido und gehäufte Harnwegsinfektionen
- ◆ Vaginale Blutungen, invasive gynäkologische Abklärungen (zum Ausschluss eines Endometriumkarzinoms) und Thromboembolien sind unter Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen viel seltener
- ◆ Das Auftreten von Symptomen, die auf eine Östrogendepletion zurückzuführen sind, ist möglicherweise ein Prädiktor für die Behandlungseffektivität

Messages à retenir

- ◆ Les inhibiteurs de l'aromatase en monothérapie ou en séquence avec le tamoxifène montrent par rapport au traitement au tamoxifène seul une amélioration de la survie sans maladie, de la survie sans métastases à distance et de la survie globale (pas dans toutes les études)
- ◆ Les effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase sont les symptômes vasomoteurs, une augmentation du taux de fractures dues à la perte de densité osseuse, la douleur et la raideur articulaire, la diminution de la libido et de fréquentes infections des voies urinaires
- ◆ Les saignements vaginaux, les investigations gynécologiques invasives (pour exclure un cancer de l'endomètre), et les embolies thrombogènes sont beaucoup plus rares sous les inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène
- ◆ La survenue de symptômes qui sont attribuables à l'épuisement d'estrogènes est probablement un facteur prédictif de l'efficacité du traitement

Literatur:

1. BIG 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353: 2747–2757.
2. ATAC Trialists' Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
3. R. C. Coombes, E. Hall, L. J. Gibson et al., for the Intergroup Exemestane Study: 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; 350:1081–1092.
4. ATAC Trialists' Group: 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 Oncology* 2006; 7:633–643.
5. J. Cuzick, I. Sestak, D. Cella, L. Fallowfield: Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2008; 9:1143–48.
6. J. Huober, B. F. Cole, J. Wu et al. for the BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups: Symptoms of endocrine treatment and outcome – A retrospective analysis of the monotherapy arms of the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 522).
7. D. G. Kieback, P. Hadji, T. Menschik et al.: Increased progression-free and overall survival in patients with breast cancer with menopausal symptoms or arthralgia/myalgia during adjuvant treatment with exemestane or tamoxifen: Results of the German TEAM trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 523).
8. V. Stearns, J. W. Chapman, C. X. Ma et al.: Relationship of treatment-emergent symptoms and recurrence-free survival in the NCIC CTG MA.27 adjuvant aromatase inhibitor trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 525).