

## Aromatasehemmer der 3. Generation Anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>), Exemestan (Aromasin<sup>®</sup>), Letrozol (Femara<sup>®</sup>)

Bei der adjuvanten endokrinen Therapie postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit Aromatasehemmern (AI) der 3. Generation ist das krankheitsfreie Überleben gegenüber einer Therapie mit Tamoxifen allein verlängert. Der Einsatz der AI erfolgt initial als Alternative zu Tamoxifen oder sequentiell nach zwei bis drei Jahren Behandlung mit Tamoxifen oder als erweiterte adjuvante Therapie nach fünf Jahren Gabe von Tamoxifen. Eine Kombinationstherapie von Tamoxifen mit Aromatasehemmern sollte nicht erfolgen.

### Indikation

- Adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen (Anastrozol, Letrozol),
- sequentielle adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen (Exemestan, Anastrozol),
- erweiterte adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre (Letrozol),
- palliative Therapie beim fortgeschrittenen hormonabhängigen Mammakarzinom in der Postmenopause (Anastrozol, Exemestan, Letrozol).

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Aromatasehemmer (AI) der 3. Generation verlängern im Vergleich zu Tamoxifen bei der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms das erkrankungs- und rezidivfreie Intervall; eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (1–4).
- Bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen oder Unverträglichkeit sollten bei Patientinnen in der Postmenopause zur adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms AI (Anastrozol, Letrozol) eingesetzt werden (1;5). Der Einsatz von AI sollte nur bei nachgewiesener Hormonrezeptorexpression (ER und/oder PR) in Tumorgewebe bzw. Metastasen erfolgen.
- Eine sequentielle Gabe von AI im Anschluss an eine zwei- bis dreijährige Therapie mit Tamoxifen hat einen günstigen Effekt auf das krankheitsfreie Überleben und kann eine geringe Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirken (5–8).
- Bei der präoperativen neoadjuvanten endokrinen Therapie eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen führt Letrozol gegenüber Tamoxifen zu einer stärkeren Tumorreduktion (9); eine generelle Gabe ist jedoch aufgrund der noch nicht ausreichenden Datenlage nicht gerechtfertigt.
- Eine erweiterte adjuvante Behandlung mit Letrozol nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre führt zu einer Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben wurde bisher nur bei nodalpositiven Tumoren beschrieben (10). Letrozol sollte in dieser Indikation nur bei Tumoren mit hohem Rezidivrisiko und nach sorgfältiger Aufklärung über Nutzen und Risiken verordnet werden.
- Die Langzeittoxizität und Lebensqualität unter Behandlung mit AI der 3. Generation sind nicht eindeutig geklärt und abschließend untersucht.
- Bei der Abwägung der Therapieauswahl sind das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil von AI (erhöhtes kardiovaskuläres und Frakturrisiko, Osteoporose, Beeinflussung des Lipidstoffwechsels) gegenüber Tamoxifen (erhöhtes Risiko für Vaginalblutungen und thromboembolische Ereignisse) und das Nebenwirkungsspektrum innerhalb der AI zu berücksichtigen (11–14).

### Wirkungsweise

Das Ziel der Behandlung mit AI ist es, die lokalen Östrogenkonzentrationen maximal abzusenken und so deren ungünstige proliferative Wirkung auf die Tumorzellen zu vermeiden. Die Aromatase katalysiert die Bildung von Östrogenen aus androgenen Vorstufen in nicht ovariellem Gewebe. Zu ihrer Hemmung kommen die nichtsteroidale AI Anastrozol und Letrozol oder der steroidale AI Exemestan zum Einsatz. Alle drei Wirkstoffe werden oral angewendet. *Anastrozol* hat eine Halbwertszeit von 40–50 Stunden, die Elimination erfolgt zu 85 % über die Leber und zu 10 % über die Nieren. Der Metabolismus von

*Letrozol* erfolgt durch CYP2A6 und CYP3A4 zu einem pharmakologisch inaktiven Carbinolmetaboliten. Klinisch relevante Interaktionen im Bereich dieser Enzymsysteme sind bisher nicht bekannt. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu 80 % über die Nieren. Die absolute Bioverfügbarkeit von *Exemestan* ist nicht bekannt, dürfte aber aufgrund des Steroidcharakters durch einen intensiven First-pass-Effekt limitiert sein. Der Abbau erfolgt über CYP3A4, die inaktiven Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Fäzes und Urin ausgeschieden.

## Wirksamkeit

**Anastrozol** zur adjuvanten und sequentiellen Behandlung des nichtfortgeschrittenen Mammakarzinoms:

In einer Studie mit 9366 postmenopausalen Patientinnen mit operiertem Mammakarzinom, die über fünf Jahre mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden, war Anastrozol in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) (575 Rezidive unter Anastrozol vs. 651 unter Tamoxifen, Hazard ratio (HR) 0,87, 95 % CI 0,78–0,97,  $p = 0,01$ ) und hinsichtlich der Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung (402 Rezidive unter Anastrozol vs. 498 unter Tamoxifen, HR 0,79, 95 % CI 0,74–0,99,  $p = 0,0005$ ) statistisch signifikant überlegen. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR 0,97, 95 % CI 0,85–1,12,  $p = 0,07$ ) (3). Ein Wechsel der adjuvanten Therapie nach zwei Jahren Tamoxifen auf weitere drei Jahre Anastrozol führte im Vergleich zur Weiterführung mit Tamoxifen zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (HR 0,60, 95 % CI 0,44–0,81,  $p = 0,0009$ ) (7).

**Letrozol** zur adjuvanten Behandlung des nichtfortgeschrittenen Mammakarzinoms:

Bei 5170 postmenopausalen Patientinnen, die fünf Jahre lang Tamoxifen erhalten hatten, führte die Fortsetzung der adjuvanten Therapie mit Letrozol über weitere fünf Jahre im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung des DFS (HR für Lokalrezidiv oder kontralaterales

Mammakarzinom 0,58, 95 % CI 0,45–0,76;  $p < 0,001$ ; HR für Fernmetastasen 0,60, 95 % CI 0,43–0,84;  $p = 0,002$ ), bei Patientinnen mit nodalpositivem Mammakarzinom auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,61, 95 % CI 0,38–0,98;  $p = 0,04$ ) (10). In einer Studie mit 8010 postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom wurden 4003 mit Letrozol und 4007 mit Tamoxifen therapiert. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 25,8 Monaten verbesserte Letrozol signifikant das DFS gegenüber Tamoxifen (351 Rezidive unter Letrozol vs. 428 unter Tamoxifen (HR 0,81, 95 % CI 0,70–0,93,  $p = 0,003$ ) (15).

**Exemestan** zur sequentiellen Behandlung des nichtfortgeschrittenen Mammakarzinoms:

4724 postmenopausale Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (positiver oder unbekannter Östrogenrezeptorstatus), die unter einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen über zwei bis drei Jahre ohne Krankheitszeichen waren, erhielten randomisiert zwei bis drei Jahre entweder Exemestan oder Tamoxifen. Hinsichtlich des primären Endpunktes DFS (183 Rezidive in der Exemestangruppe (91,5 %) vs. 266 (86,8 %) in der Tamoxifengruppe, HR 0,68, 95 % CI 0,56–0,82,  $p < 0,001$ ) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Exemestan gegenüber Tamoxifen. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant (2).

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (12–14)

### □ Nebenwirkungen:

- Sehr häufig: Hitzewallungen,
- häufig: Gelenkschmerzen/-steifheit, Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Osteoporose, Knochenfrakturen, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Depression, Alopezie, trockene Scheide.

### □ Kontraindikationen:

- Prämenopause,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- schwere Nierenfunktionseinschränkung, Leberfunktionsstörung.

### □ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen:

- Keine Applikation von AI in Kombination mit östrogenhaltigen Arzneimitteln (Wirkungsaufhebung).

## Kosten

Die Kosten für eine Behandlung mit einem Aromatasehemmer sind bis zu 25-fach höher als mit Tamoxifen.

Tamoxifen			
Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten 28 Tage [€]
Tamoxifen	Nolvadex®	1 x 20 mg/Tag	ab 8,66
Tamoxifen	Generika	1 x 20 mg/Tag	ab 6,01
Aromatasehemmer			
Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Kosten 28 Tage [€]
Anastrozol	Arimidex®	1 x 1 mg/Tag	ab 156,06
Exemestan	Aromasin®	1 x 25 mg/Tag	160,43
Letrozol	Femara®	1 x 2,5 mg/Tag	ab 156,23

Stand Lauer-Taxe: 01.11.2007; Packungsgrößen: N3

## Literatur

1. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al.: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol 2005; 23: 619-629.
2. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ 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: 1081-1092.
3. Howell A, Cuzick J, Baum M et al.: 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.
4. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 351: 1451-1467.
5. Deutsche Krebsgesellschaft und beteiligte medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften: Interdisziplinäre Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/032-045.htm>. Zuletzt geprüft: 25. Oktober 2007.
6. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF 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: 559-570.
7. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al.: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366: 455-462.
8. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J et al.: Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. J Clin Oncol 2007; 25: 2664-2670.
9. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al.: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12: 1527-1532.
10. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1262-1271.
11. AstraZeneca: Fachinformation "Nolvadex® 20 mg/30 mg Filmtabletten". Stand: März 2007.
12. AstraZeneca: Fachinformation "Arimidex® 1 mg Filmtabletten". Stand: August 2007.
13. Novartis Pharma: Fachinformation "Femara® 2,5 mg". Stand: März 2006.
14. Pfizer: Fachinformation "Aromasin®". Stand: August 2005.
15. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al.: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 2747-2757.