DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 38, S. 14; Ausgabe 02 / 2004

Fortsetzung der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mit Letrozol nach 5 Jahren Tamoxifen

Die postoperative adjuvante Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre bei postmenopausalen Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem Mammakarzinom gilt heute im frühen Stadium dieser Tumorerkankung weltweit als Standard (vgl. 1). Dadurch konnte das Risiko, am Mammakarzinom zu sterben, um etwa 25% gesenkt und eine absolute Verbesserung im Überleben nach 10 Jahren um 10% bei nodal-positiven bzw. 5% bei nodal-negativen Patientinnen erreicht werden (3). Vor etwa 7 Jahren begannen Studien zur adjuvanten Hormontherapie mit Aromatasehemmern der dritten Generation (z.B. Exemestan, Anastrozol, Letrozol) mit dem Ziel, die Therapieergebnisse der adjuvanten Therapie weiter zu verbessern und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) des Tamoxifens (z.B. Endometriumkarzinom, Thromboembolien, Hitzewallung; vgl. 2) zu vermeiden. Vorläufige Ergebnisse der ATAC-Studie sprechen nach einer medianen Beobachtungsdauer von nur 33 Monaten für eine geringe, aber statistisch signifikante Reduktion der Rezidivrate unter Anastrozol (Arimidex®) im Vergleich zu Tamoxifen (4). Da in dieser Studie bisher keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet wurden und Langzeitergebnisse hinsichtlich Verträglichkeit und Wirksamkeit von Anastrozol nicht vorliegen, empfehlen derzeit die American Society of Oncology (5) und die St. Gallen-Konferenz (6) eine adjuvante Therapie mit Anastrozol nur bei postmenopausalen Frauen mit Kontraindikationen für oder Unverträglichkeit von Tamoxifen. Im N. Engl. J. Med. sind jetzt die Ergebnisse einer weiteren großen Studie zum Stellenwert der Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Frauen erschienen (7). Diese von Novartis Pharmaceuticals unterstützte doppeltblinde, plazebokontrollierte Phase-III-Studie ging der Frage nach, ob die Unterdrückung der Östrogenproduktion durch Gabe von Letrozol (Femara®) nach ca. 5 Jahren adjuvanter Therapie mit Tamoxifen das erkrankungsfreie Überleben (primärer Endpunkt) verlängern kann. Sekundäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben, die ”Lebensqualität” und die langfristige Sicherheit der antihormonellen Therapie. Insgesamt 5157 postmenopausale Frauen (medianes Alter: 62 Jahre) mit vorausgegangener Gabe von Tamoxifen über 4,5-6 Jahre und Östrogen- und/oder Progesteron-positivem Mammakarzinom wurden eingeschlossen, mit täglich 2,5 mg Letrozol oder Plazebo (jeweils per os) behandelt und entsprechend dem ”Intention-to-treat”-Prinzip ausgewertet. Geplant war eine Gabe von Letrozol oder Plazebo für 5 Jahre. Die erste geplante Zwischenanalyse dieser Studie ergab nach einer medianen Beobachtungszeit von nur 2,4 Jahren insgesamt 207 Rezidive (lokal bzw. Fernmetastasen) oder neu aufgetretene Mammakarzinome in der kontralateralen Brust, wobei 75 dieser Ereignisse in der Letrozol- und 132 in der Plazebo-Gruppe aufgetreten waren. Daraus resultierte ein signifikanter Unterschied im geschätzten erkrankungsfreien Überleben nach 4 Jahren (93% vs. 87%; $p \leq 0{,}001$) zugunsten von Letrozol. Das Gesamtüberleben unterschied sich bisher nicht signifikant. Diese Ergebnisse veranlaßten das ”Data and Safety Monitoring Committee”, die Studie vorzeitig zu beenden und die Patientinnen über die Ergebnisse zu

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

informieren. Wesentliche UAW, die sich hinsichtlich ihrer Häufigkeit zwischen beiden Gruppen signifikant unterschieden oder einen Trend zur Signifikanz zeigten, sind in Tab. 1 dargestellt. Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer werden in dieser Auswertung vermutlich sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch Langzeitwirkungen der Aromatasehemmer auf den Knochenstoffwechsel (z.B. Osteoporose, Frakturen) eher unterschätzt. Die auch nach Anastrozol beobachteten UAW am Muskel- und Skelettsystem traten unter Letrozol signifikant häufiger als unter Plazebo auf, führten jedoch nur selten zum Abbruch der adjuvanten Therapie. Auswertungen der "Lebensqualität" wurden in dieser Arbeit noch nicht mitgeteilt.

Zu dieser Studie wurden zwei lesenswerte Editorials veröffentlicht, in denen die Konsequenzen der vorzeitigen Beendigung dieser Studie und die Frage, ob alle postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom jetzt nach Tamoxifen Letrozol erhalten sollten, ausführlich diskutiert werden (8, 9). Der vorzeitige Studienabbruch hat mit Sicherheit die klinische Aussagekraft der Ergebnisse vermindert, da vermutlich wichtige Fragen, wie z.B. zur optimalen Dauer der Gabe von Letrozol, zu langfristigen Folgen der Suppression der Östrogenproduktion bei postmenopausalen Frauen und zur Beeinflussung des Gesamtüberlebens durch diese Studie nie beantwortet werden können.

Fazit: Die tägliche Gabe von 2,5 mg Letrozol (Tagestherapiekosten ca. 7,70 EUR) nach einer adjuvanten Standardtherapie mit Tamoxifen über etwa 5 Jahre führt im Vergleich zu Plazebo bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom nach einer Beobachtungszeit von nur 2,4 Jahren zu einer signifikanten Verlängerung des erkrankungsfreien, nicht jedoch des Gesamtüberlebens. Hitzewallungen, Arthritiden, Arthralgien und Myalgien traten unter Letrozol signifikant häufiger, vaginale Blutungen signifikant seltener als unter Plazebo auf. Auf Grund des vorzeitigen Studienabbruchs wird die wichtige Frage hinsichtlich der langfristigen UAW der Therapie mit Letrozol durch diese Studie nicht beantwortet. Auch die optimale Dauer der Therapie ist nicht bekannt. Eine generelle Gabe von Aromatasehemmern als primäre adjuvante Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom kann deshalb derzeit nicht empfohlen werden. Patientinnen, die nach adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen eine Therapie mit Letrozol wünschen, sollten über mögliche Vorteile dieses "Off-Label-Use", die wahrscheinlich erst langfristig auftretenden UAW und die derzeit offenen Fragen gründlich informiert werden.

Literatur

1. AMB 1992, **26**, 62.
2. AMB 1996, **30**, 60.
3. Smith, I.E., und Dowsett, M.: N. Engl. J. Med. 2003, **348**, 2431.
4. Baum, M., et al. (ATAC = **A**rimidex, **T**amoxifen **A**lone or in **C**ombination Trialists' Group): Lancet 2002, **359**, 2131.
5. Winer, E.P., et al.: J. Clin. Oncol. 2003, **21**, 2597.
6. Goldhirsch, A., et al.: J. Clin. Oncol. 2003, **21**, 3357.
7. Goss, P.E., et al.: N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 1793.
8. Bryant, J., und Wolmark, N.: N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 1855.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

9. Burstein, H.J.: N. Engl. J. Med. 2003, **349**, 1857.

Tabelle 1
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Letrozol bzw. Plazebo (nach 7)

UAW*	Letrozol (n = 2154) Zahl (Prozent)	Plazebo (n = 2145) Zahl (Prozent)	p-Wert
Hitzewallung	1016 (47,2)	869 (40,5)	< 0,001
Vaginale Blutung	92 (4,3)	128 (6,0)	0,01
Arthritis	120 (5,6)	75 (3,5)	< 0,001
Osteoporose	124 (5,8)	97 (4,5)	0,07
Arthralgie	459 (21,3)	355 (16,6)	< 0,001
Myalgie	254 (11,8)	204 (9,5)	0,02

* = alle Schweregrade entsprechend "Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute" zusammengefaßt

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.