

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Aktuelles: Medikamentöse Prävention von Brustkrebs: neue
Leitlinie**

Hasenöhrl N

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2013; 7 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 36-37

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Aktuelles: Medikamentöse Prävention von Brustkrebs: neue Leitlinie

N. Hasenöhrl

Bereits im Jahr 1999 erstellte die American Society of Clinical Oncology (ASCO) eine Leitlinie zur medikamentösen Prävention von Brustkrebs (BC) [1]. Diese Leitlinie erfuhr bereits mehrere Updates – zuletzt im Jahr 2013 [2]. Sie richtet sich sowohl an Onkologen als auch an Gynäkologen, weiters auch an Allgemeinmediziner, und ist relevant für Frauen, die keinen Brustkrebs in der Eigenanamnese, jedoch ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen. Letzteres lässt sich mittels verschiedener validierter Tools nachweisen, z. B. mit jenem des amerikanischen National Cancer Institute [3].

Die Leitlinie beschränkt sich ausschliesslich auf pharmakologische Interventionen; chirurgische und Lebensstilinterventionen zur Reduktion des BC-Risikos werden nicht berücksichtigt.

■ Welche Fragen werden beantwortet?

Die vorliegende Leitlinie versucht, 3 Fragen zu beantworten:

1. Welche pharmakologischen Interventionen, die in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) der Phase III getestet wurden, reduzieren das Risiko, BC (invasiv oder nichtinvasiv) zu entwickeln?
2. Wie ist die Wirksamkeit von Präventionsmedikamenten gegen BC im Vergleich?
3. Wie sollte eine wirksame und verantwortungsvolle Kommunikation der Tatsachen zur BC-Risikoreduktion an Ärzten aussehen?

Die beiden Substanzgruppen, deren Daten im Review analysiert werden, sind einerseits selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs) wie Tamoxifen, Raloxifen, Lasofoxifen oder Arzoxifen, andererseits Aromatasehemmer wie Exemestan oder Anastrozol.

Ein Überblick über die wichtigsten Empfehlungen der neuen Leitlinie findet sich in Tabelle 1.

■ Zulassungssituation

Zunächst sollte festgehalten werden, dass derzeit in der Schweiz, ebenso wie in der EU, keine Zulassung eines Medikaments für die Prävention von Brustkrebs besteht. Im Gegensatz dazu hat die FDA in den USA die beiden SERMs Tamoxifen und Raloxifen für die BC-Risikoreduktion zugelassen. Konkret ist Tamoxifen von der FDA für die Reduktion des Risikos für invasiven BC bei prä- und postmenopausalen Frauen mit duktalem *Carcinoma in situ* (DCIS) und/oder Frauen mit hohem BC-Risiko zugelassen. Die FDA-Zulassung für Raloxifen lautet Risikoreduktion bei postmenopausalen Frauen mit hohem BC-Risiko. Die beiden Aromatasehemmer Exemestan und Anastrozol sind derzeit auch in den USA nicht für die medikamentöse Prävention von Brustkrebs zugelassen. Für die beiden SERMs Arzoxifen und Lasofoxifen besteht zur Zeit weder

in den USA noch in der Schweiz eine Zulassung. Lasofoxifen ist allerdings in der EU zugelassen, jedoch nicht für die BC-Prävention.

■ Was ist neu?

Eine zentrale Neuerung besteht in der Änderung einer wichtigen Formulierung in den Leitlinien. Hiess es noch 2009 für die SERMs Tamoxifen und Raloxifen, dass sie „zur Reduktion des Risikos für invasiven, ER-positiven BC angeboten werden können“ („*may be offered*“), so wurde diese Formulierung nun in „sollte diskutiert werden“ („*should be discussed*“) geändert und damit verstärkt. Zudem wurde die Definition des BC-Risikos verbreitert auf „invasiven, insbesondere ER-positiven BC“.

Nicht neu ist die Empfehlung für Raloxifen, das Medikament bei Frauen mit Osteoporose, für die eine BC-Risikoreduktion

Tabelle 1: Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick.

- Tamoxifen in einer Dosis von 20 mg täglich *per os* über 5 Jahre sollte als Option zur Reduktion des Risikos für invasiven BC, insbesondere Östrogenrezeptor- (ER-) positiven BC, diskutiert werden. Diese Empfehlung betrifft post- sowie prämenopausale Frauen ab dem 35. Lebensjahr, die entweder ein erhöhtes BC-Risiko* aufweisen oder bereits ein lobuläres *Carcinoma in situ* (LCIS) haben.
Tamoxifen wird in folgenden Situationen nicht empfohlen: bei anamnestischem Vorliegen einer tiefen Venenthrombose, einer Pulmonalembolie, eines Schlaganfalls oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA); bei längerer Immobilisierung; in der Schwangerschaft, bei möglichem Eintreten einer solchen oder in der Stillzeit. Tamoxifen sollte nicht gleichzeitig mit einer Hormontherapie verabreicht werden.
- Raloxifen in einer Dosis von 60 mg täglich *per os* über 5 Jahre sollte als Option zur Reduktion des Risikos für invasiven BC, insbesondere ER-positiven BC, diskutiert werden. Diese Empfehlung betrifft postmenopausale Frauen ab dem 35. Lebensjahr mit erhöhtem BC-Risiko oder mit LCIS. Raloxifen soll nicht für die Reduktion des BC-Risikos bei prämenopausalen Frauen verwendet werden.
Raloxifen wird in folgenden Situationen nicht empfohlen: bei anamnestischem Vorliegen einer tiefen Venenthrombose, einer Pulmonalembolie, eines Schlaganfalls oder einer transitorisch-ischämischen Attacke (TIA) sowie bei längerer Immobilisierung.
- Exemestan in einer Dosis von 25 mg täglich *per os* über 5 Jahre sollte als Alternative zu Tamoxifen oder Raloxifen für die Reduktion des Risikos für invasiven BC, insbesondere ER-positiven BC, diskutiert werden. Diese Empfehlung betrifft postmenopausale Frauen ab dem 35. Lebensjahr mit erhöhtem BC-Risiko, mit LCIS oder mit atypischer Hyperplasie. Exemestan soll nicht für die Reduktion des BC-Risikos bei prämenopausalen Frauen verwendet werden.
- Für Tamoxifen und Raloxifen besteht das günstigste Nutzen-Risiko-Profil bei jenen Frauen, die das grösste Risiko für die Entwicklung von BC haben.
- In Diskussionen mit Patientinnen und Gesundheitsdienstleistern sollten der Nutzen und das Risiko des jeweils infrage stehenden Medikaments gegeneinander abgewogen werden.

*Als erhöhtes BC-Risiko wird ein absolutes BC-Risiko $\geq 1,66\%$ definiert, das mit dem Risikobestimmungsinstrument des „National Cancer Institute“ [3] oder einem äquivalenten Instrument bestimmt wurde.

einen sekundären Nutzen bedeutet, auch länger als 5 Jahre zu verabreichen.

Exemestan, das in der Leitlinie 2009 in Bezug auf die BC-Prävention noch als „nicht ausserhalb von klinischen Studien empfohlen“ bezeichnet wurde, wird nun ebenfalls zur BC-Risikoreduktion empfohlen.

Eine weitere Neuerung besteht darin, dass die Empfehlung einer gynäkologischen Untersuchung vor Beginn einer Tamoxifen-therapie und danach einmal jährlich in der neuen Leitlinie nicht mehr enthalten ist. Das bedeutet jedoch nicht, dass regelmäßige gynäkologische Empfehlungen *per se* nicht gemacht werden sollen; dies soll natürlich sehr wohl geschehen – lediglich der unmittelbare Konnex mit der Einnahme von Tamoxifen wurde aufgehoben. Die Forderung nach rascher Abklärung abnormer vaginaler Blutungen ist weiterhin in der Leitlinie enthalten.

Ein oberes Alterslimit wurde in die Empfehlungen nicht aufgenommen. Vielmehr sollte die Entscheidung über eine pharmakologische BC-Prävention im höheren Lebensalter individuell und auf Basis der Gesamtsituation der Patientin getroffen werden.

■ SERMs

Seit 2009 sind einige neue Daten zu SERMs in der BC-Prävention publiziert worden. Für einen Zeitraum von 4,6 Jahren erscheinen Tamoxifen und Raloxifen nach den vorliegenden Daten gleichwertig in der Risikoreduktion sowohl für invasiven BC allgemein als auch für ER-positiven invasiven BC bei postmenopausalen Frauen zu sein. In einer längeren Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren fanden sich in einer Studie leichte Vorteile für Tamoxifen gegenüber Raloxifen. Die Autoren der Leitlinie betonen jedoch, dass beide Substanzen wirksame Mittel zur Reduktion des BC-Risikos sind und dass ihre Nutzen-Risiko-Profile im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden müssen.

Eine *Post-hoc*-Analyse der Daten von Frauen, die Raloxifen wegen einer Osteoporose länger als 5 Jahre eingenommen hatten, zeigte nach fast 8 Jahren Beobachtungszeit eine Reduktion des BC-Risikos um 58 % im Vergleich mit Placebo [4].

Keine der SERM-Studien zeigte einen Mortalitätsbenefit, es ist jedoch zu beachten, dass diese Studien auch nicht für diesen Endpunkt gepowert waren.

Schwere unerwünschte Wirkungen („serious adverse events“ [SAE]) von Tamoxifen umfassen Endometriumkarzinom, Schlaganfall, TIA, venöse Thromboembolie und Katarakt. Demgegenüber ist das SAE-Profil von Raloxifen günstiger.

Unter Raloxifen zeigt sich gegenüber Tamoxifen ein signifikant niedrigeres Risiko für venöse Thromboembolien, für Endometriumkarzinome, benigne Uterushyperplasie sowie für Katarakt.

■ Aromataseinhibitoren

Da für Anastrozol unzureichende Daten zur BC-Prävention vorliegen, wurde in den Leitlinien lediglich eine Empfehlung für Exemestan abgegeben.

Die Daten zeigen, dass Exemestan das Risiko für invasiven (ER-positiven) BC um bis zu 73 % reduziert. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass eine Umstellung von einem SERM auf Exemestan mit einer grösseren Risikoreduktion verbunden wäre oder dass die Zugabe von Exemestan nach Ablauf einer 5 Jahre dauernden Einnahme von Tamoxifen oder Raloxifen mit einem zusätzlichen Nutzen verbunden wäre.

Ein Mortalitätsbenefit war auch für Exemestan nicht zu erheben.

Unter Exemestan treten folgende AE auf: endokrine AE wie Hitzewallungen, Müdigkeit, Schweissausbrüche oder Schlafstörungen, weiters Diarrhoe, Nausea, Gelenks- oder Muskelschmerzen.

■ Verantwortungsvolle Kommunikation

Seit dem Jahr 2000 ist es insgesamt in den USA zu keiner nennenswerten Zunahme der Zahl von Patientinnen gekommen, die eine medikamentöse BC-Prävention mit Tamoxifen oder Raloxifen in Anspruch nahmen. Der Grund dafür scheint nach den vorliegenden Daten weniger in Angst vor Nebenwirkungen als vielmehr in mangelndem Vertrauen in die Wirkung der medikamentösen BC-Prävention zu liegen.

Literatur:

1. Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifene. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1939–55.
2. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2942–62.
3. National Cancer Institute: Breast Cancer Risk Assessment Tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>
4. Vogel VG, Qu Y, Wong M, et al. Incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women after discontinuation of long-term raloxifene administration. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 45–50.

Korrespondenzadresse:

Dr. Norbert Hasenöhl
A-3434 Katzelsdorf am Wienerwald,
Gerichtsgasse 36
E-Mail: info@medizinjournalist.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)