

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Aromataseinhibitoren: Update 2015

Seifert-Klauss V, Rabe T, Krämer AK, Schneeweiss A

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2015; 12 (1), 5-12

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Aromataseinhibitoren: Update 2015*

V. Seifert-Klauss¹, T. Rabe², A.-K. Krämer¹, A. Schneeweiss³

Aromataseinhibitoren (AI) blockieren die letzte Stufe der Steroidsynthese und damit die Bildung von Estrogenen in vielen Gewebetypen, welche das Enzym Aromatase exprimieren, darunter auch Muskel- und Fettgewebe. Das Enzym katalysiert in Wirbeltieren den letzten Reaktionsschritt bei der Biosynthese der Estrogene, die Bildung von Estradiol aus Testosteron und von Estron aus Androstendion (Aromatisierung). Die Aromatase ist in der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert und wird auch im Gehirn, der Plazenta und den Gonaden produziert. Mutationen im Aromatase-kodierenden *CYP19A1*-Gen können zu genetischem Aromatasemangel oder -überschuss führen. Polymorphismen haben auch Einfluss auf bioverfügbares Estrogen und Knochendichte.

Indikationen: AI sind zugelassen zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs. In der Onkologie werden sie bei der Therapie von hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen sowohl in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation eingesetzt. Vor der Postmenopause bewirken AI eine erhöhte Empfindlichkeit der Ovarien gegenüber FSH und können daher zu einer verstärkten Estrogen-Antwort führen, sodass in diesen Situationen eine Kombination mit GnRH-Analoga nötig ist. Eine Behandlung einer prämenopausalen Patientin mit Mammakarzinom mit einer alleinigen AI-Therapie stellt eine absolute Kontraindikation dar.

AI führen nicht zu einer Estrogenrezeptor-Downregulation. Eine Ausnahme-Anwendung stellt die reproduktionsmedizinische Anwendung bei nicht an hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom erkrankten Frauen dar: Hier werden durch AI-Kotherapie FSH-Dosis und -Kosten eingespart. Für prämenopausale Erkrankungen, bei denen ein Estrogenentzug den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen könnte (Endometriose, Behandlung von Leiomyomen) hat sich bisher noch kein deutlicher, durch Studien belegter Therapievorteil abgezeichnet. Bodybuilder setzen AI ein, um die estrogenbedingten Nebenwirkungen einer Testosterontherapie durch Konversion in Estrogene zu unterbrechen. Eine medizinische Anwendung wird für Jungen zur Behandlung von Kleinwuchs (an Stelle von Wachstumshormonen) diskutiert.

Substanzen: Die 3 derzeit gebräuchlichen AI Anastrozol, Letrozol (nicht-steroidal, Hemmung kompetitiv und reversibel) und Exemestan (steroidal, Inaktivierung der Aromatase über kovalente Bindung) haben gegenüber Tamoxifen eine bessere anti-tumorale Wirksamkeit gezeigt.

Wirkungen: AI vermindern in postmenopausalen Frauen (die üblicherweise zirkulierende Estradiolspiegel von < 25 pmol/l haben) die E2-Serumspiegel auf < 3 pmol/l. Auch intrazelluläre Estrogenkonzentrationen werden vermindert.

Unter der adjuvanten Therapie (frühes Mammakarzinom, ohne Metastasen) sind durch diesen Estrogenentzug längere rezidiv-, bzw. progressionsfreie Zeiten (kalkulierte Reduktion im Vergleich zu Tamoxifen um absolut 2,7 % nach 5 Jahren, die 100-Monats-Analyse der ATAC-Studie hat keinen Effekt auf das Gesamtüberleben gefunden [ATAC Trialists Group]) zu beobachten.

In der metastasierten Situation hat eine Cochrane-Review-Meta-Analyse von 31 Studien zu AI an insgesamt 11.403 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittener (metastasierter) Mammakarzinom-Erkrankung ein statistisch signifikant um relativ 10 % verbessertes Überleben gezeigt im Vergleich zu den anderen endokrinen Therapieoptionen Tamoxifen, Megestrolacetat (MA) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) (HR 0,90; 95 %-CI: 0,84–0,97).

Nebenwirkungen: Als Nebenwirkungen kommen Hitzewallungen, Gelenk- und Muskelschmerzen, Reduktion der Knochendichte, Diarrhoe und Hautausschläge vor. Bei Frauen mit erhöhtem Osteoporose-Risiko kommt es zu einer beobachteten erhöhten Frakturrate, sodass vor Therapiebeginn eine Osteoporose-Abklärung und gegebenenfalls -Therapie empfohlen wird.

Behandlungsschemata im Rahmen der Mammakarzinom-Behandlung: Adjuvante Therapieschemata mit AI umfassen neben der Monotherapie über 5 Jahre (bei postmenopausalen Frauen) auch das Switch-Konzept (2 Jahre Tamoxifen, gefolgt von AI für 3–5 Jahre oder *vice versa*), sowie bei erhöhtem Risiko „extended use“ durch Fortsetzung der Therapie nach 5 Jahren. In der metastasierten Situation werden AI sowohl in der First-line- als auch in der Second-line-Therapie eingesetzt, wenn nicht eine rasch progrediente Metastasierung vitaler Organe (Lunge, Leber) vorliegt, sowie auch als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie. Zudem ist bei postmenopausalen Frauen mit Her2/neu-positiven Tumoren eine Kombinationstherapie von AI mit Trastuzumab bzw. Lapatinib zugelassen. Bei Her2/neu-negativer, hormonrezeptorpositiver Erkrankung kann nach Versagen der AI-Monotherapie mit nicht-steroidalen AI eine Kombination von Exemestan mit dem m-TOR-Inhibitor Everolimus gegeben werden.

Zukunftsentwicklungen: Die Kombination von AI mit dem Anti-Estrogen Fulvestrant war nicht wirksamer als jede Substanz allein (SoFEA Investigators). Weitere derzeit laufende Studien untersuchen die Kombination von AI mit neutralisierenden Antikörpern gegen IGF-1 oder seinen Rezeptor (z. B. Ganitumab), Metformin und Inhibitoren von PI3k und/oder Akt. Einige dieser gegen definierte Wachstumsfaktoren zielgerichteten Therapieansätze versuchen, erworbene endokrine Therapieresistenzen zu überwinden, darunter mTOR-Inhibitoren in klinischer Testung. Insbesondere die Hemmung von PI3K und die neue Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren stellen vielversprechende Ansätze zur Kombinationstherapie mit AI dar.

Schlüsselwörter: Aromataseinhibitor, Brustkrebs, endokrine Therapie, Nebenwirkung, klinische Testung

Aromatase Inhibitors: Update 2015. Aromatase inhibitors (AI) block the production of estrogen in many tissues expressing the enzyme aromatase, such as fatty tissue and muscle. The enzyme catalyzes the synthesis of estradiol from testosterone and of estrone from androstendione (a process called aromatization).

Indications: AIs are approved for adjuvant or palliative treatment of postmenopausal breast cancer. In premenopausal women AIs lead to higher ovarian sensitivity to FSH, thus resulting in higher serum estrogen levels, and must therefore only be used only in combination with GnRH-analogues. AI treatment alone in premenopausal breast cancer patients is strictly contraindicated.

However AIs are used in premenopausal women for ovarian stimulation to reduce dosage and costs of FSH stimulation protocols. There is currently no evidence for higher effectivity of AIs in estrogen dependent diseases such as endometriosis or uterine fibroids.

Substances: 3 AIs are currently used in clinical practice and have improved anti-tumor effects compared to tamoxifen: anastrozole, letrozole (non-steroidal AIs, displaying competitive and reversible aromatase inhibition) and exemestane (steroidal AI, inhibits aromatase by covalent bond). ▶

* Aktualisierte und überarbeitete Neufassung des Artikels Seifert-Klauss et al., Aromatasehemmer. In: Rabe T (Hrsg), Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie – Band 2. Heidelberg, 2013; 519–23.

Alle Links zuletzt gesehen: 10.12.2014

Eingegangen: 5. Mai 2014; akzeptiert nach Revision: 22. Juli 2014

Aus: ¹Frauenklinik und Poliklinik der TU München und Osteoporosezentrum, Klinikum rechts der Isar; ²Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; ³Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Korrespondenzadresse: PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss, Frauenklinik und Poliklinik der TU München und Osteoporosezentrum, Klinikum rechts der Isar, D-81675 München, Ismaninger Straße 22; E-Mail: Vanadin.Seifert-Klauss@lrz.tu-muenchen.de

Effects: AIs decrease estradiol serum levels as well as intracellular E2 concentration. Adjuvant breast cancer treatment with AIs leads to longer disease free survival (2.7% reduction over 5 years compared to tamoxifen in the ATAC trial), however have shown no effect on overall survival. A Cochrane Review of 31 trials including 11.403 postmenopausal patients with AIs as treatment for metastatic breast cancer found statistically significant improved survival (10% relative improvement, HR 0.90; 95%-CI: 0.84–0.97) compared to other endocrine treatments tamoxifen, megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA).

Side effects: Frequent side effects are hot flushes, joint and muscle pains, decrease in bone mineral density, diarrhea and exanthema. Due to increased fracture rate in patients at risk for osteoporosis, osteodensitometry -and if applicable osteoporosis treatment- should be initiated before AI treatment starts.

Treatment protocols for breast cancer patients: In the adjuvant setting AIs are used up front as 5-year treatment, as switch treatment (2-3 years of tamoxifen followed by 3–5 years of AI or vice versa) or as extended use after 5 years of tamoxifen in patients at higher risk of recurrence. AIs are used as palliative treatment in first- and second-line therapy, as maintenance treatment after chemotherapy or in combination with trastuzumab or lapatinib in Her 2 positive disease. Exemestane can be combined with m-TOR-inhibitor everolimus after failure of non-steroidal AI treatment.

Future perspectives: Current promising clinical trials examine combination therapy of AIs with antibodies against IGF-1 or its receptor, metformin and inhibitors of PI3k and Akt, thus trying to overcome endocrine resistance by targeted therapy. **J Reproduktionsmed Endokrinol Online 2015; (1): 5–12.**

Key words: aromatase inhibitors, breast cancer, endocrine therapy, side effects, clinical management

■ Einleitung

Das Enzym Aromatase katalysiert in Wirbeltieren die letzte Stufe der Steroidsynthese, nämlich die Umwandlung von Testosteron zu Estradiol und von Androstendion zu Estron (Aromatisierung). Das Aromatase-kodierende Gen *CYP19A1* ist in der Membran des endoplasmatischen Retikulums lokalisiert und wird in Leber, Nebenniere, Fettgewebe, im Gehirn, der Plazenta und in den Gonaden produziert. Mutationen im *CYP19A1*-Gen können zu erblichem Aromatase-mangel oder -überschuss führen [1] (Abb. 1).

Aromataseinhibitoren (AI) (Abb. 2) blockieren die Bildung von Estrogenen in vielen Geweben, die Aromatase exprimieren, darunter auch Muskel- und Fett-

gewebe und sind daher zur Behandlung von hormonempfindlichem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen zugelassen.

Da AI in perimenopausalen Ovarien die endogene Estradiolwirkung potenziell steigern können, sind AI nur für sicher postmenopausale Frauen, nach Ovariektomie oder unter gleichzeitiger medikamentöser Blockade der Ovarien geeignet.

Weitere Indikationsgebiete, in denen AI auch prämenopausal oder sogar bei Kindern diskutiert wurden, sind zum einen die Ovulationsinduktion in der Reproduktionsmedizin [2], zum anderen die Behandlung von Uterus-Myomen [3], und schließlich die Behandlung von Kleinwuchs bei Jungen bis zu 16 Jahren

mit ISS (idiopathischem Kleinwuchs [„short stature“]), Wachstumshormonmangel oder konstitutioneller Wachstums- und Pubertätsverzögerung [4]. Zwei von 3 Cochrane-Reviews zu Studien in diesen Indikationen wurden begonnen, jedoch bislang nicht fertig gestellt [2, 4]. Die Cochrane-Review zu Uterus-Myomen beschränkt sich auf eine Studie mit 70 Patientinnen, die eine Größenreduktion unter AI ergab [3]. Möglicherweise ist dieser Effekt bei afrikanischstämmigen Patientinnen ausgeprägter, da eine andere Studie bei Afro-Amerikanerinnen eine etwa 2-fach höhere Aromatase-mRNA-Expression in uterinen Myomen fand [5].

Darüber hinaus wurden Studien zu AI bei pubertärer Gynäkomastie, adrenogenitalem Syndrom und vorzeitiger Pubertät durchgeführt. Zur Behandlung männlicher Infertilität und Endometriose wurden AI ebenfalls eingesetzt. Für alle diese Einsatzgebiete besteht jedoch keine Zulassung, hier handelt es sich ausnahmslos um „Off-label“-Use.

Wirkungen

AI vermindern in postmenopausalen Frauen (die üblicherweise zirkulierende Estradiolspiegel von < 25 pmol/l haben) die E2-Serumspiegel auf < 3 pmol/l. Auch intrazelluläre Estrogenkonzentrationen werden vermindert [6].

Unter der adjuvanten Therapie (frühes Mammakarzinom, ohne Metastasen) sind durch diesen Estrogenentzug längere rezidiv-, bzw. progressionsfreie Zeiten (kalkulierte Reduktion im Vergleich zu Tamoxifen um absolut 2,7 % nach 5 Jahren, die 100-Monats-Analyse der ATAC-Studie hat keinen Effekt auf das Gesamtüberleben gefunden [7]).

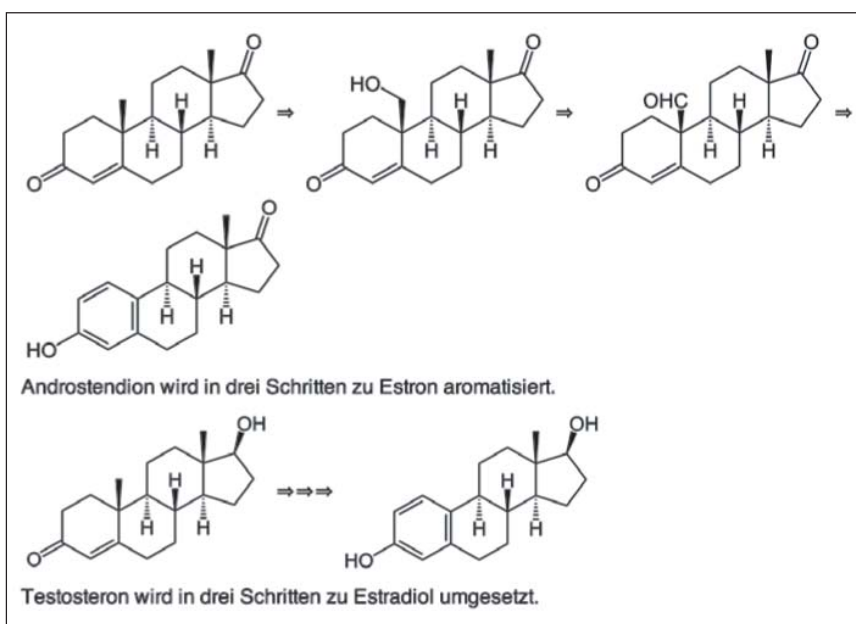


Abbildung 1: Aromatase: Konversion von Testosteron zu Estradiol (Steroid mit aromatischem A-Ring). Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz (<http://de.wikipedia.org/wiki/Aromatase>).

In der metastasierten Situation hat eine Cochrane-Review-Meta-Analyse von 31 Studien zu AI an insgesamt 11.403 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittener (metastasierter) Mammakarzinom-Erkrankung ein statistisch signifikant um relativ 10 % verbessertes Überleben gezeigt im Vergleich zu den anderen endokrinen Therapieoptionen Tamoxifen, Megestrolacetat (MA) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) (HR 0,90; 95%-CI: 0,84–0,97). Bei insgesamt sehr begrenzter Datenlage zu Unterschieden zwischen den verschiedenen AI schien Letrozol etwas vorteilhafter als Anastrozol zu sein [8].

Reproduktionsmedizinische Anwendung und Aspekte in der Perimenopause

13 % aller Mammakarzinome treffen Frauen < 45 Jahren, 22 % betreffen die Altersgruppe 45–54 Jahre. Das mittlere Menopausenalter liegt bei 52 Jahren, für Brustkrebspatientinnen um 51 Jahre [9].

Da für AI in zahlreichen Arbeiten eine Verminderung der Estrogenproduktion angegeben ist, wird gelegentlich fälschlicherweise angenommen, dass AI-Therapie sowohl in der Prämenopause als auch in der Peri- und Postmenopause einen Benefit für die Patientin bringt.

So wird auch von Reproduktionsmedizinern die mindestens 50%ige Reduktion der Serum-Estradiol-Konzentrationen < 5 mg Letrozol/Tag angeführt. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um die Reduktion absoluter Estradiolwerte auf ein sehr niedriges Niveau wie in der Postmenopause, sondern um die Halbierung von extrem hohen Estradiolwerten, z. B. von 2337 pmol/l auf 1214 pmol/l [10].

Eine Studie, die 47 Brustkrebspatientinnen und 56 nicht-karzinomerkranke Frauen für IVF stimulierte, verwendete Letrozol und FSH und registrierte mit Letrozol Estradiolspiegel von 483 vs. 1464 pg/ml bei herkömmlichen Stimulations-schemata [11].

Daher werden Aromataseinhibitoren (ebenso wie jede andere hormonelle Stimulation) nicht bei hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom empfohlen [12]!

Hintergrund des Einsatzes von AI bei nicht an Mammakarzinom erkrankten

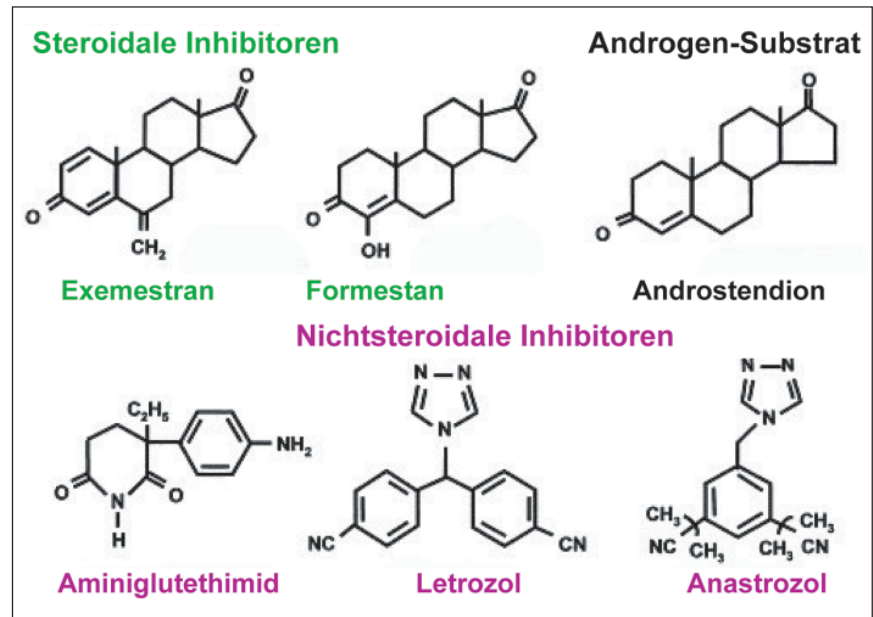


Abbildung 2: Strukturformeln von Aromataseinhibitoren. Anm.: Aminoglutethimid nicht mehr im klinischen Einsatz. Aus: Rabe T (Hrsg), Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie – Band 2. Heidelberg, 2013; 520. Nachdruck mit Genehmigung.

Frauen in der Reproduktionsmedizin ist die unter AI erhöhte follikuläre Sensitivität gegenüber FSH, wodurch während einer Stimulationstherapie geringere FSH-Dosierungen erforderlich sind und damit nicht unerhebliche Kosten eingespart werden können. Zudem wurde Letrozol erfolgreich in der Ovulationsinduktion bei Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) mit Clomiphen-Resistenz eingesetzt [13].

In der Perimenopause kommt es durch die – im Verlauf zur Postmenopause variablen, aber zunehmenden – frühfollikulär endogen erhöhten FSH-Werte zu einer endogenen Überstimulation, die oft wochenlang, später monatelang und bis in die frühe Postmenopause hinein persistiert [14]. Trifft in diese Phase eine AI-Therapie, die die follikuläre Sensitivität des noch reaktionsfähigen Ovars erhöht, so kann es auch bei Frauen > 50 Jahren zu stark erhöhten Estradiolwerten und dem Wiedereinsetzen von Blutungen kommen, auch nach längerer Amenorrhoe-Phase [9]. Anders als bei der Therapie mit einem Selektiven-Rezeptor-Modulator (SERM) ist unter diesen Umständen jedoch kein Schutz durch Besetzung der Estrogenrezeptoren vorhanden, sodass die proliferative Wirkung der follikulären Estradiolproduktion ungehindert auch auf Mammakarzinom-Residuen einwirken kann.

Substanzen (Tab. 1)

Exemestan ist ein steroidaler Aromatasehemmer, der das Enzym an der Substratbindungsstelle über kovalente Bindungen inaktiviert, Anastrozol und Letrozol sind nicht-steroidale AIs, welche das Enzym kompetitiv und reversibel über eine Bindung an das Häm-Molekül hemmen.

Aminoglutethimid, ein früher, inzwischen nicht mehr eingesetzter AI, führte durch unselektive Hemmung auch der adrenalen Kortison-Produktion zu einem substituierungspflichtigen Hypokortisolismus.

Alle 4 Aromatasehemmer sind auch von der World-Anti-Doping-Agency (WADA) in der Kategorie S4 der verbotenen Dopingmittel gelistet, da – insbesondere bei künstlicher Testosteronzufuhr – AI den Testosteronabbau durch Umsetzung in Estrogene unterbinden [15].

Dosierungen

Anastrozol 1 mg p. o. tägl., Letrozol 2,5 mg p. o. tägl., Exemestan 25 mg p. o. tägl.

Kontraindikationen

- Bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Inhaltsstoffe (siehe Beipackzettel)
- Induzierbare Porphyrien
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Perimenopause

Tabelle 1: Aromataseinhibitoren (AI) – Präparateübersicht (plus zahlreiche Generika). Aus: Rabe T (Hrsg), Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie – Band 2. Heidelberg, 2013; 521. Nachdruck mit Genehmigung.

Substanz	Pharmakologie	Präparat (Hersteller)	Formulierung	Dosierung
Exemestan	Irreversibler, steroidaler AI, gastroenterale Resorption, keine Dosisanpassung bei Leber- oder Niereninsuffizienz, max. Spiegel nach 2 h, inaktive Metabolite, Tagesdosis senkt Estrogenspiegel um 98 %.	Aromasin® (Pfizer Pharma) zahlreiche Generika	1 Tabl. enthält 25 mg Exemestan	1 Tabl. tägl., vorzugsweise nach einer Mahlzeit; gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Bioverfügbarkeit um 40 %.
Anastrozol	Hochselektiver, nicht-steroidaler AI; senkt Estradiolspiegel bei postmenopausalen Frauen um > 80 %; Plasmaprotein-Bindung 40 %, HWZ 40–50 h. Vorsicht bei Pat. mit schwerer Nierenfunktionsstörung.	Arimidex® (AstaZeneca) zahlreiche Generika	1 Filmtabl. enthält 1 mg Anastrozol	1 Tabl. tägl., Nahrung beeinträchtigt nicht das Ausmaß der Resorption.
Letrozol	Hochspezifischer nicht-steroidaler AI; Hemmung von Estron und Estradiol um bis zu 78 % bei postmenopausalen Frauen; max. Effekt nach 48–78 h. Plasmaproteinbindung ca. 60 % (55 % Albumin); Vorsicht bei schweren Leberfunktionsstörungen, Nutzen-Risiko-Abwägung	Femara® (Novartis Pharma) zahlreiche Generika	1 Filmtabl. enthält 2,5 mg Letrozol	1 Tabl. tägl., Einnahme vor, mit oder nach einer Mahlzeit, da gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Resorptionsgeschwindigkeit, aber nicht den Resorptionsumfang vermindert.

Unerwünschte Begleiterscheinungen

Klimakterische Beschwerden, Gelenk- und Muskelschmerzen

- Häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Anstieg der Gamma-GT
- Gelegentlich: Depressive Verstimmung, Adynamie, Alpträume
- Bei hohen Dosen: Ataxie, Magen-Darm-Beschwerden, Sehstörungen
- Vereinzelt: Allergische Alveolitis, Hypothyreose, Leukopenie, Agranulozytose

Elimination und Wechselwirkungen

- Wirkungsverminderung durch gleichzeitig verabreichte Glukokortikoide, Medroxyprogesteronacetat, Digitoxin und Theophyllin.
- Beschleunigter Abbau von Kumin-derivaten und oralen Diabetika.
- Verminderte Sicherheit bei gleichzeitiger Anwendung anderer Steroidhormone.

■ Aromataseinhibitoren in der Therapie des Mammakarzinoms

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Ergebnisse der EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group) zeigten durch die Tamoxifengabe in einer Meta-Analyse von > 10.000 Patientinnen mit estrogenrezeptorpositiven Karzinomen (bzw. unbekanntem ER-Status

bei 20 %), die entweder mit Tamoxifen oder Placebo über 5 Jahre behandelt wurden, eine Reduktion des jährlichen Rezidivrisikos um 41 % und des Mortalitätsrisikos um 34 %. Absolut waren nach 15 Jahren nach 5-jähriger Tamoxifen-Therapie 9,2 % mehr Patientinnen am Leben [16]. Beim Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie sollte die endokrine Therapie sequenziell nach der zytotoxischen Therapie gegeben werden, da der gleichzeitige Einsatz von Tamoxifen und einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie zu einer signifikanten Reduktion der Wirksamkeit der Chemotherapie (FEC) geführt hat [17]. In der klinischen Routine wird diese sequenzielle chemo-endokrine Therapie auf den Einsatz von AI übertragen, ohne dass diese Fragestellung bislang durch klinische Studien untermauert wurde.

Switch-Konzept (2 Jahre Tamoxifen, gefolgt von AI für 3–5 Jahre)

Eine Meta-Analyse der Upfront-AI-Therapie und der Switch-Therapie von Tamoxifen auf AI nach 2 (bis 3) Jahren an jeweils über 9000 Patientinnen ergab ein verbessertes „disease-free survival“ sowie hinsichtlich der Mortalität einen Benefit von 0,7 % nach 3 Jahren und von 1,6 % nach 6 Jahren.

Die Intergroup Exemestane Study (IES) untersuchte 4724 postmenopausale Frauen mit überwiegend hormonrezeptorpositivem frühem Mammakarzinom hin-

sichtlich der Frage, ob in der adjuvanten Situation nach 2–3 rezidivfreien Jahren unter Tamoxifen ein Switch auf den steroidalen AI einer Fortführung der Tamoxifen-Therapie überlegen sei. Während der Laufzeit der Therapie war der Benefit deutlich (HR 0,60; 95%-CI: 0,48–0,75), nach 8 Jahren (etwa 5 Jahre nach Ende der adjuvanten Therapie) lebten > 80 % aller Patienten in beiden Therapiearmen, um absolut 2,4 % mehr Patientinnen im AI-Therapiearm (CI 0,1–4,4). Etwas weniger als 80 % aller Patienten waren zu diesem Zeitpunkt weiterhin krankheitsfrei, hier betrug der absolute Unterschied 4,5 % zugunsten der früheren Exemestan-Gruppe [18].

Eine klare Überlegenheit der sequenziellen Switch-Therapie gegenüber der Upfront-Therapie ist nicht belegt, jedoch erscheint dieses Schema insbesondere für jüngere Frauen mit unklarem postmenopausalen Status geeignet. In Frauen mit Hormon-Rezeptor-positivem Brustkrebs lag die kalkulierte Reduktion der Rezidiv-Erkrankung nach 5 Jahren adjuvanter Therapie unter AI um absolut 2,7 % niedriger als unter Tamoxifen [9], wobei diese Auswertung nicht klar zwischen peri- und postmenopausalen Frauen unterschied.

Extended Use

Neue Daten aus der ATLAS-Studie zeigen, dass 10 Jahre Tamoxifen-Einnahme gegenüber dem bisherigen Standard 5

Jahre einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das rezidivfreie und das Gesamtüberleben bringt [19].

Aufgrund der aktuellen Datenlage präferiert die AGO-Kommission die sequenzielle Therapie bis zu 10 Jahre mit dem höchsten „Level of Evidence“ für die sequenzielle Therapie TAM, gefolgt von AI (LoE 1, GR A, AGO ++). Die Sequenz AI gefolgt von Tamoxifen wird bei nodalpositiven Patientinnen bevorzugt.

Therapie bei metastasierendem Mammakarzinom

Im Falle der Metastasierung sollte bei hormonrezeptorpositiver Erkrankung primär eine endokrine Therapie erfolgen. Ausnahmen stellen hoher Remissionsdruck oder das Vorliegen von Hirnmetastasen dar.

AI stellen neben Tamoxifen, GnRH-Analoga, dem Estrogenrezeptor-Antagonisten Fulvestrant und Gestagen eine Therapieoption dar. Bei prämenopausalen Frauen muss der AI immer in Kombination mit einem GnRH-Analogen gegeben werden.

In einer Cochrane-Review-Meta-Analyse von 31 Studien zu AI an insgesamt 11.403 postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittener (metastasierter) Mammakarzinom-Erkrankung zeigte sich statistisch signifikant ein um relativ 10 % verbessertes Überleben im Vergleich zu den anderen endokrinen Therapieoptionen Tamoxifen, Megestrolacetat (MA) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) (HR 0,90, 95%-CI: 0,84–0,97). Bei insgesamt sehr begrenzter Datenlage zu Unterschieden zwischen den verschiedenen AI schien Letrozol etwas vorteilhafter als Anastrozol zu sein [8].

Bei Expression von Her2neu in Tumoren postmenopausaler Patientinnen ist die Kombinationstherapie von AI und Trastuzumab bzw. Lapatinib wirkungsvoll und zugelassen [20–22].

Bei Her2neu-negativer, hormonrezeptorpositiver Erkrankung ist nach Therapieversagen mit einem nicht-steroidalem AI (Letrozol, Anastrozol) die zielgerichtete Kombinationstherapie mit Exemestan und dem m-TOR-Inhibitor möglich [23].

Nebenwirkungen und ihr Management

Vaginale Atrophie

Atrophische Beschwerden vaginal sind ein häufiges Problem bei Mammakarzinom-Patientinnen unter AI-Therapie. Um rezidivierende schmerzhafte Kolpitis und Harnwegsinfekte mit wiederholten Antibiotikagaben (Gefahr der Resistenzentwicklung) zu verhindern, sind neben zahlreichen Präparaten mit Laktobazillus oder Milchsäure etc. auch Lokaltherapien mit Estriol-haltigen vaginalen Ovula weit verbreitet. Nach 14-tägiger Aufsättigung mittels täglicher abendlicher Anwendung wird mit 2× wöchentlicher Gabe die Erhaltungstherapie weitergeführt. Systemische Wirkungen sind unter dieser Therapie minimal, wenn auch nicht gleich 0. Vereinzelt berichten Patientinnen von Brustspannen oder Unterbauchschmerzen unter der Therapie, in diesen Fällen sollte die Therapie sicherheitshalber nicht fortgeführt werden, da möglicherweise endogene Aromatase-Polymorphismen zu einem veränderten Stoffwechsel und höherer freier Estradiolwirkung führen.

Eine klinische Phase-I-Studie mit einem Präparat aus Laktobazillen und niedrigdosiertem Estradiol ergab keine Erhöhung von Estradiol-Serumwerten bei Mammakarzinom-Patientinnen unter Therapie mit AI. Die Autoren fanden lediglich eine transiente Erhöhung von Serum-Estriol. Niedrigdosierte Estradiol-Therapie wird von den Autoren daher als sicher und effektiv für die Therapie atrophischer Kolpitis unter nicht-steroidalen AIs angesehen [24].

Aufgrund der sehr geringen intrazellulären Konversion von Estriol (E3) in das systemisch potentere Estradiol (E2) ist die Lokaltherapie trotz fehlender Garantie einer Unbedenklichkeit durch große Studien in den Augen vieler Experten bei starken Beschwerden eine gefahrenarme Option. Vaginales Estradiol hingegen sollte vermieden werden, eine kleine Studie an 7 Patientinnen unter AI fand Erhöhungen von E2-Werten bei Anwendung von lokalem E2 [25].

Wenn Estriol direkt auf Mamma-Ca-Zelllinien einwirkt, wurden „estrogene“ Effekte von Estriol auf Mamma-Ca-Zelllinien bezüglich Genexpression und Wachstum beobachtet [26].

Hitzewallungen und Schweißausbrüche

Unter AI kam es vergleichbar oft zu Hitzewallungen wie unter Tamoxifen, und seltener als im Vergleich zu MPA (OR 0,20; 95%-CI: 0,06–0,73), jedoch häufiger als unter Therapie mit MA (OR 1,73; 95%-CI: 1,40–2,14) [8].

Nicht-estrogenartig wirksame Substanzen zur Behandlung von Hitzewallungen sind:

- Cimicifuga racemosa
- Johanniskraut
- SSRIs
- Gabapentin
- Tocopherol 800 IE/d
- Salbeiextrakte
- Entspannungsverfahren
- Vermeidung von Koffein, Alkohol, scharfen Speisen
- regelmäßige Bewegung

Für Phytoestrogene (Soja etc.) kann für postmenopausale Frauen unter AI keine garantierte Unbedenklichkeit attestiert werden, da Genistein und Daidzein an den Estrogenrezeptor binden.

Knochenschmerzen, Arthralgien und Myalgien

In der adjuvanten Therapiesituation ist unter AI-Therapie eine höhere Rate an Knochen- und Gelenksbeschwerden verzeichnet worden als unter Tamoxifen [8]. Zur Therapie werden überwiegend NSAIDs verwendet, für Knochenschmerzen sind auch unter Bisphosphonaten mildernde Effekte beschrieben.

Gastrointestinale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe

Während Übelkeit und Erbrechen unter Tamoxifen und Aromatasehemmern gleich häufig auftraten, waren Diarrhoen unter AI-Therapie häufiger (OR 1,64). Zu Fulvestrant bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede, unter Megestrolacetat hatten deutlich weniger Patientinnen gastrointestinale Beschwerden (OR 1,77 für AI im Vergleich hinsichtlich Übelkeit, OR 2,03 für Erbrechen, OR 1,48 für Diarrhoe) [8].

Thromboembolische Ereignisse

Daten von 6 Studien an 2937 Frauen zeigten statistisch signifikant weniger Thromboembolien unter AI im Vergleich zu Tamoxifen (OR 0,48; 95%-CI: 0,27–0,85), jedoch nicht im Vergleich zu MA oder Fulvestrant (Estrogen-Rezeptor-Antagonist) [8].

Hautausschläge

15 Studien an 4598 Frauen berichteten Daten zu Hautausschlägen. Hier waren die Odds-Ratios für Ekzeme bzw. Hautausschläge unter AI stark erhöht (OR 33,6 bzw. 36,8 im Vergleich zu Tamoxifen oder MPA). Die Therapie erfolgt meist topisch [8].

Frakturprophylaxe

Unter AI-Therapie sind Frakturraten von jährlich um 3 % (vs. 2 % unter Tamoxifen) beschrieben [8]. Ein 3%iges Frakturrisiko – das heißt ein 10-Jahres-Frakturrisiko von 30 % – entspricht der Risikoschwelle, ab der eine spezifische Osteoporosetherapie indiziert ist (Leitlinien des Dachverbandes Osteologischer Gesellschaften).

Aus diesem Grund wird vor bzw. mit Beginn einer AI-Therapie eine Knochendichtemessung und Frakturprophylaxe mit Bisphosphonaten empfohlen.

Im Falle einer dokumentierten Osteoporose stehen neben Zoledronat (Aclasta 5 mg 1× jährl. i. v.) auch Denosumab (Prolia 60 mg alles 6 Monate s. c.) zur Verfügung. Denosumab hatte im Vergleich zu Zoledronat bei manifester Knochenmetastasierung eine leichte Überlegenheit gezeigt. Die laufende D-CARE-Studie zu Denosumab in der adjuvanten Therapie bei Mammakarzinom ist noch nicht abgeschlossen.

Interdisziplinäre Aspekte der Therapieauswahl

Zwei relevante Kriterien spielen in der Entscheidung für oder gegen eine Aromatasehemmer-Therapie eine Rolle:

1.) Wenn Zweifel am Menopausenstatus bestehen:

Für die AI-Therapie ist unter Umständen von erheblicher Bedeutung, ob eine Patientin peri- oder postmenopausal ist, denn in der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms ist die Therapie mit AI streng der Postmenopause vorbehalten. Weil AI zu einer FSH-Erhöpfung führen und diese bei noch nicht-postmenopausalen Frauen die ovarielle Estrogenproduktion noch steigern kann, wurden bei fälschlicherweise zu früh als postmenopausal eingestuft Patientinnen durchaus Estradiolspiegel von bis zu 500 und 600 pg/ml gemessen – obwohl eigentlich die Estrogenwirkung auf eventuell im Körper schlummernde Tumorzellen unterbun-

den werden sollte [27]. Sicherheitshalber kann in Zweifelsfällen Tamoxifen gegeben werden, das auch prä- und perimenopausal wirkt, oder durch Gabe von GnRH-Analoga die Ovarantwort auf AI-bedingte FSH-Erhöpfung ausgeschaltet werden (ABCSSG-12-Studie, TEXT- und SOFT-Studien) [28]. Da Tamoxifen zu einer Diskordanz zwischen biochemischer und klinischer Menopause führt, kann hiervon in Zweifelsfällen ab einem Alter von 60 Jahren ausgegangen werden [9].

2.) Patientinnen mit anamnestisch bereits manifesten niedrig-traumatischen Frakturen bzw. schwerer Osteoporose: Zu berücksichtigen ist hierbei, dass eine deutliche Abhängigkeit zwischen Frakturhäufigkeit und dem Lebensalter besteht, diese ist stärker als der Zusammenhang zwischen Knochendichte und Frakturrisiko.

Bisher zu diesem Thema publizierte Studien haben in den Vergleichen nicht das Basis-Fraktur- oder Sturz-Risiko für die jeweiligen Patientinnen berücksichtigt, dies erscheint zunehmend jedoch als ein Faktor, der in die Therapieplanung eingehen sollte. Die absolute Mortalitätsrate ist in den 5 Jahren nach einer Hüftfraktur am höchsten und kann bei älteren Frauen das Sterblichkeitsrisiko an Brustkrebs übersteigen. Das Behandlungsziel ist zunehmend nicht nur rezidivfreies Überleben, sondern auch, dass die Brustkrebs-Behandlung nicht mehr schadet als nützt („quality of life“ auch bei „longer survival“). Dies wird unter Einbeziehung von interdisziplinären Aspekten (über die Krebserkrankung hinaus) zu individuellen Therapieentscheidungen führen. Tatsächlich könnten sehr schlanke bis untergewichtige Frauen mit niedrigem Thrombose- und hohem Osteoporoserisiko für ihr Gesamtüberleben von anderen endokrinen Therapien mehr Nutzen haben als von AIs, Studien hierzu fehlen jedoch bislang.

Pathophysiologie und Therapie von Cancer Therapy-induced Bone Disease (CTIBD)

Der größte BMD-Verlust findet in den ersten 24 Monaten nach AI-Beginn statt [29]. Die Verlustrate ist bei jenen Patientinnen am höchsten, die zuvor eine relativ hohe Knochendichte hatten, also prämenopausale und früh-perimenopausale Brustkrebs-Patientinnen, solche die bis

zu ihrer Erkrankung Hormontherapie genommen hatten, aber auch z. B. nach Tamoxifen-Therapie. Bisphosphonate reduzieren nachweislich das Wirbelkörper-Frakturrisiko bei Osteoporose-Patienten und können AI-assoziierte Knochendichteverluste vermeiden. Daten zur Frakturreduktion, speziell nach Brustkrebs, liegen bisher nicht vor [30].

Obwohl der negative Einfluss von Aromataseinhibitoren auf die Knochendichte bekannt ist, wird eine Osteoporose-Prophylaxe noch zu wenig umgesetzt. Eine Rolle spielt dabei auch, dass, obwohl die Leitlinien mehrerer Fachgesellschaften eine Knochendichtemessung vor Beginn einer AI-Therapie empfehlen, diese erst seit 2013 von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird (da eine Therapieabsicht besteht).

So lautete 2007 der Konsens der St. Gallen-Konferenz, dass eine BMD-Messung zu Beginn der AI-Behandlung empfohlen wird, und Bisphosphonate dann, wenn dies nach den Leitlinien aufgrund der Knochendichte notwendig ist.

Die ASCO- (American Society of Oncology-) Leitlinien für Bisphosphonate empfehlen eine BMD-Messung zu Therapiebeginn und ebenso ggf. Bisphosphonate speziell bei Frauen mit Brustkrebs in der frühen Postmenopause, die AI erhalten sollen, denn diese stellen eine Hochrisikogruppe für Osteoporose dar [31], da in 25 % der Frauen über kurze Zeit ein besonders beschleunigter Knochenabbau vorkommen kann. Wenn der initiale T-Score $\geq 2,5$ liegt, sind unter AI jährliche Kontrollen empfohlen, der Beginn einer Bisphosphonat-Therapie jedoch nur bei einem T-Score von $\leq 2,0$ bis $-2,5$ [32].

Auch die Leitlinien 2010 der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) sprechen sich für Bisphosphonate zur Prävention und Therapie einer Tumortherapie-induzierten Osteoporose aus. Dieses Gremium empfiehlt auch Bisphosphonate zur Prävention von Knochenmetastasen. Eine Cochrane-Review zu Bisphosphonaten und anderen knochenwirksamen Medikamenten fand bis 2011 jedoch unzureichende Evidenz für die routinemäßige Anwendung einer adjuvanten Bisphosphonat-Therapie bei Brustkrebs-Patientinnen [33].

Zwei zusätzliche Komponenten tragen zum Knochendichteverlust bei: Zum einen kommt es durch Chemotherapie und Kortikosteroide zu einem frühen und direkten Effekt auf den Knochenstoffwechsel, zum anderen kommt es insbesondere bei prämenopausalen und perimenopausalen Patientinnen durch indirekte Effekte über die Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe und niedrige Estrogenspiegel (durch Zytotoxizität an den Ovarien) zu verstärktem Knochenabbau. Beide Mechanismen schädigen eher den trabekulären Knochen, weshalb vor allem das Langzeitrisiko für Wirbelkörperfrakturen erhöht ist.

Wie für andere Patienten auch, ist eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium als Basistherapie die Voraussetzung für eine ausreichende Knochenwirksamkeit von Bisphosphonaten ebenso wie von Denosumab. Da beide Substanzklassen (Bisphosphonate insbesondere nach intravenöser Gabe) den Serum-Kalzium-Spiegel für ca. 4 Wochen absenken, ist in diesem Zeitraum auf ausreichende Kalziumzufuhr zu achten. Darüber hinaus werden regelmäßige Kontrollen von Serum-Kalzium und – bei Bisphosphonat-Therapie – von Nierenfunktionsparametern (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] und Serum-Kreatinin) empfohlen.

Um die Therapie zu verbessern, sollten Onkologen und Osteologen intensiver zusammenarbeiten [29], was allerdings in der praktischen Umsetzung vielerorts an den noch nicht ausgereiften Kooperations-Strukturen scheitert.

Zukunftsentwicklungen

Die Rolle von AI in der adjuvanten Therapie bei prämenopausalen Mammakarzinom-Patientinnen mit ovarieller Suppression wurde zwar bereits in der ABCSG-12-Studie geprüft, wird aber an weiteren mehreren 1000 Frauen seit 2003 in 2 Langzeit-Studien geprüft: Die Tamoxifen and Exemestane Trial- (TEXT-) Studie prüft Exemestan vs. Tamoxifen in Kombination mit Ovarsuppression, die Suppression of Ovarian Function Trial- (SOFT-) Studie untersucht beides im Vergleich zu einem dritten Studienarm mit Tamoxifen allein. Die Kombination von AI mit dem Anti-Estrogen Fulvestrant war nicht wirksamer als jede Substanz allein [34]. Weitere derzeit laufende Studien untersuchen die Kombination von AI mit neutralisierenden Antikörpern gegen IGF-1 oder seinen Rezeptor, z. B. Ganitumab [35], Metformin und Inhibitoren von PI3k und/oder Akt. Einige dieser gegen definierte Wachstumsfaktoren zielgerichteten Therapieansätze versuchen, erworbene endokrine Therapieresistenzen zu überwinden [36], dieses Ziel haben auch Studien zu „Reverse switch“-Konzepten, wie die Umstellung von AI-Therapie auf Toremifen, einen SERM [37].

■ Zusammenfassung

Aus den Studien und Meta-Analysen der vergangenen 25 Jahre zur endokrinen Therapie des Mammakarzinoms lässt sich Folgendes schlussfolgern:

1.) Standard ist zum heutigen Zeitpunkt eine mindestens 5-jährige AI-Therapie. Für Tamoxifen sind aktuell 2 Studien (aTTOM und ATLAS) publiziert, welche für eine Behandlung über 10 Jahre sprechen. Für die AI gibt es diese Daten noch nicht.

2.) Die Auswahl der Therapie (Tamoxifen, AI oder deren Sequenz) hängt ganz wesentlich von Risikofaktoren für Nebenwirkungen der jeweiligen Substanzklasse (Thrombose, Osteoporose) sowie von der Verträglichkeit des jeweiligen Präparates bei der Einzelpatientin ab. Zum heutigen Zeitpunkt ist die erste Wahl in der Behandlung eines hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms die Gabe eines AI. Je nach individueller Situation wird entschieden, ob alternativ Tamoxifen oder eventuell eine Sequenztherapie gewählt wird. Der Einsatz der AI von Beginn an ist bei eindeutig postmenopausalen Patientinnen mit höherem Risiko und bei Patientinnen mit einem lobulären Karzinom zu bevorzugen.

3.) Ein Wechsel von einem auf ein anderes Medikament ist besser als die Einnahme zu stoppen.

Die endokrine Therapie ist die wesentliche Säule in der Behandlung der Patientinnen mit einem hormonsensitiven Mammakarzinom. Die Entscheidung für einen AI oder dagegen richtet sich nach der individuellen Risikosituation der Patientin, dem Menopausenstatus, den Komorbiditäten und der Verträglichkeit des jeweiligen Medikamentes. Die Therapie-dauer sollte 5 (– 10) Jahre sein und richtet sich ebenfalls nach den oben genannten Kriterien.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. UniProt P11511 (<http://www.uniprot.org/uniprot/P11511>).
2. ElDaly AA, Al-Fozan HM, Al-Idnany HG, Bedaiwy MA, Saleh WF. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005635.
3. Song H, Lu D, Navratnam K, Shi G. Aromatase inhibitors for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD 009505.
4. McGrath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents. *Intervention Protocol. Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD 010888.

5. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1752–6.
6. Folkerd E, Lonning PE, Dowsett M. Interpreting plasma estrogen levels in breast cancer: caution needed. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1396–400.
7. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2008; 9: 45–53.
8. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009; 4: CD003370.
9. Ortman O, Pagani O, Jones A, Maass N, et al. Which factors should be taken into account in perimenopausal women with early breast cancer who may become eligible for an aromatase inhibitor? Recommendations of an expert panel. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 97–104.
10. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Human Reproduction* 2003; 8: 1588–97.
11. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885–90.
12. von Wolff, M. Refresher-Stimulation. Vortrag auf dem 10. Arbeitstreffen FertiPROTEKT Netzwerk, 21.–22.2.2014; <http://www.fertiprotekt.de/>
13. Casper RF, Mitwally MF. Use of aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 685–95.
14. Prior J. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. *Endocrine* 2005; 26: 297–300.
15. NADA. Die Verbotsliste – Internationaler Standard. http://www.nada.at/files/doc/Listen/Verbotsliste_2014_deutsch_queltiq_ab_1.9.2014.pdf
16. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.
17. Albain K, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node positive, estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase 3 adjuvant trial int 0100 (S8814). *Breast Cancer Res Treat* 2004, abstract 37.
18. Bliss JM, Kilburn LS, Colemann RE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the Intergroup Exemestane Study (IES). *J Clin Oncol* 2012; 30: 709–17.
19. Davies C, Hongchao P, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805–16.
20. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529–37.
21. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLECTRA trial. *Breast* 2012; 21: 27–33.
22. Johnston S, Pippet J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538–46.
23. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012; 366: 520–9.
24. Donders G, Neven P, Moegele M, et al. Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 371–9.
25. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006; 17: 584–7.
26. Diller M, Schüler S, Buchholz S, Lattrich C, Treec O, Ortman O. Effects of estradiol on growth, gene expression and estrogen response element activation in human breast cancer cell lines. *Maturitas* 2014; 77: 336–43.
27. Seifert-Klaus V. Klimawandel. *Geburthsh Frauenheilkunde* 2013; 73: 394–8.
28. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast* 2013; 22: 1094–100.
29. Bosco D. Osteoporosis and aromatase inhibitors: experience and future prospects. *Clin Cases Min Bone Metabol* 2012; 9: 89–91.
30. Becker T, Lipscombe L, Narod S, et al. Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1761–7.
31. Kolben T, Engelmann S, Maurer S, et al. Use of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer at German breast cancer centers and university hospitals – results of an enquiry (Adjuvant Endocrine Therapy Enquiry). *Breast Care* 2012; 7: 39–44.
32. Sukhbinder KD. Screening for osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer receiving aromatase inhibitors: less is more? *J Clin Oncology* 2012; 30: 1408–10.
33. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD003474.
34. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, SoFEA investigators, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 989–98.
35. Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, et al. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 228–35.
36. Dhillon S. Everolimus in combination with exemestane: a review of its use in the treatment of patients with postmenopausal hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Drugs* 2013; 73: 475–85.
37. Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, et al. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 239.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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](#)