

Wechsel auf Anastrozol lohnt sich

Die Umstellung auf den Aromatasehemmer Anastrozol (Arimidex®) in der Adjuvanz nach zweijähriger Tamoxifen-Gabe hat signifikante Überlebensvorteile, wie die kombinierte Analyse zweier neuer Studien jetzt ergeben hat: Nach einem mittleren Follow-up von 28 Monaten zeigte sich, dass unter Anastrozol das Risiko eines Rezidivs um 40 Prozent und das von Fernmetastasen um 39 Prozent gesenkt wird im Vergleich zur fortgesetzten Tamoxifen-Therapie.

Unter dem Aromatasehemmer kam es dagegen zu signifikant mehr Knochenfrakturen, aber auch zu signifikant weniger Thrombosen und Embolien als Therapie Nebenwirkung.

Die beiden Studien ABCSG 8 und ARNO 95 unter österreichischer respektive deutscher Leitung wurden durchgeführt mit der Fragestellung, ob ein Wechsel nach zwei Jahren von der (bis vor kurzem und 20 Jahre lang geltenden) adjuvanten Standardtherapie mit Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer mit Überlebensvorteilen bei der definierten Patientinnengruppe verbunden ist.

Analysedaten von über 3200 Frauen

Die beiden prospektiven, multizentrischen, randomisierten, offenen Studien mit gleichem Design und fast identischen Einschlusskriterien wurden einer erneuten, diesmal gemeinsamen Analyse unterzogen. Dabei wurden die Daten von den insgesamt 3224 Teilnehmerinnen im Durchschnittsalter von 62 Jahren ausgewertet. Die Frauen hatten zwei Jahre Tamoxifen (20 oder 30 mg täglich) eingenommen und wurden anschliessend für die Therapiefortsetzung oder die Umstellung auf Anastrozol (1 mg täglich) randomisiert. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (Ereignis definiert als Lokal- oder Fernmetastase oder auch kontralateraler Brustkrebs). Beurteilt wurden ferner schwere und leichte Nebenwirkungen unter beiden Behandlungen.

Verlängertes krankheitsfreies Überleben

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 28 Monaten im Anschluss an die Randomisierung zeigte sich unter Anastrozol ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Tamoxifen. Der Vorteil des Aromatasehemmers zeigte sich für alle zuvor definierten Parameter, Alter, Nodalstatus, Grading, positiver Rezeptorstatus (für ER/PgR), wobei sich der Nutzen bei Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptor (PgR)-positiven Tumoren allerdings als (nicht signifikant) stärker erwies.

Unter dem Studienpräparat kam es zu 67 Ereignissen, unter Tamoxifen zu 110. Die ermittelte Hazard Ratio (HR) für ein Ereignis zum Zeitpunkt drei Jahre nach der Umstellung betrug für Anastrozol 0,60 (95% CI 0,44–0,81; $p=0,009$). Das ereignisfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt betrug 95,8 Prozent (versus 92,7% unter Tamoxifen). Fernmetastasen entstanden bei 3 Prozent (bzw. bei 5%) der Patientinnen; kontralaterale oder ipsilaterale Rezidive bei 16 Prozent (bzw. bei 23%). 24 brustkrebsbezogene Todesfälle traten in der Anastrozol-, 31 in der Tamoxifen-Gruppe auf.

Von den schweren Nebenwirkungen kam es in der Studiengruppe bei 34 Frauen (2%) zu Frakturen (vs. 16 Frauen, 1%), bei einer Frau (vs. 7) zu Endometriumkarzinom, bei drei Frauen (vs. 12) zu Thrombosen (je 1%). Von den leichteren Begleitwirkungen waren in der Anastrozol-Gruppe Nausea und Knochenschmerz tendenziell häufiger.

Zwei Wirkmechanismen

Die Autoren führen zwei mögliche Erklärungen für den Vorteil des Therapiewechsels an:

1. die sich niederschlagende Tamoxifen-Resistenz im mehrjährigen Behandlungsverlauf oder/und
2. die bessere Behandlungsoption mit Aromatasehemmer, da diese Substanzgruppe die peripheren Östrogenkonzentrationen auf extrem niedrige Spiegel senkt, während Tamoxifen als partieller Östrogen-Agonist wirkt.

Im Vergleich zur ATAC-Studie, in welcher Anastrozol gleich initial in der Adjuvanz gegeben wurde, war die Frakturrate in der Anastrozol-Gruppe in dieser Analyse niedriger; möglicherweise hat die vorangegangene Tamoxifengabe einen protektiven Effekt auf den Knochen gehabt. Betont wird aber, dass die Strategie, zunächst zwei Jahre Tamoxifen, anschliessend zwei bis drei Jahre Aromatasehemmer nicht als allgemein geltene Option für die Adjuvanz bei der betroffenen Patientinnengruppe zu sehen ist. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten vielmehr, dass es sehr sinnvoll sei, Frauen, die bereits zwei Jahre Tamoxifen eingenommen haben, auf einen Aromatasehemmer wie Anastrozol umzustellen – eben noch bevor es unter Tamoxifen zur Krankheitsprogression durch zelluläre Veränderungen gekommen ist. Auch bietet sich, so die Autoren, damit die Möglichkeit an, die endokrine Adjuvanz über mehr als fünf Jahre anzubieten. Die Überlebensvorteile dieser Strategie hatte bereits die MA-17-Studie mit dem Aromatasehemmer Letrozol (Femara®) vor einiger Zeit gezeigt. Weitere Studien zur Klärung der optimalen Sequenz, Dauer und Substanz in der adjuvanten Therapie mit Aromatasehemmern müssen folgen. ■

hir

Quelle:

Jakesz, R. 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: 455–461.