

## Überlebensvorteil durch adjuvantes Letrozol

Eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit dem Aromatasehemmer Letrozol bei Patientinnen mit primärem Brustkrebs im Anschluss an die fünfjährige postoperative Tamoxifen-Adjuvanz hat kürzlich Aufsehen erregt. Die Gabe von Letrozol hatte für die Frauen verglichen mit Plazebo schon nach vergleichbar kurzer Therapiedauer einen signifikanten Überlebensvorteil gebracht. Dies hatte die vorzeitige Entblindung der Studie zur Folge.

Der durchschlagende Therapieerfolg führte schon nach durchschnittlich 2,4 Behandlungsjahren zur Entblindung der Studie, um den Frauen der Kontrollgruppe die weitere adjuvante Therapie nicht vorzuenthalten. Beschlossen wurde der Studienabbruch von einer unabhängigen Ärztekommision (Daten- und Sicherheitsüberwachungskommision, National Cancer Institute of Canada, Clinical Trial Group).

Die postoperative Gabe von Tamoxifen über etwa fünf Jahre bei Frauen mit hormonabhängigem primärem Mammakarzinom in der Postmenopause, welche das krankheitsfreie Überleben nachweislich verlängert, ist als Standard in die St. Galler Konsensempfehlungen bei dieser Patientinnengruppe fest etabliert. Weitere Studien haben aber auch gezeigt, dass die länger als fünfjährige Tamoxifen-Gabe zu keiner weiteren Minimierung von Rezidiven und neuen Tumoren mehr führt. Erklärt wird dies mit der partiell antagonistischen und partiell agonistischen Wirkungsweise von Tamoxifen auf den Östrogenrezeptor.

Therapieerfolge, die bei metastisierendem Brustkrebs mit Aromatasehemmern, darunter Letrozol, erreicht wurden, veranlassen zu einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, bei der die Letrozol-Wirkung im Anschluss an die zirka fünfjährige adjuvante Tamoxifen-Gabe bei primärem Brustkrebs untersucht wurde.

### Evidenzbasiertes Studiendesign

5187 betroffene postmenopausale Frauen nach 4,6- bis 6-jähriger Tamoxifen-Thera-

pie wurden für eine fünfjährige Therapiedauer mit entweder 2,5 mg Letrozol oder Plazebo per os täglich randomisiert. Die Frauen wurden zur Evaluation in Gruppen nach ihrem Tumorrezeptorstatus (positiv oder unbekannt), Lymphknotenstatus (negativ, positiv oder unbekannt), sowie nach einer zuvor erhaltenen oder nicht erhaltenen Chemotherapie eingeteilt. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Primärerkrankung oder bis zur Entwicklung eines neuen Brustkrebses in der kontralateralen Brust. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Lebensqualität und Langzeitsicherheit. Die Frauen wurden bei Studienbeginn und einmal jährlich klinisch untersucht. Auftreten von Osteoporose, Knochenfrakturen und kardiovaskulären Erkrankungen wurde gesondert festgehalten.

### Deutlicher Therapieerfolg unter dem Verum

Die erste Interimsanalyse Mitte 2003 brachte nach durchschnittlich 2,4-jähriger Therapiedauer die folgenden Ergebnisse: Von 5187 Frauen in der Verum- und in der Kontrollgruppe kam es insgesamt bei 207 zu lokalen Rezidiven oder Fernmetastasen beziehungsweise neuen primären Karzinomen in der kontralateralen Brust.

75 von ihnen waren in der Letrozol-Gruppe, 132 in der Plazebogruppe. Rechnerisch kam es damit im Vergleich zu Plazebo unter Letrozol zu einer 43-prozentigen Rezidivreduktion und zu einer 46-prozentigen Reduktion einer Tumorentwicklung in der kontralateralen

Brust. Das geschätzte krankheitsfreie Vierjahres-Überleben betrug unter dem Verum 93 Prozent, unter Plazebo 87 Prozent. In der Plazebogruppe starben 43, in der Letrozol-Gruppe 31 Frauen.

Das Nebenwirkungspotenzial war in der Letrozol-Gruppe höher. Insbesondere leichtgradige Hitzewallungen, Arthritis, Arthralgien und Mylagien waren unter dem Verum häufiger. Bei 5,8 Prozent in der Letrozol-Gruppe wurde die neue Diagnose Osteoporose gestellt, in der Plazebogruppe bei 4,5 Prozent. Die Frakturaten waren in den Gruppen ähnlich. Zur Diskussion steht, inwieweit die Studienergebnisse verallgemeinert werden können, sich möglicherweise auf andere Aromatasehemmer übertragen lassen und wie das Nebenwirkungsrisiko zu bewerten ist. Entsprechende weitere Vergleichsstudien sind gefordert. ▲

hir

Quelle:

Goss, Paul E.: A randomized trial of letrozol in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349; 19.

## merksätze

- ▲ Bei postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem primärem Mammakarzinom verlängert die postoperative Gabe von Tamoxifen über etwa fünf Jahre das krankheitsfreie Überleben nachweislich.
- ▲ Die Gabe von Letrozol im Anschluss an die etablierte Tamoxifen-Adjuvanz führte verglichen mit Plazebo zu einer
  - signifikanten Rezidivreduktion (um 43 %) sowie
  - signifikanten Reduktion zu einer Tumorentwicklung in der kontralateralen Brust (um 46%)
- ▲ Das Nebenwirkungspotenzial war in der Letrozol-Gruppe höher. (v.a. Hitzewallungen, Arthralgien, Mylagien, Osteoporose)

# Neue Option bei primärem Brustkrebs in Sicht?

INTERVIEW MIT PROFESSOR HERRMANN

**ONKOLOGIE:** Herr Professor Herrmann, wie beurteilen Sie das Studienergebnis, insgesamt gesehen?

**Professor Dr. med. Richard Herrmann:** Einerseits ist es bemerkenswert, dass bereits nach relativ kurzer Beobachtungszeit ein hochsignifikanter Vorteil des Letrozol gegenüber dem Plazebo gezeigt werden konnte. Immerhin beträgt der p-Wert 0,00008. Die aus ethischen Gründen nachvollziehbare frühzeitige Entblindung der Studie bringt jedoch einige Dilemmata mit sich. Trotz der hohen Signifikanz beruhen die Zahlen im Vergleich zur Gesamtzahl der in dieser Studie behandelten Patientinnen auf einer sehr geringen Zahl von Events. Da die Studie jetzt entblindet ist, werden wir ungenügende Informationen bekommen über die Unterschiede zwischen einer längeren Einnahme von Letrozol und Plazebo sowohl bezüglich der Wirkung als auch bezüglich der Nebenwirkungen.

Neben Letrozol gibt es weitere neuere Aromatasehemmer, Exemestan (Aromasin®) und Anastrozol (Arimidex®), welche bei bestimmten Indikationen anstelle von Tamoxifen zur adjuvanten endokrinen Therapie bereits eingesetzt werden. Sehen Sie Anzeichen, dass Aromatasehemmer Tamoxifen verdrängen könnten?

**Herrmann:** Ob Aromatasehemmer Tamoxifen von der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen verdrängen werden, lässt sich jetzt noch nicht eindeutig beantworten. Insbesondere kann die jetzt vorgestellte Letrozol-Studie darauf keine Antwort geben. Voraussichtlich werden auch in der Zukunft sowohl Tamoxifen als auch Aromatasehemmer eingesetzt werden. Allerdings wissen wir heute noch nicht, in welcher Reihenfolge diese Substanzen eingesetzt werden sollten und über welche Dauer.



Richard Herrmann, Universitätsspital Basel

Welche Vorteile und welche Nachteile haben Aromatasehemmer nach derzeitigem Wissensstand gegenüber Tamoxifen?

**Herrmann:** In der primären adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in der Postmenopause zeigte Anastrozol (ATAC-Studie) gegenüber Tamoxifen einen kleinen, jedoch signifikanten Vorteil bezüglich rezidivfreiem Überleben. Die Verträglichkeit der Aromatasehemmer ist möglicherweise etwas schlechter, insbesondere können muskuloskeletale Nebenwirkungen häufiger auftreten. Auch klimakterische Beschwerden sind unter Aromatasehemmern etwas häufiger.

Welche Begleitmassnahmen empfehlen Sie zur Minderung von Nebenwirkungen der Aromatasehemmer, vor allem gegen das erhöhte Osteoporoserisiko und gegen klimakterische Beschwerden?

**Herrmann:** Vermutlich kommt es unter Aromatasehemmern zu einer erhöhten Osteoporoserate. Dies deutet sich in der jetzt publizierten Letrozol-Studie bereits

an und ist auch aufgrund des Wirkungsmechanismus der Aromatasehemmer zu erwarten. Etablierte Behandlungsmassnahmen gibt es noch nicht. Zurzeit wird der Einsatz von Bisphosphonaten getestet. In jedem Fall sollten die Patientinnen zur körperlichen Aktivität und zur Einnahme von Kalzium angehalten werden. Die Behandlung der klimakterischen Beschwerden ist schwierig. Bei manchen Frauen wirken Antidepressiva wie zum Beispiel Venlafaxin gut.

Ist der Einsatz eines Aromatasehemmers wie Letrozol auch bei prämenopausalen Frauen denkbar?

**Herrmann:** Nur bei Frauen, bei denen die Ovarialfunktion, zum Beispiel durch GN-RH-Analoga ausgeschaltet ist!

Für welche Frauen erscheint eine adjuvante Therapie mit Letrozol besonders interessant? Stellen Sie aktuell, nach den Ergebnissen dieser Studie, vermehrt Frauen auf dieses Präparat ein statt auf Tamoxifen?

**Herrmann:** Nach den jetzt vorliegenden Studienergebnissen ist Letrozol kein Ersatz für das Tamoxifen. Frauen in der Postmenopause, die fünf Jahre Tamoxifen-Behandlung hinter sich haben, informiere ich über die Möglichkeiten einer Weiterbehandlung mit Letrozol. Dabei ist es wichtig, die möglichen Nebenwirkungen und den erwünschten Effekt gegeneinander abzuwägen.

Herr Professor Herrmann, ich bedanke mich für dieses Gespräch.

Korrespondenzadresse:  
Professor Dr. med. Richard Herrmann  
Chefarzt der Abteilung für Onkologie  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital Basel  
E-Mail: herrmannr@uhbs.ch

Das Interview führte Bärbel Hirrlé