

# Nebenwirkungen der endokrinen Therapie beim Mammakarzinom

## Erkennen, Vorsorgen und Behandeln

Die endokrine Behandlung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms hat ihren festen Stellenwert, seitdem eine deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens nachgewiesen ist. Allerdings ist die Therapie mit Tamoxifen oder mit einem Aromatasehemmer mit Nebenwirkungen verbunden. Das Erkennen, die adäquate Behandlung und allenfalls Prävention gewisser Nebenwirkungen können nicht nur die Morbidität reduzieren, sondern auch die Compliance verbessern.

NATALIE GABRIEL

---

Rund zwei Drittel aller Mammakarzinome exprimieren Östrogen- und Progesteronrezeptoren an der Zelloberfläche oder im Zellkern und werden somit als hormonrezeptorpositiv bezeichnet. Der Hormonrezeptorstatus gilt nicht nur als bedeutender prognostischer Faktor, sondern bestimmt auch massgeblich die adjuvante Therapie.

---

### Aktuelle Standards der endokrinen adjuvanten Therapie

Bei der prämenopausalen Patientin gilt zurzeit eine fünfjährige Therapie mit Tamoxifen als Standard. Zudem wird bei hohem systemischem Risiko und hoher Hormonrezeptorexpression eine zusätzliche ovarielle Suppression mittels GnRH-Analoga empfohlen. Allerdings bestehen bis anhin noch Unklarheiten über die optimale Therapiedauer. Bei der postmenopausalen Patientin haben neben Tamoxifen Aromatasehemmer der dritten Generation, wie Exemestan (Aromasin<sup>®</sup>), Letrozol (Femara<sup>®</sup>), Anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>), einen festen Stellenwert. Im Gegensatz zu Tamoxifen, welches als Östrogenrezeptorblocker wirkt, hemmen die Aromatasehemmer die Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen in Geweben wie Fett, Muskel, Leber und Brustdrüse. Da sie praktisch keinen Effekt auf die ovarielle Östrogenproduktion haben, sind sie nur bei Patientinnen wirksam, die sich eindeutig in der Postmenopause befinden. Aromatasehemmer werden entweder von Beginn der

endokrinen Therapie an (upfront) (1, 2), nach zwei bis drei Jahren Tamoxifen (sequenziell) (3) oder im Anschluss an eine fünfjährige Tamoxifentherapie (extended) (4) eingesetzt.

---

### Stellenwert der Nebenwirkungsprofile

Die Nebenwirkungsprofile von Tamoxifen und Aromatasehemmern sind unterschiedlich.

Die Hauptnebenwirkungen von Tamoxifen sind hormonelle Ausfallerscheinungen, vaginale Blutungen, welche eine weitere Abklärung erfordern, ein erhöhtes Thromboembolierisiko und eine erhöhte Rate an Endometriumkarzinomen. Im Vergleich zur Behandlung mit Aromatasehemmern ist das Osteoporoserisiko unter Tamoxifen deutlich kleiner. Zudem treten weniger Arthralgien und Myalgien auf. Tamoxifen zeigt einen kardioprotektiven und cholesterinsenkenden Effekt.

Die Hauptnebenwirkungen der Aromatasehemmer sind Arthralgien und Myalgien sowie eine Erhöhung des Osteoporoserisikos. Verglichen mit Tamoxifen treten weniger thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, zudem leiden die Patientinnen weniger unter Hitzewallungen (siehe Abbildung 1).

### Hormonelle Entzugssymptome: Behandlung

Das Auftreten von hormonellen Entzugssymptomen kann durch

<b>Tamoxifen</b>		<b>Aromatasehemmer</b>
<b>Günstige Begleitwirkungen</b> <i>Risikoreduktion für:</i> ↓ Osteoporose ↓ Myalgien/Arthralgien ↓ Hyperlipidämie		<b>Günstige Begleitwirkungen</b> <i>Risikoreduktion für:</i> ↓ Thromboembolien ↓ Endometriumkarzinom
	<b>Unklare Auswirkungen auf:</b> Kognitive Funktion Sexuelle Funktion Kardiovaskuläres System	
<b>Ungünstige Begleitwirkungen</b> <i>Risikoerhöhung für:</i> ↑ Wallungen ↑ Vaginale Blutungen ↑ Thromboembolien ↑ Endometriumkarzinom		<b>Ungünstige Begleitwirkungen</b> <i>Risikoerhöhung für:</i> ↑ Osteoporose ↑ Myalgien/Arthralgien

Abbildung 1: Nebenwirkungsprofile von Tamoxifen und Aromatasehemmern: Benefit versus Risiko

- ▲ die Primärtherapie selbst oder
- ▲ die adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen oder
- ▲ (seltener) durch einen Aromatasehemmer

bedingt sein. Zudem durchleben viele Patientinnen aufgrund ihres biologischen Alters das Klimakterium: Wegen der Grundkrankheit besteht eine Kontraindikation für eine Hormonsubstitution; eine vor der Brustkrebsdiagnose bestehende Hormonsubstitution wurde abgesetzt. Die Lebensqualität kann durch das Auftreten von massiven Hitzewallungen deutlich eingeschränkt sein. Bei Hitzewallungen und Schlafstörungen können *Phytotherapeutika* wie *Cimicifugapräparate* (Cimifemin®, Climavita®) versucht werden, wobei bei sonstigen alternativmedizinischen Präparaten darauf geachtet werden muss, dass jene kein Soja enthalten. Andere nicht hormonelle, medikamentöse Möglichkeiten sind Vitamin E, Clonidin oder Methyldopa, wobei deren Wirksamkeit beschränkt respektive die Nebenwirkungen zum Teil relativ ausgeprägt sind.

Gute Erfahrungen wurden mit niedrig dosierten Antidepressiva aus der Gruppe der *Serotonin-Reuptake-Hemmer* gemacht. So wurde gezeigt, dass mit Venlafaxine (Efexor®) die Wallungen bis zu 61% (vs. 27% in der Placebogruppe) reduziert werden können (5). Als Dosierungsempfehlung gilt: 75 bis 150 mg morgens (Startdosierung 37,5 mg, dann steigern auf ma-

ximal 75 bis 150 mg/Tag). Mit Paroxetin (Deroxat®), 10 bis 20 mg/Tag, konnten die Wallungen um 40 bis 56% (vs. 13 bis 28% in der Placebogruppe) reduziert werden. Zudem zeigte die Paroxetindosis von 10 mg eine deutliche Verbesserung von Schlafstörungen (6). Fluoxetin (Fluoxetine®), 20 mg/Tag, reduzierte die Wallungen um 50% (vs. 36% im Placeboarm) (7). Es gilt allerdings zu bedenken, dass Serotonin-Reuptake-Hemmer Zytochrom-P-450-2D6-Isoenzym-Inhibitoren sind und dadurch eine minim geringere Wirksamkeit des Tamoxifens bedingen können. Zudem haben Serotonin-Reuptake-Hemmer vor allem in der Anfangsphase ein relativ breites Spektrum an Nebenwirkungen wie unter anderem Nausea, Mundtrockenheit, Gewichtsschwankungen und Libidoverlust, welche in Abwägung zum Nutzen gestellt werden müssen.

Neben den medikamentösen Behandlungen haben auch begleitende Lifestyle-Änderungen wie *vermehrte Bewegung, Meiden von Alkohol, Koffein, scharfen und heissen Speisen und Nikotin sowie Gewichtsreduktion* einen positiven Einfluss auf die Ausfallerscheinungen. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte eine Reduktion der Hitzewallungen um 68% sowie eine signifikante Reduktion von Angstzuständen und Depressionen nach fünf Wochen Hypnose-therapie (8).

Im Falle therapieresistenter Hitzewallungen unter Tamoxifen bei einer postme-

nopausalen Patientin kann der Wechsel von Tamoxifen auf einen Aromatasehemmer eine deutliche Verbesserung bringen.

Bei *genitaler Atrophiesymptomatik* wie *Dyspareunie* und *vaginaler Trockenheit* kann *Gleitgel* verwendet werden. Bei persistierender Symptomatik darf eine lokale Östrogenisierung mit Promestrien (Colpotrophine®) 1 bis 2 x/Woche erfolgen.

**Endometriumkarzinom:**

**Risiko und Abklärung**

Bei der Behandlung mit Tamoxifen ist zu beachten, dass dieses zwar eine anti-östrogene Wirkung auf das Brustdrüsengewebe, aber einen proliferativen Effekt auf das Endometrium besitzt. Dadurch ist das Risiko für Endometriumkarzinome bei Frauen unter Tamoxifen erhöht, und zwar um das Zwei- bis Dreifache (wie ohne Tamoxifen). Leider ist die vaginale Sonografie des Endometriums unter Tamoxifentherapie erschwert. Das Endometrium ist häufig mehr als 5 mm dick und zeigt eine Hyperechogenität mit Zystenbildung. Dementsprechend sind die Empfehlungen bezüglich Screening kontrovers. Eine kanadische Studie zeigte, dass von 304 Frauen bei zwei Dritteln unter Tamoxifentherapie ein pathologischer Sonografiebefund vorlag, welcher nach gängigen Kriterien weiterer histologischer Abklärungen bedurfte (9). Dabei wurde «nur» bei 6 Frauen ein Endometriumkarzinom gefunden, wobei bei allen eine Blutungsstörung vorlag. In derselben Studie wurde eine Endometriumsdicke > 9 mm als erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer Endometriumpathologie berechnet.

Bei Symptomfreiheit und fehlenden zusätzlichen Risikofaktoren sollte daher ein routinemässiges sonografisches Screening zurückhaltend eingesetzt werden. Bei Blutungsstörungen, unabhängig von der gemessenen Endometriumsdicke, ist auf jeden Fall eine histologische Abklärung indiziert.

**Arthralgien und Myalgien:**

**Risiko und Therapie**

Unter Aromatasehemmertherapie treten in 15 bis 36% symmetrische, diffuse Schmerzen an Händen, Knien, Hüften, Kreuz, Schultern und Füßen auf, welche

häufig mit Morgensteifigkeit verbunden sind. Das Auftreten dieser Symptome erfolgt meistens innerhalb der ersten zwei Behandlungsmonate. Gemäss den Daten aus der ATAC-Studie sind die Symptome im weiteren Therapieverlauf zu 50% nach 6 Monaten und zu 75% nach 18 Monaten wieder verschwunden (10). Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Gelenkbeschwerden wurden in diesem Kollektiv eine vorgängige Hormonersatztherapie, eine vorgängige Chemotherapie und ein BMI von  $> 30 \text{ kg/m}^2$  identifiziert (11). Gelenkbeschwerden führen häufig zu einem Complianceproblem und sind der häufigste Grund für einen Therapieabbruch.

Gelenkschmerzen können medikamentös mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern, COX-2-Hemmern, Paracetamol oder schwachen Opioiden behandelt werden. Auch Gewichtsabnahme und körperliche Betätigung können Besserung bringen. Falls ein Zusammenhang mit einer latenten Depression oder Schlafstörungen vermutet wird, können Antidepressiva oder ein Schlafmittel eingesetzt werden. Bei therapieresistenten Beschwerden kann entweder auf einen anderen Aromatasehemmer oder Tamoxifen gewechselt werden. Falls vermutet wird, dass kein Zusammenhang mit der endokrinen Therapie besteht, kann auch ein Auslassversuch unternommen werden, falls dies aus onkologischer Sicht vertretbar ist.

### Osteoporose und Frakturen: Risiko und Therapie

Bei Mammakarzinompatientinnen liegt generell ein erhöhtes Osteoporoserisiko vor, was einerseits durch das Alter und die Postmenopause (in der sich die meisten Mammakarzinompatientinnen befinden), andererseits durch Therapien wie Chemotherapie, Bestrahlung, Einsatz von GnRH-Analoga und Aromatasehemmern bedingt ist. Das Frakturrisiko unter Aromatasehemmern ist um das 1,5- bis 2-Fache höher als ohne Aromatasehemmer oder unter Tamoxifentherapie. Im «Knochensubprotokoll» der ATAC-Studie zeigte sich im Vergleich zu Tamoxifen eine kontinuierliche Abnahme der Knochendichte unter Anastrozol. Allerdings zeigte keine Patientin, die zu Beginn der endokrinen Therapie eine normale Kno-

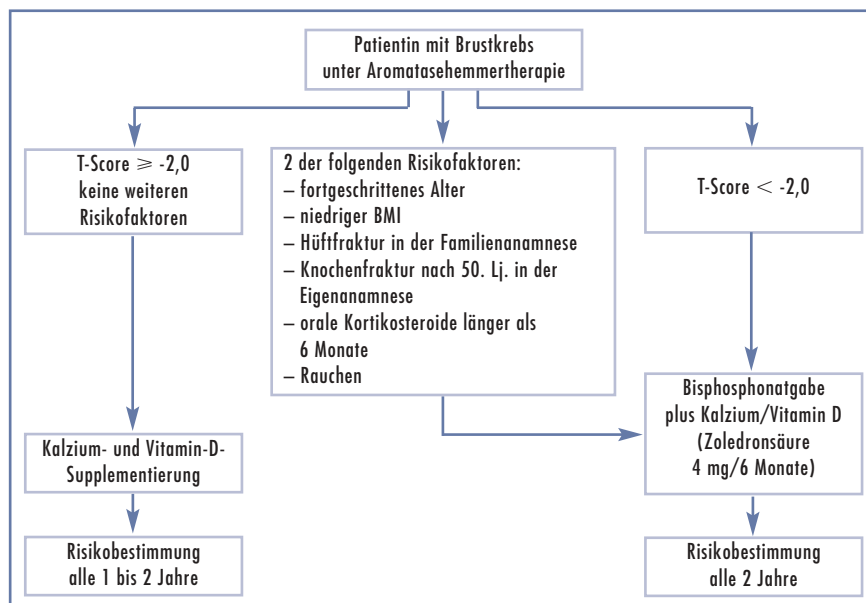


Abbildung 2: Empfehlungen zur Osteoporoseprävention unter Aromatasehemmer (15)

chendichte hatte, eine Osteoporose nach Abschluss der fünfjährigen Aromatasehemmerbehandlung (12). Die Frakturrate war in den vier Jahren nach Abschluss der Behandlung identisch mit derjenigen bei Frauen, die Tamoxifen erhalten hatten (1).

Gegenwärtig laufen mehrere Studien zum präventiven Einsatz von Zoledronsäure (Zometa®) unter Aromatasehemmertherapie. Die ABCSG-12-Studie untersucht 1800 prämenopausale Patientinnen, welche während drei Jahren mit GnRH-Analoga in Kombination entweder mit Tamoxifen oder mit Anastrozol (Arimidex®) therapiert wurden. Die Hälfte aller Patientinnen jedes Kombinationsarms bekam zusätzlich 4 mg Zoledronsäure alle sechs Monate. Es zeigte sich, dass sowohl unter der Kombination Tamoxifen plus GnRH-Analoga als auch unter der Kombination Anastrozol plus GnRH-Analoga die Knochendichte deutlich absank, wobei dies im Anastrozolarm deutlich ausgeprägter war. Im Gegensatz dazu konnte bei beiden Kombinationsarmen mit Zoledronsäure die Knochendichte stabil gehalten werden (13). Die Z-Fast- respektive Zofast-Studie untersucht postmenopausale Patientinnen, die «upfront» mit Letrozol behandelt werden. Die Hälfte wurde in einen Arm mit präventiver Zoledronsäuregabe alle sechs Monate von Beginn an randomisiert, während die andere Hälfte

erst Zoledronsäure erhielt, wenn die Knochendichtemessung einen T-Score  $< -2$  aufwies oder eine Fraktur auftrat. Die 36-Monate-Analyse der Z-Fast-Studie, welche gesamthaft die Daten von 377 Patientinnen analysierte, zeigte eine Abnahme der Knochendichte in der expektativen Gruppe von 2,95%. Von den Patientinnen in der expektativen Gruppe zeigten 13,4% eine starke Osteopenie mit einem T-Score von  $< -2$ . Gesamthaft haben 15% der Patientinnen dieser Gruppe mit Zoledronsäure begonnen (14). Auch hier zeigte sich, dass vor allem die Patientinnen, die schon zu Beginn der Aromatasehemmertherapie eine Osteopenie aufwiesen, im Verlauf der Therapie für das Auftreten einer Osteoporose speziell gefährdet waren.

Die aktuellen Empfehlungen zur Prävention einer Osteoporose unter Aromatasehemmertherapie sind in *Abbildung 2* gemäss den Empfehlungen von Hadji et al. (15) dargestellt. Generell wird empfohlen, vor Beginn der Aromatasehemmertherapie eine Knochendichtemessung durchzuführen und auch weitere Risikofaktoren wie Alter, Kortikosteroidtherapie, Nikotinabusus, tiefer BMI sowie positive persönliche und familiäre Anamnese für osteoporotische Frakturen in die Evaluation einer prophylaktischen Therapie mit einem Bisphosphonat einzubeziehen. Während des Zeitraums der Aromatase-

## Merksätze

- ▲ Die Hauptnebenwirkungen von Tamoxifen sind hormonelle Ausfallerscheinungen, vaginale Blutungen, erhöhtes Thromboembolierisiko und erhöhte Endometriumkarzinomrate.
- ▲ Die Hauptnebenwirkungen von Aromatasehemmern sind Arthralgien und Myalgien sowie erhöhtes Osteoporoserisiko.
- ▲ Bei Hitzewallungen zeigen niedrig dosierte Serotonin-Reuptake-Hemmer eine gute Wirksamkeit, jedoch bei einem relativ breiten Spektrum an möglichen Nebenwirkungen.
- ▲ Bei postmenopausalen Blutungen unter Tamoxifen ist auf jeden Fall eine histologische Abklärung notwendig.
- ▲ Arthralgien und Myalgien unter Aromatasehemmern treten in 15 bis 36% auf, meistens in den ersten Behandlungsmonaten, und verschwinden zu 50% innerhalb von 6 Monaten wieder.
- ▲ Alle Patientinnen unter Aromatasehemmern sollten mit Kalzium und Vitamin D<sub>3</sub> substituiert werden. Es wird empfohlen, eine Basisosteodensometrie sowie eine Verlaufsosteodensometrie alle 2 Jahre durchzuführen.

tasehemmertherapie sollte alle zwei Jahre eine Kontrollosteodensometrie durchgeführt werden. Zu beachten ist,

dass die Knochendichtemessung unter Aromatasehemmertherapie zurzeit in der Schweiz keine Pflichtleistung der Krankenkassen ist.

Alle Patientinnen unter Aromatasehemmertherapie sollten mit Kalzium (1200 mg/Tag) und Vitamin D<sub>3</sub> (400–600 mg/Tag), z.B. Calcimagon®-D3, substituiert werden. ▲



Dr. med. Natalie Gabriel  
Klinik für Gynäkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Frauenklinikstrasse 10  
8091 Zürich  
E-Mail: natalie.gabriel@usz.ch

### Quellen:

1. Forbes JF et al.: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 45–53.
2. Coates AS et al.: Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1–98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 486–92.
3. Coombes RC et al.: Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9561): 559–70.
4. Goss PE et al.: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19): 1793–802.
5. Loprinzi CL et al.: Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–63.
6. Stearns V et al.: Paroxetine Is an Effective Treatment for Hot Flashes: Results From a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 23: 6919–6930.
7. Loprinzi CL et al.: Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 20: 1578–83.
8. Elkins G et al.: Randomized Trial of a Hypnosis Intervention for Treatment of Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2008; Sep 22 (Epub ahead of print).
9. Fung MFK et al.: Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 154–159.
10. Buzdar AU.: *J Clin Oncol* 2006; 24: 551, ASCO 2006, Abstract #551.
11. Sestak J et al.: Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, explanatory analysis. *The Lancet Oncology*; 9(9): 866–872.
12. Eastell R et al.: Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol*; 26: 1051–1057.
13. Gnant M et al.: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *The Lancet Oncology* 2008 Sep; 9(9): 840–9.
14. Brufsky A: oral presentation #27, SABCS 2007.
15. Hadji et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Onc*, August 2008; 19: 1407–1416.