

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Mai 2010)

Anastrozol

zur adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms postmenopausaler Frauen

Handelpräparat / Dosierung

Arimidex® / 1 x 1 mg/Tag

Wirkstoffklasse

Nicht-steroidaler Aromatasehemmer vom Imidazoltyp.

Zugelassene Indikation¹

- adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht-fortgeschrittenem, invasivem Mammakarzinom
- adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht-fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bereits 2 bis 3 Jahre eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen erhalten haben (= sequenzielle Therapie)
- Behandlung postmenopausaler Frauen mit östrogenrezeptorpositivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom

Fazit

1. Bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptor positivem frühem Mammakarzinom bleibt die primäre fünfjährige Gabe von Tamoxifen Mittel der Wahl in der adjuvanten Therapie²⁹. Eine Reduktion der 15-Jahres-Mortalität durch Tamoxifen im Vergleich mit Placebo ist durch Studien belegt³⁰. Kurzzeit- und Langzeitverträglichkeit sind gut bekannt.
2. Die primäre Anwendung von Anastrozol statt Tamoxifen über fünf Jahre führt bei Nachbeobachtungen bis zu acht Jahren lediglich zu einer marginalen Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit. Das Gesamtüberleben bleibt unbeeinflusst.
3. Bei Kontraindikationen für oder Unverträglichkeit von Tamoxifen stellt die fünfjährige initiale Therapie mit Anastrozol eine Option dar.
4. Klinisch relevante Ergebnisse aus direkten Vergleichen von Anastrozol mit anderen Aromatasehemmern in der initialen adjuvanten Therapie liegen bisher nicht vor.
5. Die Datenlage für eine sequenzielle Behandlung mit Tamoxifen und Anastrozol (d.h. Wechsel von Tamoxifen auf Anastrozol oder umgekehrt innerhalb der ersten fünf Jahre) ist derzeit unzureichend und eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen Gabe von Tamoxifen nicht belegt. Eine solche sequenzielle Therapie sollte nur im Rahmen klinischer Studien erfolgen; zu klären bleiben auch optimaler Zeitpunkt des Wechsels und optimale Abfolge der Substanzen.
6. Die erweiterte adjuvante Behandlung mit Anastrozol über drei Jahre nach fünfjähriger Therapie mit Tamoxifen kann nach ausführlicher Information über Nutzen und Risiken in besonderen Situationen erwogen werden, z. B. bei hohem Rezidivrisiko.
7. Das Störwirkungsprofil von Anastrozol unterscheidet sich von dem von Tamoxifen durch häufigere Frakturen und möglicherweise häufigere kardiovaskuläre Ereignisse. Die Langzeitverträglichkeit ist unzureichend geklärt. Endometriumkarzinome und Thromboembolien scheinen seltener aufzutreten als unter Tamoxifen.

Klinische Daten / Therapeutischer Nutzen bei der adjuvanten Behandlung

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien sowie systematische Übersichten bzw. Meta-Analysen solcher Studien herangezogen. Die Recherche erfolgte in Medline² sowie in der Cochrane-Datenbank³ und im Studienregister der National Institutes of Health⁴ (letztes update 03/2010). Von der Bewertung wurden neoadjuvante Studien, Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und Studien an prämenopausalen Patientinnen ausgeschlossen. Folgende Studien zu Anastrozol, die abgeschlossen sind oder zu denen es Volltextpublikationen von Zwischenauswertungen gibt, wurden bei der vorliegenden Bewertung berücksichtigt: **ATAC, ITA, ARNO 95, ABCSG 8, ABCSG 6a**. Anastrozol-Studien, die noch am Laufen sind, oder zu denen noch keine Ergebnisse publiziert sind, werden lediglich kurz skizziert: **MA.27, FACE, GIM-3-FATA, DATA, SALSA**.

Bei der Bewertung onkologischer Arzneimittelstudien ist auf die Definition der Wirksamkeitsendpunkte zu achten, da sie sich von Studie zu Studie unterscheiden können. In den Studien zu Aromatasehemmern wird unter „erkrankungsfreier Zeit“ („disease-free survival“) die Kombination der im Folgenden genannten Komponenten a) bis e) mit oder ohne Komponente d) oder die Kombination der Komponenten a) bis c) oder die Kombination der Komponenten a) + b) + d) + e) verstanden; unter „ereignisfreier Zeit“ („event-free survival“) wird die Kombination der Komponenten a) bis c) oder a) bis d) verstanden; unter der „rezidivfreien Zeit“ („relapse- oder recurrence-free survival“ oder „time-to-recurrence“) wird die Kombination der Komponenten a) und b) verstanden:

- Zeit bis zum frühesten Auftreten eines lokalen Rezidivs (loco-regionales Rezidiv), oder
- Zeit bis zum frühesten Auftreten eines distalen Rezidivs (Fernmetastase), oder
- Zeit bis zum frühesten Auftreten eines neuen bzw. kontralateralen Brustkrebses, oder
- Zeit bis zum frühesten Auftreten eines neuen sekundären Tumors (nicht Brustkrebs), oder
- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

Begriffe wie „disease-free survival“ oder „event-free survival“ werden hier bewusst mit „erkrankungsfreier Zeit“ bzw. „ereignisfreier Zeit“ bezeichnet, um einen sonst suggerierten Einfluss auf die Überlebenszeit zu vermeiden. Das „overall survival“ wird mit „Gesamtüberleben“ übersetzt. Anstelle der oder zusätzlich zu den Zeitanalysen für die Endpunkte werden in manchen Studien die Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten erfasst, beispielsweise „disease recurrence“ und nicht oder nicht nur „disease-free survival“. Hier ist wichtig, ob per definitionem nur die Erstereignisse oder auch Folgeereignisse mit erfasst werden.

Bei der adjuvanten Anwendung der Aromatasehemmer wird die initiale adjuvante von der erweiterten adjuvanten Behandlung unterschieden. Die initiale adjuvante Behandlung wird weiter differenziert in eine durchgängige initiale und eine sequenzielle initiale Behandlung. Die durchgängige initiale adjuvante Behandlung entspricht einer fünfjährigen Therapie ohne endokrine Vorbehandlung; hierbei können Aromatasehemmer als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Tamoxifen eingesetzt werden. Bei der sequenziellen Therapie wird meist initial mit Tamoxifen begonnen und nach zwei oder drei Jahren auf einen Aromatasehemmer gewechselt; es kann aber auch mit einem Aromatasehemmer begonnen und auf Tamoxifen gewechselt werden. Die adjuvante Behandlung wird in der Regel auf 5 Jahre begrenzt. Von einer erweiterten adjuvanten Behandlung spricht man, wenn nach einer mindestens 5-jährigen Behandlung die adjuvante Therapie mit einem anderen Mittel weiter geführt wird. Die initiale 5-jährige Behandlung kann hierbei aus einer Monotherapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer oder aus einer sequenziellen adjuvanten Therapie bestehen. In Studien zur sequenziellen Anwendung adjuvanter Therapien ist besonderes Augenmerk auf die Ereigniserfassung zu legen. Aussagekräftige Ergebnisse zur sequenziellen Anwendung liefern nur solche Studien, die die Sequenz zum Zeitpunkt der Randomisierung vorgeben und die Ereignisse ab Randomisierung und nicht erst ab dem Switch der Behandlung zählen.

Die Anwendung von Anastrozol zur adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms wird im Rahmen folgender Therapiestrategien untersucht:

durchgängige initiale adjuvante endokrine Behandlung

ANA	vs. TAM	ATAC
ANA+TAM	vs. TAM	ATAC
ANA+TAM	vs. ANA	(ATAC)
ANA	vs. anderer A-INH	MA.27, FACE, GIM-3-FATA

sequenzielle initiale adjuvante endokrine Behandlung

TAM->ANA	vs. TAM	ITA, ARNO 95, ABCSG 8
TAM->ANA	vs. ANA	GIM-3-FATA
TAM->kurzANA	vs. TAM->langANA	DATA

erweiterte adjuvante endokrine Behandlung

TAM 5 Jahre, dann ANA	vs. TAM 5 Jahre, dann PLAC bzw. nichts	ABCSG 6a
TAM 5 Jahre, dann kurzANA	vs. TAM 5 Jahre, dann langANA	SALSA

Studien mit Volltextpublikationen zu Studienergebnissen

ATAC-Studie

Die 1996 begonnene dreiarmlige **ATAC-Studie**⁵⁻¹¹ verglich die Anwendung von ANA mit TAM und deren Kombination (ANA+TAM). In die Studie wurden 9.366 Patientinnen eingeschlossen, 84% mit positivem und 16% mit unbekanntem Rezeptorstatus. Primärer Endpunkt war die erkrankungsfreie Zeit, definiert als Zeit bis zum Auftreten eines lokalen oder distalen Rezidivs, einer neuen Brustkrebserkrankung oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Zwischenauswertungen erfolgten nach 33⁵, 47⁶, 68⁸ und 100⁸ Monaten. Die Endauswertung ist für 2010 geplant, wenn die Randomisierung für alle Patientinnen mindestens 10 Jahre zurückliegt. Der ANA+TAM Arm wurde nach der zweiten Zwischenauswertung vorzeitig geschlossen^{6;7}, da sich keine Überlegenheit im Vergleich mit TAM zeigte und darüber hinaus das Nebenwirkungsprofil der Kombination ungünstiger zu sein schien als das von ANA und TAM allein.

Nach einer Beobachtungszeit von 68 Monaten^{7;9} waren noch 81,6% der mit ANA behandelten und 79,1% der mit TAM behandelten Patientinnen erkrankungsfrei ($p=0,01$). Bei den hormonrezeptorpositiven Patientinnen war der Unterschied geringfügig deutlicher. Die Gesamtsterblichkeit blieb unbeeinflusst (13,2% vs. 13,5%). Auch in der Analyse nach 100 Monaten⁸ waren unter ANA mehr Patientinnen erkrankungsfrei als unter TAM (73,6% vs. 71,3%, $p=0,025$). Der Effekt war unter den hormonrezeptorpositiven Patientinnen wiederum etwas klarer (76,4% vs. 73,0%, $p=0,003$). Die Gesamtsterblichkeit jedoch blieb weiterhin unbeeinflusst (20,3% vs. 20,2%). Hinsichtlich der Lebensqualität, die allerdings nur bei 692 einer Monotherapie zugeteilten Patientinnen untersucht wurde, zeigten sich nach 5 Jahren insgesamt keine Unterschiede. Im ANA Arm klagten die Patientinnen allerdings vermehrt über sexuelle Funktionsstörungen^{9;10;12}.

Patientinnen unter TAM brachen häufiger die Studie ab und unter TAM war auch die Rate der Abbrüche wegen Nebenwirkungen höher als unter ANA (11,1% vs. 14,4%, $p=0,0002$)^{7;9}. Arthralgien (35,6% vs. 29,4%), Frakturen (11,0% vs. 7,7%), kardiovaskuläre Ischämien (4,1% vs. 3,4%), Karpaltunnelsyndrome (2,5% vs. 0,7%), Parästhesien (7,0% vs. 4,7%), Anstiege der alkalischen Phosphatase (1,8% vs. 0,3%) und Hypercholesterinämien (9,0% vs. 3,5%) traten unter ANA häufiger auf als unter TAM. Unter ANA seltener beobachtet als unter TAM wurden venöse Thromboembolien (2,8% vs. 4,5%), zerebrovaskuläre Ereignisse (2,0% vs. 2,8%), Hitzewallungen (35,7% vs. 40,9%), vaginale Blutungen (5,4% vs. 10,2%), vaginale Ausflüsse (3,5% vs. 13,2%), Hysterektomien (1,3% vs. 5,1%), Harninkontinenzen (7,9% vs. 10,1%), Muskelkrämpfe (4,3% vs. 7,6%), Anämien (3,7% vs. 5,1%) und Nagelstörungen (1,7% vs. 3,0%). Neoplasien waren in beiden Gruppen gleich häufig (6,6% vs. 6,7%)^{7;9}.

ITA-Studie, ARNO 95-Studie und ABCSG 8-Studie

Die italienische **ITA-Studie** und die deutsche **ARNO 95-Studie** verglichen bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit frühem Mammakarzinom, die bereits über zwei bis drei Jahre TAM erhalten hatten, ANA mit TAM über weitere zwei bis drei Jahre. Die österreichische **ABCSG 8-Studie** (Studienbeginn 1996) verglich dagegen als Strategien die Gabe von TAM über fünf Jahre mit dem Wechsel nach zwei bis drei Jahren von TAM auf ANA für weitere zwei bis drei Jahre. Bei allen dreien handelt sich um offene randomisierte Vergleiche. Für die **ITA-Studie**^{13;14} und die **ARNO 95-Studie**¹⁵ liegen gesonderte Auswertungen vor. Die Ergebnisse der **ABCSG 8-Studie** wurden nicht gesondert, sondern nur zusammen mit denen der **ARNO 95-Studie** in einer gepoolten Zwischenauswertung¹⁶ sowie in einer Metaanalyse publiziert, die alle drei Studien zusammen ausgewertet hat¹⁷. Die Ergebnisse der **ITA-Studie** wurden zudem zusammen mit denen einer Sequenzvergleichsstudie (**GROQTA 4B-Studie**) ausgewertet, die mit Aminogluthemid durchgeführt wurde^{18;19}.

In die **ITA-Studie** wurden lediglich 448 Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus und Lymphknotenbefall eingeschlossen, obwohl eine Fallzahl von 996 geplant war¹³. Der vorzeitige Abbruch der Rekrutierung mindert die Ergebnissicherheit der Studie. Primärer Endpunkt war die rezidivfreie Zeit, definiert als Zeit bis zum Auftreten eines loko-regionalen oder distalen Rezidivs (exklusive kontralateraler Brustkrebs). Weitere prädefinierte Endpunkte waren die ereignisfreie Zeit (definiert als Zeit bis zum Auftreten eines loko-regionalen Rezidivs, von Fernmetastasen, eines neuen Primärtumors (inklusive der kontralateralen Brust) oder von nicht mit Brustkrebs assoziierten Todesfällen) und das Gesamtüberleben.

36 Monate nach Umstellung auf ANA¹³ waren 94,6% der Patientinnen gegenüber 85,8% der mit TAM weiterbehandelten Patientinnen rezidivfrei ($p=0,001$) und 92,4% gegenüber 80,0% ereignisfrei ($p=0,0002$). Auch nach 64 Monaten¹⁴ fiel das Ergebnis zugunsten der Umstellung auf ANA aus (rezidivfrei: 87,4% vs. 79,6%, $p=0,01$; ereignisfrei: 82,5% vs. 72,0%, $p=0,005$). Todesfälle waren 36 bzw. 64 Monate nach Umstellung unter TAM zwar numerisch, aber nicht signifikant häufiger als unter ANA (4 vs. 10, $p=0,1$ bzw. 12 vs. 21, $p=0,1$). Lipidstoffwechselstörungen traten unter ANA häufiger (8,1% vs. 1,4%) und gynäkologische Störwirkungen (inklusive Endometriumkarzinome) seltener auf als unter TAM (1,3% vs. 8,4%). Für gastrointestinale oder Muskelbeschwerden, Venenthrombosen, Knochenfrakturen, kardiovaskuläre, Haut- oder Krebserkrankungen (inklusive kontralateraler Brustkrebs, exklusive Endometriumkarzinom) ergaben sich keine Unterschiede.

In der **ARNO 95**-Studie zeigte sich nach hochgerechnet drei Jahren beim primären Endpunkt erkrankungsfreie Zeit (93,5% vs. 89,3%, $p=0,049$; definiert als Zeit bis zum Rezidiv jeglicher Lokalisation, kontralateralen Brustkrebs oder bis zum Tod) und beim Gesamtüberleben (96,9% vs. 94,3%, $p=0,045$) ein grenzwertig signifikanter Vorteil für die Umstellung auf ANA im Vergleich zur Weiterbehandlung mit TAM¹⁵. Auffällig ist jedoch die hohe Verlustrate bei der Nachbeobachtung der Patientinnen, die bereits nach einem Jahr etwa 20% beträgt. Zudem sind die Daten in der Publikation auffällig diskrepant mit denen, die für die **ARNO 95**-Studie bei ihrer gepoolten Auswertung zusammen mit der **ABCSG 8**-Studie angegeben werden¹⁶. Einen validen Beleg für einen Überlebensvorteil oder eine Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit durch Umstellung von TAM auf ANA bietet die Studie deshalb nicht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse insgesamt traten nach Umstellung auf ANA seltener auf als unter TAM (22,7% vs. 30,8%); Frakturen waren unter beiden Behandlungen gleich häufig.

Im Jahre 2004 wurde beschlossen, die **ABCSG 8**-Studie nur gemeinsam mit der **ARNO 95**-Studie auszuwerten. In der **gepoolten Auswertung**¹⁶ wurde nach einer Beobachtungszeit von 28 Monaten bei 3.224 Patientinnen (962 der **ARNO 95**-Studie und 2.262 der **ABCSG 8**-Studie) die ereignisfreie Zeit seit Umstellung der endokrinen Therapie betrachtet. Diese war definiert als Zeit bis zu einem Rezidiv jeglicher Lokalisation oder einem kontra-lateralen Brustkrebs und entspricht dem primären Endpunkt der **ABCSG 8**-Studie, nicht aber dem der **ARNO 95**-Studie. Nach hochgerechnet drei Jahren waren 95,8% der auf ANA umgestellten Patientinnen ereignisfrei gegenüber 92,7% der mit TAM weiterbehandelten Patientinnen ($p=0,0008$). Unterschiede beim Gesamtüberleben fanden sich nicht (97,2% unter ANA vs. 96,3% unter TAM, $p=0,16$). Unter den unerwünschten Ereignissen waren nach Umstellung Frakturen unter ANA häufiger (2,1% vs. 1,0%, $p=0,015$). Thrombosen (0,2% vs. 0,8%, $p=0,034$), venöse Embolien (0,1% vs. 0,6%, $p=0,064$) und Endometriumkarzinome (0,1% vs. 0,7%, $p=0,069$) traten hingegen unter Weiterbehandlung mit TAM häufiger auf. Myokardinfarkte waren unter beiden Behandlungsarmen gleich häufig (0,2% vs. 0,1%, $p=1,0$). Beide Studien wurden nach der gepoolten Auswertung vorzeitig beendet, weil Kriterien, die beim Entscheid der gemeinsamen Analyse festgelegt wurden, erfüllt waren (Nachweis der Überlegenheit von ANA), und obwohl erst 55% der Patientinnen die Studien vollständig durchlaufen hatten. Schon das Poolen der Studien ist kritisch zu sehen, da sie verschiedene Konzepte und Fragestellungen aufweisen: während die **ABCSG 8**-Studie den Wechsel von TAM auf ANA nach zwei bis drei

Jahren als Therapiestrategie untersucht, vergleicht die **ARNO 95**-Studie ANA mit TAM bei über zwei bis drei Jahre mit TAM vorbehandelten Patientinnen. Zudem fanden das Poolen, der Abbruch der Studien sowie die Wahl des bei der Analyse betrachteten Endpunkts in Kenntnis der Ergebnisse der offen durchgeführten Studien statt. Das Potenzial für ein verzerrtes Ergebnis bei der gemeinsamen Analyse muss deshalb als hoch eingeschätzt werden. Zusammen mit der Datendiskrepanz und der hohen Abbruchrate in der **ARNO 95**-Studie können die Ergebnisse der gepoolten Auswertung nicht als Beleg für einen Vorteil der sequenziellen Anwendung von ANA nach TAM gegenüber TAM alleine angesehen werden.

Eine weitere **Metaanalyse**¹⁷ wertet die österreichische, deutsche und italienische Studie gemeinsam aus und findet nach einer Beobachtungszeit von 30 Monaten (**ABCSG 8**-Studie: 24,4 Monate, **ARNO 95**-Studie: 32,7 Monate, **ITA**-Studie: 50,4 Monate) ebenfalls Vorteile für die Umstellung auf ANA statt der Weiterbehandlung mit TAM: erkrankungsfreie Zeit (HR 0,59, $p<0,0001$), ereignisfreie Zeit (HR 0,55, $p<0,0001$) und Gesamtüberlebenszeit (HR 0,71, $p=0,04$) sind unter der sequenziellen Therapie länger. Aus oben beschriebenen Gründen ist auch das Poolen der drei Studien kritisch zu sehen. Zudem fällt auf, dass die Ereigniszahlen, die in die Metaanalyse für die Studien eingehen, auch hier teils erhebliche Diskrepanzen zu denen aufweisen, die in den Einzelpublikationen berichtet werden. Zusammen mit dem Ausschluss von insgesamt mehr als 25% der ursprünglich randomisierten Patientinnen für die Nachbeobachtung können die Ergebnisse der Metaanalyse deshalb als nicht aussagekräftig angesehen werden.

ABCSG 6a-Studie

In die **ABCSG 6a**-Studie²⁰ wurden 852 von vorgeesehenen 1.700 hormonrezeptorpositiven Patientinnen der **ABCSG 6**-Studie²¹ eingeschlossen, die für fünf Jahre adjuvant TAM mit oder ohne zwei Jahre Aminoglutethimid erhalten hatten und darunter erkrankungsfrei waren. In der Extensionsstudie erhielten die Patientinnen dann randomisiert für drei weitere Jahre ANA oder keine antihormonelle Behandlung. Bei der Nachbeobachtung über 62,3 Monate war die rezidivfreie Zeit, definiert als Zeit bis zum Rezidiv oder einem kontralateralen Brustkrebs, unter ANA signifikant länger (92,9% vs. 87,8%, $p=0,031$); das Gesamtüberleben blieb jedoch unbeeinflusst (89,6% vs. 88,2%, $p=0,57$). Relevante unerwünschte Ereignisse (Frakturen, Thromboembolien, Myokardinfarkte) traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war unter ANA höher. Unter ANA beendete jede dritte, ohne antihormonelle Behandlung jede fünfte Patientin Studie vorzeitig.

Studien ohne Volltextpublikationen zu Studienergebnissen

MA.27-Studie

Die 2003 begonnene **MA.27-Studie**²² vergleicht über fünf Jahre primär die ereignisfreie Zeit und sekundär das Gesamtüberleben unter ANA und EXE in der initialen adjuvanten Therapie bei 6.840 hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Laut NIH-Studienregister ist die Rekrutierung abgeschlossen und mit dem Studienabschluss im Jahr 2011 zu rechnen⁴. Bisher liegen keine publizierten Ergebnisse vor.

FACE-Studie

Die 2005 begonnene **FACE-Studie** untersucht über fünf Jahre bei 4.000 postmenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientinnen primär den Einfluss von ANA gegenüber LET auf die erkrankungsfreie Zeit²³⁻²⁵ und sekundär auf das Gesamtüberleben. Nach Angaben im NIH-Studienregister wurde die Studie im Februar 2008 und damit offenbar vorzeitig beendet⁴. Ergebnispublikationen liegen zur Studie bislang nicht vor.

GIM-3-FATA-Studie

Die 2007 begonnene, sechssarmige **GIM-3-FATA-Studie** bei 10.000 Patientinnen mit frühem Mammakarzinom untersucht ANA, EXE oder LET über fünf Jahre als Monotherapie oder sequenziell über drei Jahre nach zwei Jahren Vortherapie mit TAM²⁶. Sie wird Direktvergleiche der Aromatasehemmer untereinander und Strategievergleiche (sequenziell vs. nicht-sequenziell) zulassen. Geprüft wird primär die erkrankungsfreie Zeit und sekundär das Gesamtüberleben. Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase, mit dem Abschluss wird 2016 gerechnet.

SALSA-Studie

Die 2004 begonnene **SALSA-Studie** vergleicht bei 3.500 Patientinnen, die fünf Jahre lang endokrin vorbehandelt und darunter erkrankungsfrei waren, eine zwei- mit einer fünfjährigen Weiterbehandlung mit ANA²⁷. Primärer Endpunkt ist die erkrankungsfreie Zeit. Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase, mit dem Abschluss wird 2020 gerechnet.

DATA-Studie

Die 2006 begonnene **DATA-Studie** vergleicht bei 1.900 hormonrezeptorpositiven, über zwei bis drei Jahre adjuvant mit TAM vorbehandelten Patientinnen die Weiterbehandlung mit ANA für drei oder sechs Jahre²⁸. Primärer Endpunkt ist auch hier die erkrankungsfreie Zeit. Laut NIH-Studienregister ist die Rekrutierung der Studie beendet und der Studienabschluss 2016 zu erwarten⁴. Publikationen zu Zwischenauswertungen gibt es nicht.

Wirkungsweise

Anastrozol (ANA) ist ein nicht-steroidaler selektiver Aromatasehemmer (Aromatasehemmer der so genannten 3. Generation), der die Östrogen-Produktion durch eine reversible Blockierung der Umwandlung von Androgenen in Estrone und Estradiol in nicht-ovariellen Geweben hemmt. Die Synthese von Gluko- und Mineralokortikosteroiden wird nicht beeinflusst. ANA selbst hat keine Glukokortikosteroidwirkung.¹

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen beruhen überwiegend auf dem durch die pharmakologische Wirkung bedingten Östrogenentzug. Sie ähneln denen unter Tamoxifen, unterscheiden sich aber in einigen Aspekten. Sehr häufig (10%) sind Hitzewallungen, Asthenie, Kopfschmerz, Übelkeit, Hautausschläge sowie Knochen- und Gelenkschmerzen. Häufig (1 – <10%) sind Appetitstörungen (insbesondere Anorexie), Erbrechen, Diarrhoe, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Karpaltunnelsyndrom, Alopezie, Exantheme, Trockenheit der Scheide und Vaginalblutungen, erhöhte Leberenzyme, Hypercholesterinämie. Selten bzw. in Einzelfällen treten anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme und Stevens-Johnson-Syndrom auf. Durch die Senkung der endogenen Östrogenproduktion kann eine Reduktion der Knochendichte und Osteoporose hervorgerufen werden. Weitere unerwünschte Wirkungen sind den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.¹

Wichtige Kontraindikationen und Warnhinweise

Prämenopausale Frauen dürfen keine Aromataseinhibitoren erhalten, da sie Ovulationen auslösen können. Der Postmenopausenstatus sollte gegebenenfalls laborchemisch bestätigt werden. Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 20ml/min), mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung und bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aromataseinhibitoren.¹

Wechselwirkungen

Aromataseinhibitoren sollten nicht in Kombination mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese ihre Wirkung aufheben können. Aromataseinhibitoren werden in unterschiedlichem Ausmaß über Enzyme des Cytochrom P450 Systems metabolisiert. Klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt.¹

Abkürzungen

A-INH	Aromataseinhibitor
ANA	Anastrozol
EXE	Exemestan
HR	Hazard Ratio
NIH	National Institutes of Health
PLAC	Placebo
TAM	Tamoxifen

Akronyme

ABCSG	Austrian Breast and Colorectal Cancer Study
ARNO	ARimidex NOLvadex
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
DATA	different Durations of adjuvant Anastrozole Therapy After 2-3 years breast cancer
FACE	Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation
GIM-3-FATA	Gruppo Italiano Mammella-3 Femara Arimidex Tamoxifen Aromasin
ITA	Italian Tamoxifen Anastrozole
MA.27	keine Akronym-Übersetzung
SALSA	Secondary Adjuvant Long-term Study with Arimidex

Literatur

- 1 AstraZeneca GmbH. Arimidex® 1 mg Filmtabletten (Anastrozol). Fachinformation 2009;6 Seiten.
- 2 National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed. Literaturdatenbank online 2009.
- 3 Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. Literaturdatenbank online 2010.
- 4 National Institutes of Health. www.clinicaltrials.gov. Studienregister online 2009.
- 5 Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324):2131-2139.
- 6 Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98(9):1802-1810.
- 7 Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9453):60-62.
- 8 Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. 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.
- 9 Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hocht-Boes G et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(8):633-643.
- 10 Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3):273-284.
- 11 Duffy SR, Distler W, Howell A, Cuzick J, Baum M. A lower incidence of gynecologic adverse events and interventions with anastrozole than with tamoxifen in the ATAC trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(1):80-87.
- 12 Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(21):4261-4271.
- 13 Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5138-5147.
- 14 Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7:vii10-vii14.
- 15 Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen

- compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(19):2664-2670.
- 16 Jakesz R, Jonat W, Gnani M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C 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(9484):455-462.
 - 17 Jonat W, Gnani M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7(12):991-996.
 - 18 Boccardo F, Rubagotti A. Switching to aromatase inhibitors in early breast cancer. *Lancet* 2007; 369(9561):533-535.
 - 19 Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, Buzzi F, Cruciani G, Farris A et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer* 2007; 109(6):1060-1067.
 - 20 Jakesz R, Greil R, Gnani M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(24):1845-1853.
 - 21 Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, Kubista E, Gnani M, Menzel C et al. Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6. *J Clin Oncol* 2003; 21(6):984-990.
 - 22 NCIC Clinical Trials Group, North Central Cancer Treatment Group, Cancer and Leukemia Group B, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Southwest Oncology Group (SWOG), International Breast Cancer Study Group (IBCSG). A Randomized Phase III Trial Of Exemestane Versus Anastrozole In Postmenopausal Women With Receptor Positive Primary Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00066573 und NCT00438529(Stand 2010 03 05):
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00066573>-
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00438529>.
 - 23 Novartis Pharma GmbH. Comparison Trial of Letrozole to Anastrozole in the Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor and Node Positive Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2009; NCT00248170 ((Stand 2009 10 15)):http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00248170.
 - 24 O'Shaughnessy J. A decade of letrozole: FACE. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:67-74.
 - 25 Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? *Cancer Invest* 2007; 25(1):14-18.
 - 26 Gruppo Italiano Mammella (GIM). Study of Anastrozole, Letrozole, or Exemestane With or Without Tamoxifen in Treating Postmenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer That Has Been Completely Removed By Surgery. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00541086 ((Stand 2010 03 05)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541086.
 - 27 AstraZeneca GmbH. Secondary Adjuvant Long Term Study With Arimidex (SALSA). *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00295620((Stand 2010 03 05)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00295620.
 - 28 AstraZeneca GmbH. A Prospective Randomised, Open, Multicentre, Phase III Study to Assess Different Durations of Anastrozole Therapy After 2 to 3 Years Tamoxifen as Adjuvant Therapy in Postmenopausal Women With Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010;NCT00301457 ((Stand 2010 03 05)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301457.
 - 29 Deutsche Krebsgesellschaft eV (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. W Zuckschwerdt Verlag GmbH 2008; 1. Aktualisierung(ISBN 978-3-88603-934-0):308 Seiten.
 - 30 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Mai 2010