

Jahrgang 20

Nummer 7/1998

Neue Aromatasehemmer (T. Koch & E. Gysling) 25
Aromatasehemmer sind heute die wichtigsten Medikamente in der sekundären Hormontherapie des metastasierenden Mammakarzinoms. Bei 10 bis 20% der damit behandelten Frauen lassen sich objektiv feststellbare Remissionen erreichen. Anastrozol und Letrozol, die neuen nicht-steroidalen Aromatasehemmer, sind besser verträglich und einfacher in der Verabreichung als Aminogluethimid.

Synopsis

Neue Aromatasehemmer

T. Koch & E. Gysling

Bei Frauen nach der Menopause ist die *Hormontherapie* des Mammakarzinoms von grosser Bedeutung. Primär gelangt dabei Tamoxifen (Nolvadex® u.a.) zum Einsatz. Dies gilt sowohl für die adjuvante Hormontherapie als auch für die *palliative Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms*.

Wenn die primäre Hormontherapie (Tamoxifen) zunächst erfolgreich ist, die Krankheit später aber doch fortschreitet, so kann in der Regel von einer zweiten (eventuell auch noch von einer dritten) Hormontherapie wiederum ein palliativer Erfolg erwartet werden. Aromatasehemmer sind heute die meistverwendete Option einer sekundären Hormonbehandlung («second line»). Gestagene wie Megestrolacetat (Megestat®) und Medroxyprogesteronacetat (Farlutal® u.a.) haben mehr unerwünschte Wirkungen und werden deshalb meistens erst in dritter Linie berücksichtigt.

Wirkungsweise

Aromatasehemmer hemmen das Enzym, welches für die Bildung von Östrogenen aus androgenen Vorstufen verantwortlich ist. Bei Frauen nach der Menopause entstehen Östrogene durch Aromatase-Einwirkung in der Haut, in den Muskeln, in der Leber und im Fettgewebe aus Androstendion und Testosteron, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Auch im Mammakarzinom-Gewebe ist die Aromatase sehr häufig vorhanden: Rund 75% der Mammakarzinome synthetisieren ebenfalls Östrogene.¹ Es zeigt sich dabei eine starke Korrelation zwischen positivem Östrogenrezeptor und dem Nachweis der intratumoralen Aromatase.²

Das Ziel der Behandlung ist es, die Östrogenspiegel maximal abzusenken und so die Tumorzellen der ungünstigen hormonalen Einwirkung zu entziehen.

Aromatasehemmer / Übersicht

In der Tabelle 1 sind einige Merkmale der heute in der Schweiz erhältlichen Aromatasehemmer zusammengestellt.

Aminogluethimid (Orimeten®) war der erste Aromatasehemmer, der klinisch eingesetzt wurde. Diese Substanz hat Nachteile: Sie hemmt auch die Synthese anderer adrenaler Steroide, weshalb gleichzeitig Kortikosteroide (z.B. Cortisol) substituiert werden müssen. Ausserdem kann Aminogluethimid Schläfrigkeit, Lethargie und Schwindel verursachen. Aminogluethimid wirkt als Induktor verschiedener Zytochrome und kann deshalb Arzneimittelinteraktionen verursachen.

Formestan (Lentaron®) wurde 1995 in pharma-kritik besprochen.³ Es handelt sich um einen steroidalen Aromatasehemmer. Es hat eine ähnliche Struktur wie Androstendion und hemmt die Aromatase kompetitiv. Dieses Medikament ist besser verträglich als Aminogluethimid, muss jedoch intramuskulär verabreicht werden. Daten neuerer Formestan-Studien werden weiter unten erwähnt.

In den letzten Jahren sind zwei neue Aromatasehemmer eingeführt worden (Anastrozol und Letrozol). Der vorliegende Text ist in erster Linie diesen beiden Medikamenten gewidmet.

Anastrozol

Anastrozol (Arimidex®), 1,3-Benzendiacetonitril, ist ein nicht-steroidaler, selektiver Aromatasehemmer, der zu einer starken Abnahme der Östrogenspiegel führt. Die Synthese von Gluko- und Mineralokortikosteroiden wird nicht beeinflusst. Anastrozol selbst hat keine Steroidwirkung.⁴

Pharmakokinetik

Anastrozol wird nach oraler Aufnahme rasch und gut resorbiert; das Ausmass der Resorption wird von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Das Medikament wird zu etwa 85% via hepatische Biotransformation eliminiert; die Metaboliten sind pharmakologisch nicht aktiv. Nur rund 10% einer Dosis finden sich unverändert im Urin. Die Plasmahalbwertszeit bei Frauen nach der Menopause beträgt etwa 50 Stunden; ein Fließgleichgewicht wird bei regelmässiger täglicher Verabreichung nach rund zwei Wochen erreicht.

Tabelle 1: In der Schweiz erhältliche Aromatasehemmer

Wirkstoff	Markenname	Übliche Dosis	Relative Wirksamkeit*	Kosten pro Monat (CHF)**
Aminoglutethimid	Orimeten®	250-1000 mg/Tag	91%	85.- (+)
Anastrozol	Arimidex®	1 mg/Tag	97%	284.-
Formestan	Lentaron®	250 mg/2 Wochen	85%	407.-
Letrozol	Femara®	2,5 mg/Tag	99%	284.-

* Prozentuale Hemmung der Aromatase in vivo

** Unter Verwendung der grössten Originalpackung

(+) Für eine Tagesdosis von 500 mg; zusätzlich Kosten der Kortikoids substitution.

Klinische Studien

Bisher sind nur wenige randomisierte Studien mit Anastrozol veröffentlicht worden. Ein Bericht der europäischen Arzneimittelbehörden (EPAR) liegt nicht vor.

Anastrozol ist in zwei Multizenterstudien bei 764 postmenopausalen Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom als sekundäre Hormontherapie untersucht worden. Es handelte sich um Patientinnen, bei denen es unter Tamoxifen zum weiteren Fortschreiten der Krankheit bzw. zum Rezidiv gekommen war. Sie erhielten täglich einmal 1 mg oder 10 mg Anastrozol oder *Megestrolacetat* (4mal 40 mg/Tag). Der Verlauf unter der Behandlung wurde nach den von der «Union Internationale Contre le Cancer» festgelegten Kriterien beurteilt (siehe Tabelle 2). Die mediane Beobachtungszeit betrug zunächst etwa 6 Monate. Innerhalb dieser Zeit ergaben sich bei allen drei Behandlungsgruppen ähnliche Resultate: rund 10% der Frauen hatten eine objektiv feststellbare Tumorremission («complete» und «partial response») und bei weiteren 20 bis 30% der Frauen blieb die Krankheit stationär («no change»)⁵.

Über den weiteren Verlauf dieser Studien wurde in einer zweiten Publikation berichtet, die bei den überlebenden Patientinnen eine mediane Beobachtungszeit von 31 Monaten erfasst. Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Todes war unter der kleineren Anastrozol-Dosis (1 mg/Tag) am längsten, nämlich knapp 27 Monate. In der Megestrolgruppe betrug diese Zeit knapp 23 Monate. Der Überlebensvorteil der Frauen, die täglich 10 mg Anastrozol erhielten, war dagegen nicht signifikant. Nach zwei Jahren lebten noch rund 55% der mit Anastrozol behandelten, aber nur 46% der mit Megestrol behandelten Frauen.⁶

In einer *randomisierten Studie* bei postmenopausalen Frauen mit metastasierendem Mammakarzinom wurde Anastrozol mit Formestan verglichen. Bisher sind erst Daten zur Beeinflussung des Östrogenspiegels auswertbar: Mit Anastrozol konnte der Östrogenspiegel im Durchschnitt um 20% signifikant stärker gesenkt werden als mit Formestan.⁷

Zurzeit sind Studien im Gange, die einen möglichen Einsatz von Anastrozol als adjuvante Therapie oder als primäre Hormontherapie bei metastasierendem Brustkrebs prüfen.

Unerwünschte Wirkungen

In den erwähnten Studien hatte Anastrozol gesamthaft weniger unerwünschte Wirkungen als Megestrolacetat. Deutlich häufiger klagten die mit Anastrozol behandelten Frauen aber über Kopfschmerzen (etwa 15%), Brechreiz (18%) und Erbrechen (10%) sowie über Durchfall (8%). Auch Müdigkeit/Asthenie war häufig (bei etwa 15%) zu beobachten. Infolge der antiöstrogenen Wirkung sind ferner bei 12% Wallungen und vereinzelt vaginale Blutungen aufgetreten. Bei etwa 15% der behandelten Frauen war die γ GT erhöht. Unter Megestrolacetat waren Ödeme, Dyspnoe und Gewichtszunahme mindestens doppelt so häufig wie unter Anastrozol.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Anastrozol (Arimidex®) wird einmal täglich als Tablette zu 1 mg eingenommen. Es ist zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms nach Versagen von Tamoxifen zugelassen und kassenzulässig. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz leichten bis mässigen Grades ist keine Dosismodifikation notwendig. Anastrozol soll nicht vor der Menopause verwendet werden und ist insbesondere in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Bei Verwendung der grösseren Originalpackung kostet eine Anastrozol-Behandlung 284 Franken pro Monat.

Letrozol

Letrozol (Femara®), ein Benzhydryltriazol-Derivat, ist wie Anastrozol ein selektiver nicht-steroidaler Aromatasehemmer und weist eine gewisse Strukturähnlichkeit mit dem letzteren auf. Von allen zurzeit verfügbaren Aromatasehemmern hat Letrozol die stärkste hemmende Wirkung auf die Aromatase und führt entsprechend zu einer Abnahme der Östrogenspiegel um mehr als 95%. Die Cortisolspiegel werden offenbar nur wenig und die Gestagen- und Aldosteronspiegel gar nicht beeinflusst.⁸

Pharmakokinetik

Letrozol wird nach oraler Einnahme rasch und praktisch vollständig resorbiert. Etwa 1 Stunde nach der Einnahme sind maximale Plasmaspiegel erreicht; gleichzeitige Nahrungsaufnahme verzögert die Spitzenkonzentrationen, reduziert die gesamte systemisch verfügbare Menge jedoch nicht. Letrozol wird im wesentlichen

durch CYP2A6 und CYP3A4 metabolisiert; es entsteht ein inaktiver Carbinolmetabolit. Die Exkretion erfolgt über die Nieren. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 42 Stunden.

Klinische Studien

Auch zu Letrozol liegen bisher erst verhältnismässig wenige Studienresultate vor; ebenso fehlt noch ein Bericht der europäischen Arzneimittelbehörden (EPAR).

In einer doppelblinden Multizenterstudie erhielten 551 Frauen mit einem lokal fortgeschrittenen oder einem metastasierenden Mammakarzinom täglich 2,5 mg Letrozol (n=174), 0,5 mg Letrozol (n=188) oder 160 mg *Megestrolacetat* (n=189) als sekundäre Hormontherapie. Die Daten wurden nach einer Beobachtungszeit von 3 bis 4 Jahren ausgewertet. In einer Tagesdosis von 2,5 mg ergab Letrozol in bezug auf objektivierbare Remissionen (CR+PR, siehe Tabelle 2) mit 24% ein signifikant besseres Resultat als *Megestrolacetat* (16%) oder die kleinere Letrozoldosis (13%). Auch die Dauer der Remissionen war unter Letrozol 2,5 mg/Tag länger als unter *Megestrolacetat*. Der Vergleich der beiden Letrozoldosen zeigte eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich der gesamten Überlebensdaten.⁹

Die Wirksamkeit von Letrozol als sekundäre Hormontherapie (nach Versagen der primären Tamoxifenbehandlung) wurde in einer offenen randomisierten Multizenterstudie auch gegen *Aminoglutethimid* getestet. Insgesamt 555 postmenopausale Frauen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinom erhielten täglich 0,5 mg Letrozol (n=192), 2,5 mg Letrozol (n=185) oder 500 mg *Aminoglutethimid* (n=178). Den Patientinnen der *Aminoglutethimid*gruppe wurden zusätzlich Kortikosteroide substituiert. In dieser Studie hatten knapp 20% der mit der höheren Letrozoldosis behandelten Frauen eine objektiv feststellbare Tumoremision («complete» und «partial response»); unter 0,5 mg Letrozol täglich waren es 17% und unter *Aminoglutethimid* 12%. Auch die mediane Dauer des Ansprechens auf die Therapie war für die 2,5-mg-Dosis von Letrozol mit 21 Monaten am längsten; mit *Aminoglutethimid* wurde nur eine Wirkdauer von 14 Monaten erreicht.¹⁰

In zwei kleineren randomisierten Studien wurden die kleinere und die grössere Letrozoldosis (0,5 bzw. 2,5 mg/Tag) auf ihre Eignung

als *tertiäre* Hormontherapie geprüft. 91 Patientinnen, die schon zwei verschiedene Hormontherapien gehabt hatten, erhielten die eine oder die andere Letrozoldosis. Hier wurde mit beiden Dosen etwa bei 20% eine objektivierbare Remission erreicht. Die mediane Zeit bis zum erneuten Fortschreiten der Krankheit war jedoch unter 2,5 mg/Tag länger (154 Tage) als unter 0,5 mg/Tag (97 Tage).¹¹

Auch mit Letrozol werden zurzeit Studien durchgeführt, in denen die Eignung des Medikamentes zur adjuvanten oder zur primären palliativen Hormontherapie geprüft wird.

Unerwünschte Wirkungen

Etwa ein Drittel der mit Letrozol Behandelten klagen über unerwünschte Symptome. In den erwähnten Studien hatten 5 oder mehr Prozent aller Patientinnen Kopfschmerzen, Brechreiz/Erbrechen, Müdigkeit, Wallungen oder Ödeme. Seltener sind Haarausfall, Exantheme, Dyspepsie und Muskelschmerzen. Im Vergleich mit *Aminoglutethimid* und *Megestrolacetat* verursacht Letrozol gesamthaft weniger unerwünschte Wirkungen. *Aminoglutethimid* verursacht insbesondere viel häufiger Exantheme, *Megestrolacetat* mehr thromboembolische Ereignisse und eine häufigere Gewichtszunahme.

Dosierung/Verabreichung/Kosten

Letrozol (Femara®) wird einmal täglich als Tablette zu 2,5 mg eingenommen. Es ist zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms nach Versagen von Tamoxifen zugelassen und kassenzulässig. Bei Leber- oder Niereninsuffizienz leichten bis mässigen Grades ist keine Dosismodifikation notwendig. Letrozol soll nicht vor der Menopause verwendet werden und ist insbesondere in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die Behandlungskosten sind identisch mit denjenigen von Anastrozol und betragen monatlich 284 Franken.

Formestan

Seit dem Erscheinen des pharma-kritik-Textes zu Formestan (Lentaron®) sind weitere Studien publiziert worden:

In einer randomisierten Studie aus der Schweiz erhielten 179 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom entweder Formestan (250 mg i.m. alle 2 Wochen) oder *Megestrolacetat* (160

Tabelle 2: Onkologische Begriffe bei metastasierenden Tumoren

CR = **Complete Response** = vollständiges Verschwinden sämtlicher Tumormanifestationen für mindestens 30 Tage (zwei unabhängige Beobachtungen)

PR = **Partial Response** = Abnahme der messbaren Tumordimensionen um mindestens 50% für mindestens 30 Tage (zwei unabhängige Beobachtungen) sowie Fehlen von neuen Läsionen bzw. Zunahme einzelner Tumoren

CR + PR = **Objective Response** = Objektiv nachweisbare Besserung

NC oder SD = **No Change / Stable Disease** = Weder PR noch PD zu beobachten

PD = **Progressive Disease** = Zunahme der messbaren Dimension mindestens eines Tumors um 25% oder mehr bzw. Auftreten einer neuen Tumormanifestation

TTP = **Time to Progression** = Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und Verschlechterung (PD) bzw. Tod

TTF = **Time to Treatment Failure** = Zeitintervall zwischen Therapiebeginn und Verschlechterung oder Tod während der Therapie, Therapieabbruch im Zusammenhang mit der Krankheit oder der Therapie

mg/Tag per os). Die Hälfte der Patientinnen hatte vorher Tamoxifen als adjuvante Therapie erhalten. Mit den beiden Behandlungen wurde dieselbe Ansprechrate (17% objektivierte Besserungen) erreicht. Bei 25% der mit Formestan und bei 22% der mit Megestrolacetat Behandelten fand sich eine Stabilisierung der Krankheit. Die Zeit bis zur erneuten Fortschreiten der Krankheit war in den beiden Gruppen ebenfalls praktisch identisch (Formestan: 120 Tage, Megestrolacetat: 111 Tage). Gesamthaft fanden sich etwa gleich viele Nebenwirkungen in den beiden Studiengruppen. Megestrolacetat verursachte aber deutlich häufiger kardiovaskuläre Probleme (insbesondere tiefe Venenthrombosen) und eine Gewichtszunahme. Unter Formestan wurden dagegen häufiger Wälungen, Schlafstörungen und eine leichte Leukopenie beobachtet.¹²

In einer offenen italienischen Studie erhielten 152 Frauen Formestan als Hormontherapie beim ersten Tumorrezidiv. Alle zwei Wochen wurden 250 mg oder 500 mg Formestan i.m. verabreicht. Gesamthaft sprachen 30% auf die niedrigere, 40% auf die höhere Formestandosis an.¹³

Die Vergleichsstudie mit Anastrozol wurde bereits erwähnt; klinische Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Formestan (Lentaron®) ist wesentlich teurer als die beiden neuen Aromatasehemmer. Bei üblicher Dosierung (250 mg alle 2 Wochen) entstehen monatliche Kosten von 407 Franken.

Kommentar

Selbst wenn die initiale Behandlung eines Mammakarzinoms erfolgreich verläuft und eine sinnvolle adjuvante Therapie durchgeführt wird, muss leider während vielen Jahren damit gerechnet werden, dass doch noch ein Rezidiv und Metastasen auftreten. Ist dies aber der Fall, so liegt eine nach heutigem Wissen unheilbare Krankheit vor. Häufig ist es jedoch möglich, auch Frauen mit fortgeschrittener Krankheit eine Behandlung anzubieten, die ihnen noch eine längere Zeit mit guter Lebensqualität verspricht. Für solche Patientinnen sind nach der Menopause Hormontherapien in der Regel die erste und am besten verträgliche Option.

Die neuen Aromatasehemmer, die hier beschrieben werden, stellen für die sekundäre Hormontherapie gegenüber anderen Medikamenten einen Fortschritt dar. Bei wahrscheinlich ähnlicher Wirksamkeit sind sie besonders im Vergleich mit Aminoglutethimid und den Gestagenen mit geringeren Nebenwirkungen verbunden. Als «second line»-Hormontherapie erreicht zwar keines dieser Arzneimittel die Ansprechrate von Tamoxifen, wenn es als primäre Hormontherapie eingesetzt wird. Objektivierte Besserungen, wie sie bisher für Anastrozol und Letrozol gefunden wurden (bei 10 bis 20%), entsprechen mehr oder weniger den bisherigen Erfolgen einer «second line»-Hormontherapie. Frauen, die gut auf eine erste Hormonbehandlung angesprochen haben, haben in der Regel die besten Chancen, auch unter weiteren hormonalen «Eingriffen» eine Remission zu erreichen.

Ganz problemlos vertragen werden auch die neuen Aromatasehemmer nicht. Besonders gastrointestinale Symptome und Antiöstrogen-Effekte können den Patientinnen Beschwerden verursachen. Studien zur palliativen Krebsbehandlung sollten heute unbedingt auch verschiedene Kriterien der Lebensqualität genau erfassen.

Im übrigen gibt es noch einige Fragen, die sich aufgrund der bisher veröffentlichten Studien nicht beantworten lassen. Ob den neuen Aromatasehemmern ein Stellenwert in der adjuvanten Therapie oder als primäre Therapie bei Metastasen zukommt, wird sich erst sagen lassen, wenn die jetzt begonnenen Studien zu diesen Fragen abgeschlossen sind. Im Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie wird zu klären sein, ob die Verträglichkeit der Aromatasehemmer auch über Jahre zufriedenstellend ist. Da mit Formestan ein Aromatasehemmer zur Verfügung steht, der einen anderen Wirkungsmechanismus als die nicht-steroidalen Verbindungen aufweist, wäre schliesslich auch wichtig zu wissen, ob sich nach Versagen von Anastrozol oder Letrozol noch ein Versuch mit Formestan lohnt.

Literatur

- 1 Miller WR. et al. Cancer Res 1982; 42 (Suppl): S3365-8
- 2 Bounter F et al. J Clin Oncol 1992; 10: 438-46
- 3 Gysling E. pharma-kritik 1995; 17: 35-6
- 4 Wiseman LR, Adkins JC. Drugs Aging 1998; 13: 321-32
- 5 Buzdar A et al. J Clin Oncol 1996; 14: 2000-11
- 6 Buzdar AU et al. Cancer 1998; 83: 1142-52
- 7 Kleeberg UR et al. Oncology 1997; 54 (Suppl 2): S19-22
- 8 Lamb HM, Adkins JC. Drugs 1998; 56: 1125-40
- 9 Dombernowsky P et al. J Clin Oncol 1998; 16: 453-61
- 10 Gershanovich M et al. Ann Oncol 1998; 9: 639-45
- 11 Ingle JN et al. Cancer 1997; 80: 218-24
- 12 Thürlimann B et al. Eur J Cancer 1997; 33: 1017-24
- 13 Bajetta E et al. Ann Oncol 1997; 8: 649-54

Diese Nummer wurde am 20. Februar 1999 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

Internet-Adresse: <http://www.infomed.org>

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistenten: Thomas Koch, Katharina Spanaus, Thomas Weissenbach
Verlagsmitarbeiterin: Judith Künzler
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 98.- (Studierende Fr. 49.-),
Zweijahresabonnement Fr. 182.-, Einzelnummer Fr. 7.-
Infomed-Verlags-AG, Postfach 528, 9501 Wil
Telefon (071) 910 08 66, Telefax (071) 910 08 77, e-mail: infomed@infomed.org
© 1999 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.