

Renaissance der ovariellen Suppression?

Neue Daten zur antihormonellen Therapie der jungen Frau

Steffen Wagner

Auf dem 37. SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium, 9.–13.12.2014) wurden die praxisrelevanten Ergebnisse zur antihormonellen Therapie in der Prämenopause vorgestellt und intensiv diskutiert. Nach den kürzlich präsentierten Ergebnissen der ATLAS- (1) und ATTOM-Studie (2), den Daten zur zehnjährigen Tamoxifen-Therapie (3) sowie der kontrovers aufgenommenen Aromatasehemmer-Therapie in der Prämenopause (4, 5) überraschte die komplette Auswertung der SOFT-Studie (6) mit neuen Aspekten der ovariellen Suppression (Ovarian Function Suppression, OFS).

Im Rahmen der SOFT-Studie wurden 3.066 prämenopausale Patientinnen in folgende Gruppen randomisiert: Tamoxifen-Monotherapie, OFS+Tamoxifen und OFS+Exemestan. In 81% der Fälle erfolgte die OFS medikamentös (Triptorelin). 53% erhielten eine Chemotherapie; eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen, die danach noch prämenopausale Estradiolspiegel aufwiesen.

Während sich bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,6 Jahren im Gesamtkollektiv kein signifikanter Unterschied bezüglich des Rezidivrisikos zeigte, profitierten vor allem sehr junge Patientinnen < 35 Jahre (OFS + TAM: 11,2 %, OFS + Exemestan: 15,7 % absolute Risikoreduktion; s. Abb. 1) und solche, bei denen aufgrund des Risikoprofils eine Chemotherapie durch-

geführt wurde (OFS + TAM: 4,5 %, OFS + Exemestan: 7,7 % absolute Risikoreduktion), von einer OFS. In der Gruppe der Patientinnen mit niedrigem Risiko, die keine Chemotherapie erhalten hatten, waren unter alleiniger Tamoxifen-Therapie nach 5 Jahren beachtliche 95,8% rezidivfrei geblieben.

Die Schwere der klimakterischen Symptome war unter zusätzlicher Ovarialsuppression erwartungsgemäß höher als unter einer Tamoxifen-Monotherapie, vor allem bei Patientinnen ohne vorherige Chemotherapie (v. a. Hitzewallungen, Libidoverlust und Scheidentrockenheit). Die Unterschiede traten besonders in den ersten zwei Jahren der Therapie zutage, danach glichen sich die Nebenwirkungsraten an (7). Unter Exemestan + OFS zeigte sich ein ähnlich schwerwiegendes Nebenwirkungsspektrum mit besonders häufigen muskuloskelettären Beschwerden und sexuellen Störungen.

Die vorliegenden Daten stehen im Widerspruch zu den bisherigen Daten zur Ovarialsuppression in der Prämenopause, die keinen Zusatzeffekt unter Tamoxifen nachweisen konnten (8).

Ungeachtet dessen ist die OFS als alleinige endokrine Therapie in Fällen ohne adjuvante Chemotherapie jedoch effektiv wie eine Tamoxifen-Therapie, beispielsweise bei Kontraindikationen gegen Letztere (9).

Die POEM-Studie (10) konnte weiterhin nachweisen, dass eine OFS als Ovarschutz vor der adjuvanten Chemotherapie effektiv war (s. auch FRAUENARZT 2/2015, S. 142–145). Bemerkenswert war dies vor allem deshalb, da ausschließlich hormonezeptornegative Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden.

Fazit für die Praxis

Tamoxifen über fünf bis zehn Jahre bleibt weiterhin die Standardtherapie in der Prämenopause. Abbildung 2

SOFT-Studie: Rezidivfreies Überleben in der Altersgruppe < 35 Jahre

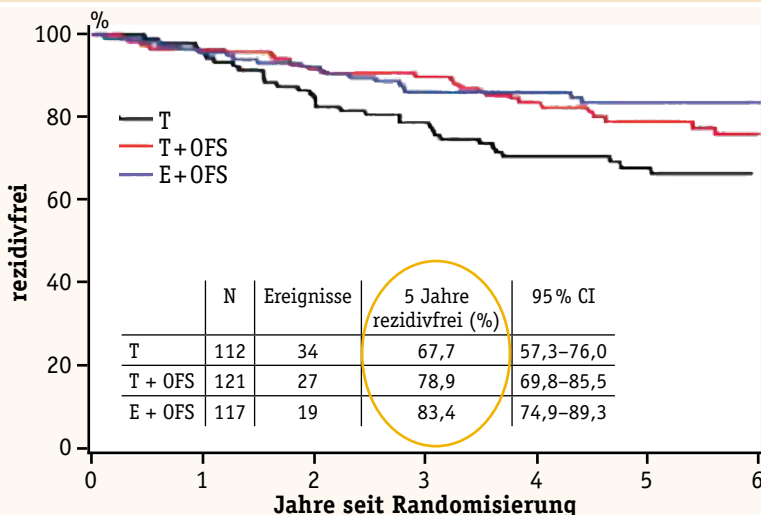


Abb. 1: Subgruppenanalyse sehr junger Patientinnen (<35 Jahre) in der SOFT-Studie. 350 Patientinnen (11,5%) waren jünger als 35 Jahre, 94% davon erhielten eine Chemotherapie.

Wechseljahresbeschwerden?

Wenden Sie das Blatt zugunsten Ihrer Patientinnen.



VELBIENNE® Für Frauen in der Menopause.

Lindert Wechseljahresbeschwerden und enthält eine ausbalancierte Hormonkombination aus 1 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest.



VELBIENNE® 1 mg/2 mg Filmtabletten

Abgekürzte Verschreibungsinformation für VELBIENNE® 1 mg/2 mg Filmtabletten
Zus.: 1 Filmtbl. enth.: Estradiolvalerat 1,0 mg (entspricht 0,764 mg Estradiol) u. Dienogest 2,0 mg. **Sonst. Bestandt.:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Stärke (Mais), Povidon K30, Magnesiumstearat, Poly(vinylalkohol), Titanoxid, Macrogl 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid, Eisen(II,III)-oxid. **Anwend.:** Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandl. von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt. **Dos.:** 1 Tbl. tägl. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmäß. f. d. Anwend.:** Bei Vorliegen od. Verdacht auf VTE od. ATE, Einnahme abbrechen; enth. Lactose. Fachinformation beachten! **Gegenanz.:** besteh. od. früh. Brustkrebs bzw. entsprech. Verdacht; estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. entsprech. Verdacht (v. a. Endometriumkarzinom); nicht abgekl. Blutungen!; Genitalbereich; unbehänd. Endometriumhypertrophie, früh. od. besteh. venöse thromboembol. Erkrankung (v. a. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); bek. thrombotische Erkrankung (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel); besteh. od. erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembol. Erkrankung (v. a. Angina pectoris, Myokardinfarkt); akute Lebererkrank. od. zurückliegende Lebererkrank., solange sich d. relevant. Leberenzym-Werte nicht normalisiert haben; Porphyrie. **Schwang./Stillz.:** Kontraindiziert. bei Schwang. u. in d. Stillzeit. Einnah. sofort abbrechen. **Nebew.:** häufig: Kopfschm., Übelkeit, Üterine/vag. Blutungen einschließl. Zwihschenblutungen, Brustschm., Hitzewallungen, Gewichtszunahme, Depression, Anorexia nervosa, Aggressivität, Schläflosigkeit, Nervosität, Benommenh., Anorgasme, verrin-gerte Libido, Migräne, Schwindelgefühl, Parästhesie, Hyperkinese, ven. Thrombose, Thrombophlebitis, Hypertonie, Nasenbluten, Bauchschm., Diarrhöe, Erbrechen, Obstipation, Blähungen, Ödeme/allg. Odeme/Gesichtsödeme, Müdigk.; erhöhtes Brustkrebs-, Endometriumkarzinom- und Ovarialkarzinom-Risiko; erhöhtes Risiko e. ven. Thromboembolie (VTE) (1,3 – 3-faches Mundtrockenh., Gallenschm., Psoriasis, Pruritus, Verstär. Schwitzen, trockene Haut, Myalgie, Beinkrämpfe, Endometriumstör., vag. Pilzkrankh., Dysmenorrhöe, Pruritus genitalis, Odeur/allg. ungewünschte Arzneimittelwirkungen: Erkrankungen der Gallenblase; Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vasculäre Purpura; wahrscheinhliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren; bei Frauen m. hereditärem Angiodödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angiodödems auslösen oder verschlimmern. **Zul.-Inhaber:** VELVIAN Germany GmbH, Carl-Zeiss-Ring 9, 85737 Ismaning, Tel.: 089 4520529 0, Stand d. Information: Nov. 2014.

Therapieoptionen der prämenopausalen Patientin in 2015

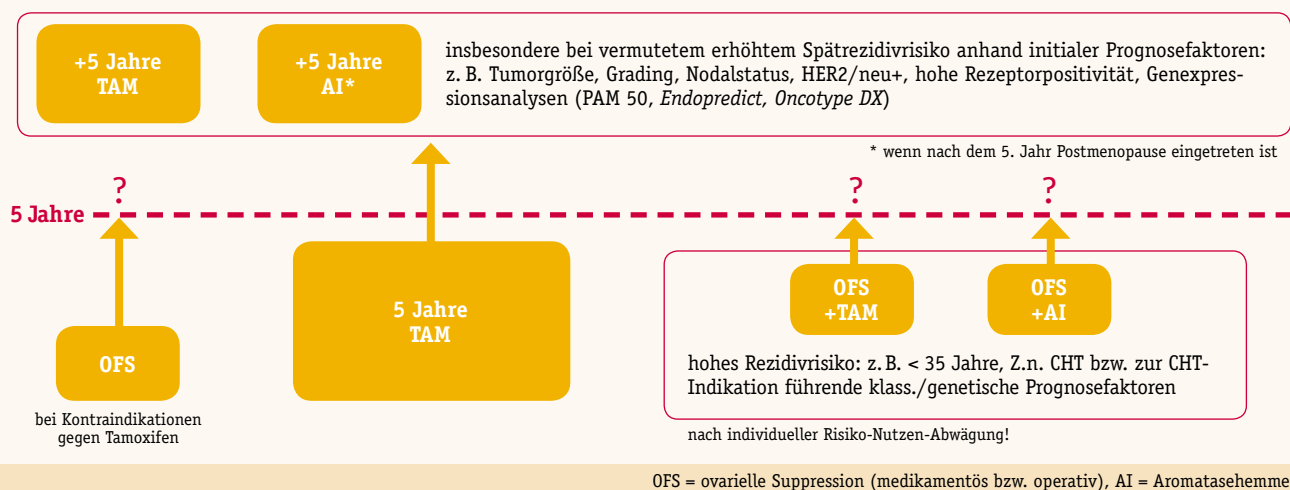


Abb. 2: Die Tamoxifengabe über fünf bis zehn Jahre bleibt bei der prämenopausalen Patientin der Standard, für den Einsatz bei Kontraindikationen und/oder hohem Rezidivrisiko kristallisieren sich weitere Therapieoptionen heraus.

zeigt die aktuellen Therapieoptionen der prämenopausalen Patientin.

Sehr jungen Frauen und solchen mit hohem Risikoprofil (mit der Indikation zur Chemotherapie) sollte aufgrund der neuen Datenlage im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patientinnenwunsches eine zusätzliche ovarielle Suppression angeboten werden (s. Abb. 3). In der Regel kann eine medikamentöse hypophysäre Downregulation angeraten werden.

Sinnvoll ist die initiale Verwendung eines 4-Wochen-Depots, sodass bei inakzeptabler Einschränkung der Lebensqualität eine rasche Erholung der Ovarialfunktion nach Absetzen gewährleistet ist. Bei nachgewiesener BRCA-Mutation entscheidet das Alter und die gegebenenfalls noch anstehende Familienplanung über die aufgrund des Ovarialkarzinomrisikos ohnehin indizierte Adnexektomie.

Einen wichtigen Anteil an der Entscheidungsfindung nehmen die zu

erwartenden Nebenwirkungen und unklaren Langzeitfolgen ein (s. Abb. 3). Diese sind im Einzelfall jedoch gegenüber einem sehr hohen Frührezidivrisiko in dieser Hochrisiko-

Ein aktuelles Fallbeispiel

Das folgende Fallbeispiel aus der gynäko-onkologischen Praxis beschreibt den aktuellen Fall einer prämenopausalen hormonrezeptorpositiven Patientin: 36-jährige Patientin, Kinder 2 und 4 Jahre, hatte Knoten selbst getastet (cT 2, sonogr. 2,9 cm, cN1). Stanzbiopsie: NST, GII, ER 8/12, PR 9/12, HER2/neu neg., Ki-67: 30%. Neoadjuvante CHT mit EC-Pw (Sparano), BEO und Axilladisektion 10/2014. Tumorstadium post operationem: ypT1 (1,2 cm), ypN1(2/10), R0. Nach dem 2. Zyklus EC ist eine Amenorrhoe eingetreten, bei Abschluss der Radiatio beginnt die Patientin wieder zu menstruieren. FSH: 6,8 U/I, Estradiol: 120 pg/ml. Vitamin D: 11,8 mg/ml. Antihormonelle Therapie: Goserelin alle 4 Wochen, Tamoxifen 20 mg/d, Vitamin-Substitution, Cimecifuga, Lebensstilberatung. Weitere Supportivtherapie je nach Nebenwirkungsspektrum.

Aufklärung über Nebenwirkungen antihormoneller Therapien in der Prämenopause

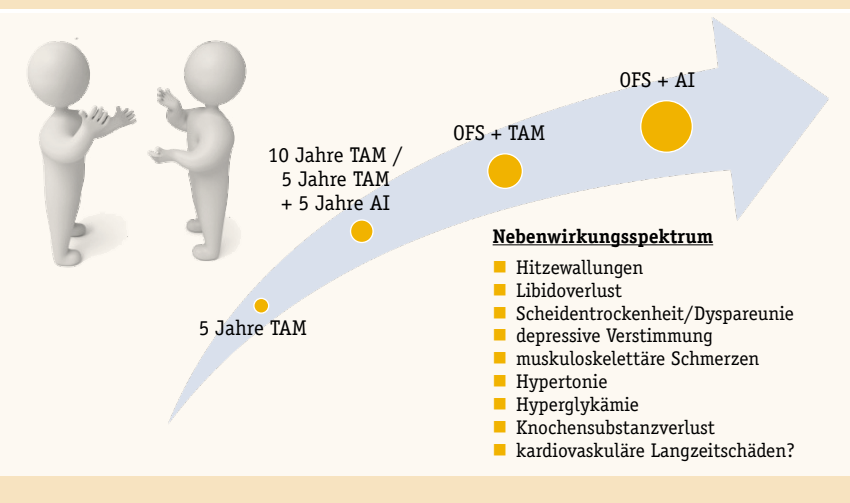


Abb. 3: Über Spektrum und Intensität zu erwartender Nebenwirkungen sowie Möglichkeiten des Nebenwirkungsmanagements muss die Patientin vor Therapiebeginn aufgeklärt werden.

gruppe möglicherweise zu vernachlässigen. Von einer erweiterten adjuvanten antihormonellen Therapie über fünf Jahre hinaus kann diese Patientengruppe wahrscheinlich nicht mehr voll profitieren.

Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sollte primär Tamoxifen als Kombinationspartner zum Einsatz kommen, bei Kontraindikationen oder in Einzelfällen auch ein Aromatasehemmer. Bei Letzterem ist häufiger mit muskuloskelettären Beschwerden und Beeinträchtigungen der Sexualität zu rechnen (7).

Generell empfehlenswert für den nachsorgenden Frauenarzt ist ein umfassendes – auch komplementärmedizinisches – Nebenwirkungsmanagement unter Einbeziehung sexualmedizinischer Aspekte. Im Vordergrund stehen die Therapie der Hitzewallungen (körperliche Aktivität, Mind-Body-Techniken, Cimecifuga, SSRI; siehe (11)), der Scheidentrockenheit/Dyspareunie (feuchtigkeitsspendende Vaginalgele/-zäpfchen, Vaginaldehnung) und der Gelenksbeschwerden (Sport, NSAR, Enzyme).

Die gerade aktualisierten Empfehlungen der AGO (AG Gynäkologische Onkologie der DGGG) vom März 2015 können unter www.ago-online.de eingesehen werden.

Literatur

1. Davies C, Pan H, Godwin J et al., Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381 (2013) 805–816. Erratum in: *Lancet* 381 (2013) 804.
2. Gray RG, Rea DW, Handley K et al. and aTTom Collaborators: aTTom (adjuvant Tamoxifen – To offer more?): Randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer – Preliminary result. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *J Clin Oncol* 26 (2008) No 15S (May 20 Supplement) 513.
3. Wagner S: 10 Jahre Tamoxifen – Für welche Patientin? *FRAUENARZT* 54 (2013) 853–855.

4. Pagani O, Regan MM et al.: Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (suppl; abstr LBA1).
5. Wagner S: Vom ASCO in die Praxis: Update zur antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms. *FRAUENARZT* 55 (2014) 794–796.
6. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al.: Randomized comparison of adjuvant tamoxifen (T) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Analysis of the SOFT trial [S3-08]. San Antonio Breast Cancer Meeting 2014.
7. Ribí K, Luo W, Bernhard J, Francis PA et al.: Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: Adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC) [S3-09] San Antonio Breast Cancer Meeting 2014.
8. Cuzick J, Ambroisine L et al., LHRH-agonist in Early Breast Cancer overview Group: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormonepositive breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials. *Lancet* 369 (2007) 1711–1723.
9. Goel S, Sharma R, Hamilton A et al.: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD004562. doi: 10.1002/14651858.CD004562.pub4. Review
10. Moore HCF et al.: Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: an international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 32 (2014) 5s (suppl; abstr LBA505).
11. Schaudig K, Schwenkhagen A: FRAUENARZT-Serie „Hormonsprechstunde“, *FRAUENARZT* 55 (2014) 1220–1223.



Autor

Dr. med. Steffen Wagner

Frauenärzte Saarbrücken West
Onkologischer und operativer Schwerpunkt
Lebacher Straße 78
66113 Saarbrücken
kontakt@frauenarzt-saar.de



24.–25. April 2015

12. Hamburger Update Gynäkologie und Geburtshilfe

Programm

Hauptthemen:

Update Ersttrimesterscreening (inkl. NIPD) / mit Live-Schall • Frühgeburten: Neue Empfehlungen von x4pb.de • Was kann die/der Niedergelassene zur Senkung der Sectiorate beitragen? • Update Geburtseinleitung – Was gibt es Neues? • Update Mammakarzinom • Seltene Tumoren des Uterus – Was gibt es Neues? • Update Ovar- und Borderlinetumoren • Beckenboden- und Inkontinenzchirurgie – Möglichkeiten und Grenzen • Hormonersatztherapie – aus internistischer Sicht • Gynäkologische Sonografie – Was ist relevant? • Update gynäkologische Infektionen

Seminare:

Fetale Fehlbildungsdiagnostik inkl. Echokardiografie / mit Live-Schall • Myomtherapie • Indikationsbezogene Verordnung von Kontrazeptiva • Fallseminar Mammadiagnostik und -therapie • Geburtshilfliche Anästhesie und Schmerzmanagement • Dysplasien von Vulva und Zervix • Die Last mit der Lust: Sexualmedizin für die Frau im Klimakterium

Wissenschaftliche Leitung

Prof. Dr. Gerhard Gebauer
Chefarzt Gynäkologie
und Gynäkologische Onkologie

PD Dr. Holger Maul
Chefarzt Geburtshilfe
und Perinatalmedizin

Frauenklinik,
Marienkrankenhaus Hamburg

Dr. Thomas Gent
Facharzt für Gynäkologie und
Geburtshilfe
Praxis Dr. Gent, Hamburg

Online-Anmeldung

www.hhgyn.de

Information, Organisation: Jörg Eickeler | Beratung · Organisation · Veranstaltung |
Neanderstr. 20 | 40233 Düsseldorf | Fon 0211/3033224 | info@eickeler.org