

Neueste Entwicklungen in der antihormonellen Therapie

Dr. med. Peter Kern

Neben der Operation, der Chemo-, Strahlen- und Antikörpertherapie gehört die Antihormontherapie zu den wichtigsten Brustkrebsbehandlungen. Beim früh entdeckten Brustkrebs erhöht sie die Chancen auf Heilung; beim fortgeschrittenen Brustkrebs kann sie das Tumorwachstum verlangsamen oder zum Stillstand bringen und somit ein Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern oder verhindern.

Etwa zwei Drittel aller Brustkrebserkrankungen werden durch Östrogene zum Wachstum stimuliert. Die Tumorzellen dieser Tumoren besitzen Strukturen – so genannte Hormonrezeptoren (ER und PR) – an die Östrogene binden wie Schlüssel in die passenden Schlösser. Die Östrogene führen über diesen Mechanismus zu einer Förderung der Tumorzellteilung und des Tumorwachstums. Ein Brustkrebs, der durch Östrogene stimuliert werden kann, wird als „hormonrezeptorpositiv“ bezeichnet, das heißt dieser Tumor wächst hormonabhängig. Diese Tumoren können ganz gezielt und sehr wirksam mit Antihormonen behandelt werden.

Je nachdem, wie die Hormonwirkung auf das Tumorwachstum blockiert wird, unterscheidet man verschiedene Antihormontherapien. Grundsätzlich kann die Antihormontherapie auf zwei Wegen erfolgen: Entweder wird verhindert, dass Östrogene an ihre Rezeptoren andocken (Antiöstrogene: Tamoxifen). Oder es wird die körpereigene Bildung von Östrogenen gehemmt (Aromatasehemmer, GnRH-Analoga). Bei Frauen vor den Wechseljahren werden Östrogene hauptsächlich in den Eierstöcken gebildet. In dieser Situation werden vor allem Antiöstrogene (Tamoxifen) und GnRH-Analoga eingesetzt. Bei Frauen nach den Wechseljahren werden noch Östrogene im Fett- und Muskelgewebe und in der Leber produziert, die ausreichen, das Wachstum eines Brusttumors mit Hormonrezeptoren anzuregen. In dieser Situation werden im Wesentlichen zwei Wirkstoffgruppen eingesetzt: Antiöstrogene (Tamoxifen) und Aromatasehemmer.

Die Antihormontherapie senkt das Rückfallrisiko und damit die Brustkrebssterblichkeit deutlich, sie wird heute standardmäßig bei Frauen mit einem hormonabhängigen Brusttumor über fünf Jahre durchgeführt (meist in Tablettenform).

Das bekannteste Antiöstrogen ist Tamoxifen, das über viele Jahre als Standardmedikament in der Antihormontherapie eingesetzt wurde. In Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Tamoxifen die Anzahl der Rückfälle um die Hälfte reduziert.

Die Aromatasehemmer stellen eine neu entwickelte antihomonelle Therapiemöglichkeit dar. Zur Zeit sind drei Aromatasehemmer für die vorbeugende Behandlung eines Brustkrebsrückfalls zugelassen (Wirkstoffe: Anastrozol, Letrozol, Exemestane). Sie verhindern bei Frauen nach den Wechseljahren, dass der Körper überhaupt Östrogene bilden kann, indem sie ein ganz bestimmtes „Werkzeug“ blockieren, das Enzym Aromatase, das bei der Östrogen-Produktion benötigt wird. In großen weltweiten Untersuchungen wurde die Überlegenheit der Aromatasehemmer in der adjuvanten Therapie bewiesen, das heißt als Vorbeugung vor einem Rückfall nach Operation. Dabei zeigte sich, dass in der Gruppe der Frauen, die einen Aromatasehemmer erhielten, seltener Rückfälle auftraten als bei den Frauen, die ausschließlich Tamoxifen erhielten. Zudem waren die Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen besser verträglich. Nebenwirkungen der Aromatasehemmer können unter anderem Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen und Osteoporose sein. Zur Früherkennung einer Osteoporose wird die Knochendichtemessung einmal jährlich empfohlen.

Der Einsatz von Bisphosphonaten mit Vitamin D und Calcium wirkt einer verminderten Knochendichte, die z.B. durch Aromatasehemmer hervorgerufen werden, entgegen, und helfen zusätzlich, Metastasierung zu vermeiden (z.B. im Knochen).

Wie werden die Aromatasehemmer heute eingesetzt? Grundsätzlich bestehen heute drei Möglichkeiten: 1. Aromatasehemmer über 5 Jahre, 2. Nach 2-3 Jahren Tamoxifen erfolgt eine Umstellung auf Aromatasehemmer (Switch oder Sequenz), 3. Nach 2-3 Jahren Aromatasehemmer Umstellung auf Tamoxifen („inverser Switch“). 4. Nach abgeschlossener 5 Jahren Tamoxifen erfolgt eine drei- bis fünfjährige Behandlung mit Aromatasehemmer. Welche Form der antihormonellen Therapie für die einzelne Patientin die sinnvollste und effektivste Behandlung darstellt, wird im Rahmen der Tumorkonferenz des Brustzentrums und vom behandelnden Frauenarzt nach regelmäßig aktualisierten internationalen und nationalen Leitlinien empfohlen.

Frauen nach den Wechseljahren, bei denen nach der Operation aufgrund von festgestellten Tumoreigenschaften ein erhöhtes frühes Rückfallrisiko besteht, sollten heute mit einem Aromatasehemmer über 5 Jahre behandelt werden.

Insgesamt ist der Einsatz eines Aromatasehemmers – ob als Switch (Wechsel von Tamoxifen nach 2-3 Jahren zu einem Aromatasehemmer) oder inverser Switch (erst Aromatasehemmer, dann nach 2-3 Jahren Wechsel auf Tamoxifen) laut einer neuen großen Meta-Analyse von M DOWSETT 2010 et al. mit einem besseren krankheitsfreien Überleben

(zusätzlich ca. 3 %) und Gesamtüberleben (zusätzlich 0,7 %) im Vergleich zur alleinigen Tamoxifentherapie verbunden.

Neuere Untersuchungen des amerikanischen Brustkrebskongresses in San Antonio 2009 haben überdies gezeigt, dass Frauen, die unter Tamoxifentherapie in die Wechseljahre kommen, auch von einer länger als 5 Jahre dauernden antihormonellen Therapie profitieren. So konnte GOSS P et al. zeigen, dass eine Therapie mit einem Aromatasehemmer das Risiko für einen Rückfall reduziert, sowohl wenn er direkt im Anschluß als auch nach mehreren Jahren Therapiepause nach Tamoxifentherapie gegeben wird.

Auch Übergewicht kann ein Risiko darstellen. Die positiven Einflüsse von Sport und mehrmals täglichen Gemüse-Mahlzeiten werden noch an anderer Stelle vorgetragen.

Auch bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs (Fernmetastasen) können in vielen Fällen antihormonelle Therapien Erfolg versprechend eingesetzt werden. Bei über einem Drittel aller Frauen zeigt sich für längere Zeit ein Stillstand. Bei etwa zehn Prozent der Betroffenen verschwinden die Metastasen sogar. Frauen vor den Wechseljahren erhalten in dieser Situation eine Kombination aus GnRH-Analogen und Tamoxifen oder Aromatasehemmer, Frauen nach den Wechseljahren können mit Aromatasehemmern, Tamoxifen oder Fulvestrant (reines Antiöstrogen), gelegentlich auch mit Gestagenen (Gelbkörperhormone) behandelt werden.

Besonders beachtet werden sollte, dass jede Form der antihormonellen Behandlung eine individuelle Therapieempfehlung im Einzelfall darstellt. Patientinnen erhalten diese individuelle Behandlungsempfehlung über ihren Frauenarzt und das Brustzentrum.