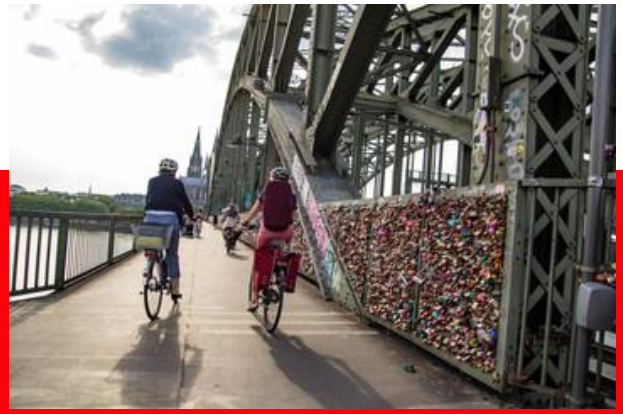
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.



Antiöstrogene Nebenwirkungen: Was kann man tun?

Dr. med. I. Bernhöft – Brustzentrum Köln-Holweide

Fakten

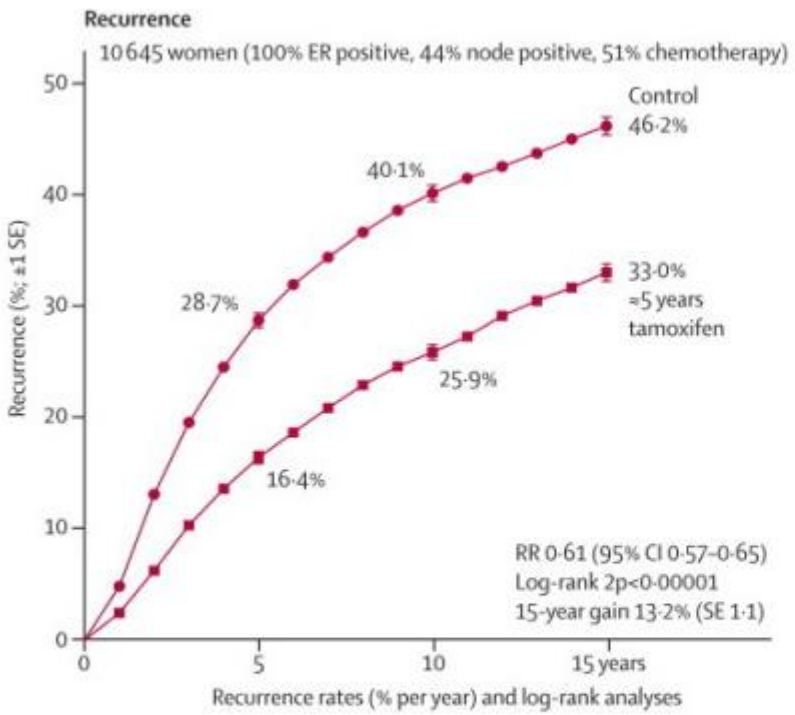
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- ca. 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr
- mehr als 70% davon sind Hormonrezeptor-positiv
- diese werden in der Regel endokrin behandelt
- eine 5-jährige endokrine Therapie mit Tamoxifen verbessert die 15-JÜR um ein Drittel

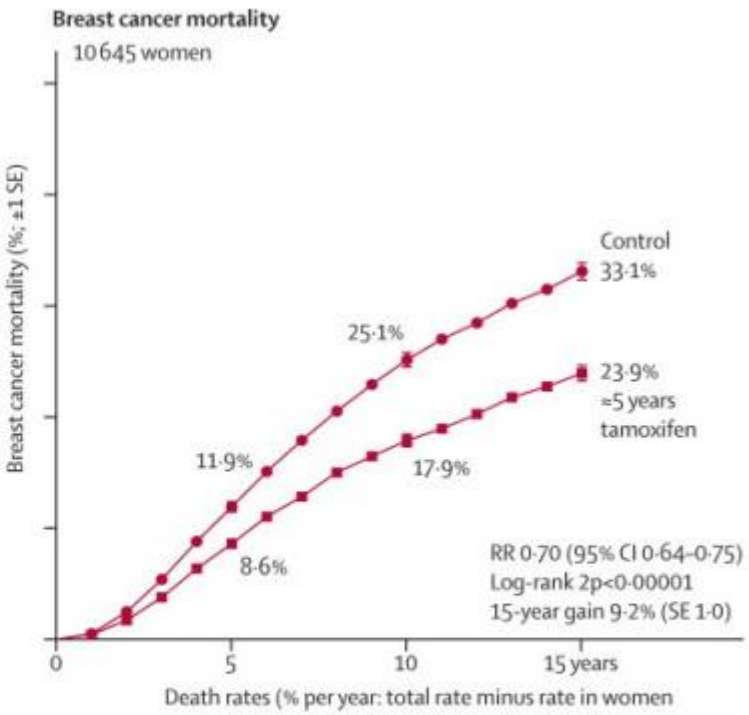
EBCTCG Lancet 2011
Scharl, Senologie 2015

Fakten

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.



	Years 0–4	Years 5–9	Years 10–14	Year 15+
Tamoxifen	3·74 (891/23 819)	2·62 (454/17 315)	2·06 (220/10 657)	1·75 (88/5034)
Control	6·71 (1466/21 862)	3·46 (499/14 420)	2·11 (182/8620)	1·76 (71/4045)
Rate ratio	0·53 (SE 0·03)	0·68 (SE 0·06)	0·97 (SE 0·10)	0·88 (SE 0·16)
(O–E)/V	−343·3/535·1	−82·5/217·5	−3·3/93·3	−4·4/35·5



	Years 0–4	Years 5–9	Years 10–14	Year 15+
	1·79 (SE 0·08)	2·25 (SE 0·11)	1·54 (SE 0·11)	1·48 (SE 0·16)
	2·46 (SE 0·10)	3·23 (SE 0·13)	2·28 (SE 0·14)	1·89 (SE 0·19)
	0·71 (SE 0·05)	0·66 (SE 0·05)	0·68 (SE 0·08)	0·88 (SE 0·14)
	−84·4/244·8	−95·8/233·2	−38·6/99·4	−5·7/42·6

Lancet 2011

Fakten

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- nur 50% der Frauen nehmen die Medikamente 5 Jahre ein
- Ärzte glauben, dass die Adhärenz deutlich höher liegt
- Therapieadhärenz ist umso geringer, je länger eine Therapie dauert und je seltener Arztkontakt besteht

Lancet 2011
Scharl, Senologie 2015
J Clin Oncol 2010

Fakten

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Breast Cancer Res Treat. 2013 Feb;138(1):185-91. doi: 10.1007/s10549-013-2417-1. Epub 2013 Jan 20.

Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis.

Hadji P[1], Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N, Kostev K.

- nach 3 Jahren:
  - Abbruchrate Tamoxifen 52,3%
  - Abbruchrate Anastrozol 47%, Exemestan 55,1%, Letrozol 44,3%
- jüngere Frauen brechen die Therapie häufiger ab als älter Frauen
- höhere Adhärenz bei Anbindung an Gynäkologen/innen

Nebenwirkungen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Myalgie/ Arthralgie
- vaginale Atrophie
- Schlafstörungen
- Libidoverlust
- Hitzewallungen
- Kognitive Einschränkungen
- Osteoporose

Fotolia.de

Nebenwirkungen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil von Aromatasehemmern und Tamoxifen.

Nebenwirkung	Aromatasehemmer	Tamoxifen
Arthralgie/Myalgie	+++	+
Osteoporose	++	
Wechseljahresbeschwerden	+	+++
Endometriumkarzinom		+
Thromboembolische Komplikationen		++
Sehstörungen		+
Hypercholesterinämie	+	

Überlebensdaten

Schaffe ich das?

5 Jahre hören sich sehr lange an!

Schutz vor Rezidiv/ Metastasen

Da gibt es doch so viele Nebenwirkungen!

Eigentlich möchte ich mich gesund fühlen!

Grundsätzliches

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- aufklärendes Patientengespräch
- motivierendes Gespräch
  - das Auftreten von Nebenwirkungen ist mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert
- aktives Ansprechen auf Nebenwirkungen bei jedem Kontakt

Hadji P et al., Ann Oncol 2012

Arthralgie

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Häufigkeit zwischen 5 und 48%
- führt bei bis zu 30% der Patientinnen zum Therapieabbruch
- erfordert ein individuelles Management
- deutlich häufiger unter AI als unter Tamoxifen
- Symptome setzen nach ca. 1,6 Monaten ein

  Höhepunkt nach 6 Monaten

Studien	n	AI	Arthralgien %
ATAC [3]	3.125	Anastrozol	35
BIG 1-98 [4]	1.534	Letrozol	20
MA17 [5]	2.362	Exemestan	25
COMPACT [6]	1.916	Anastrozol	44
ABCSG 18 [7]	3.420	k.A.	48

Arthralgie: Therapie - 1

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Lebensstilinterventionen
  - Gewichtsreduktion
  - Sport (150 Min/Woche: nach 1 Jahr bis 30% Reduktion der Arthralgien)
- Physiotherapeutische Betreuung
- Akupunktur
- Selen-Bromelain-Papain-Lectin

Journal Onkologie 4/2016
Therapiestandards Essen 2019
Irwin et al JCO 2015

Arthralgie: Therapie - 2

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Randomized, Blinded, Sham-Controlled Trial of Acupuncture for the Management of Aromatase Inhibitor–Associated Joint Symptoms in Women With Early-Stage Breast Cancer

Katherine D. Crew, Jillian L. Capodice, Heather Greenlee, Lois Brafman, Deborah Fuentes, Danielle Awad, Wei Yann Tsai, and Dawn L. Hershman

N = 38

- 12x Akupunktur vs. 12x Sham Akupunktur innerhalb von 6 Wochen
- signifikante Verbesserung der Gelenkbeschwerden und Gelenksteifigkeit in der Akupunkturgruppe
- Besserung der Symptome bei
  - 58% in der Akupunkturgruppe vs.
  - 33% in der Sham Akupunkturgruppe

Komplementäre Therapien unter onkologischer Therapie Behandlung von Nebenwirkungen

	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
Akupunktur zur Verbesserung von:			
• **Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen**	1b	B	+
▪ Elektro-Akupunktur als Ergänzung zu antiemetischer Therapie)	1b	B	+
▪ Akkupressur als Ergänzung zu Antiemetika			
• **Schmerzen**			
▪ Krebsschmerzen	1b	B	+
▪ AI-induzierter Arthralgie	1a	B	+
▪ TENS - transkutane elektrische Nervenstimulation bei Krebsschmerzen	2b	D	+/-
• **Fatigue**	1a	B	+
▪ Akkupressur	1b	B	+
• **Angst und Depression**	2b	B	+
• **Kognitiver Dysfunktion**	5	D	+/-
• **Menopausensyndrom bei Patientinnen mit Mammakarzinom**	1b	B	+
▪ zur Verbesserung v. Häufigkeit und Schwere d. Hitzewallungen	1b	B	+/-
▪ Elektroakupunktur zur Verbesserung des Schlafs bei Hitzewallungen	2a	B	+
• **Leukopenie (Moxibustion)**	2b	B	+/-
• **Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie**			
▪ als Prophylaxe	1b	B	-
▪ als Therapie	2b	B	+/-
• **Chronischem Lymphödem nach MaCa Therapie**	2b	B	+/-

Hershman D et al SABCS 2017

Arthralgie: Therapie – 3

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Medikamentöse Therapie
  - NSAR/ Coxibe
  - Schwache Opioide/ starke Opiode
  - hohe Dosen starten und deeskalieren
  - Duloxetin (SSNRI) bei Aromatasehemmern

- Wechsel auf einen anderen Aromatasehemmer in 70% der Fälle erfolgreich

  (ATOLL Studie: Switch von Anastrozol auf Letrozol, erneuter Abbruch bei nur 29%)

Journal Onkologie 4/2016
Therapiestandards Essen 2019
Henry, J Clin Oncol, 2018

Klimakterische Beschwerden

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Hitzewallungen, Libidoverlust, Scheidentrockenheit, Dyspareunie, Schlafstörungen
- insbesondere junge prämenopausale Frauen leiden verstärkt
- häufiger unter Tamoxifen

Hitzewallungen: Therapie - 1

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Lebensstilinterventionen
  - Sport
  - Reduktion von Kaffee oder Alkoholkonsum
  - Verzicht auf scharfe Speisen
- Akupunktur
- SSRI:
- Antik
- Alpha2-Rezeptoragonist: Clonidin
- Anticholinergikum: Oxybutynin 5 mg (oder 2,5mg) 1-0-1 p.o.

bis zu 66% Besserung der Hitzewallungen unter Venlafaxin und Gabapetin,
aber Mundtrockenheit, Magen-Darm-Störungen

Therapiestandards Essen 2019
Bordeleau et al 2010
Schwedler, Zentralbl Gynakol, 2005

Hitzewallungen: Therapie - 2

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Akupunktur vs. Venlafaxin zur Behandlung klimakterischer Symptome bei HR+ Brustkrebs (randomisierte kontrollierte Studie, N=50)
- 12 Wochen Akupunktur (N=25) vs. 12 Wochen Venlafaxin(N=25)
- signifikante Verbesserung der Hitzewallungen und depressiven Verstimmungen in beiden Gruppen

<u>aber</u>

- nach 3 Monaten Langzeitverbesserung nur in der Akupunkturgruppe
- 18 AEs in der Venlafaxingruppe versus 0 AEs in der Akupunkturgruppe

Walker et al JCO 2010

Hitzewallungen: Therapie - 3

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AGO ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V.
KOMMISSION MAMMA

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Postmenopausale Symptome III
integrativ-onkologische Therapien

Allgemeine Ansätze:	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
▪ Körperliches Training / Sport	1b	B	++
▪ Mind Body-Medizin (Yoga, Hypnose, Schulung, Beratung)	1b	B	+
▪ Kognitive Verhaltenstherapie	1b	B	++
▪ (Elektro-) Akupunktur			
Aromatase-Inhibitor induzierte Arthralgie	1b[a]	B	+
Hitzewallungen	1a	B	+/-
Depressionen	2b	B	+/-
Angst, Schlafstörungen	3b	C	+/-

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

National Comprehensive Cancer Network® NCCN

NCCN Guidelines Version 2.2019
Survivorship: Hormone-Related Symptoms (Females and Males)

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

NON-HORMONAL PHARMACOLOGIC TREATMENTS AND DOSING[1]

Class	Drug	Commonly used daily dose for managment of vasomotor symptoms	Comments (For maximum benefit, may increase to higher doses after a week as tolerated)
Antidepressants[2]	Venlafaxine[3] (SNRI) (preferred)	75 mg	Start at lowest dose possible (25 mg or 37.5 mg) and increase as tolerated
	Desvenlafaxine (SNRI)	100 mg	Start at lowest dose possible (25 mg or 50 mg) and increase as tolerated
	Escitalopram (SSRI)	20 mg	• Start at lowest dose possible (10 mg) and increase as tolerated
	Citalopram (SSRI)	20 mg	• Start at lowest dose possible (10 mg) and increase as tolerated
	Sertraline (SSRI)[4]	50 mg	• Start at lowest dose possible (25 mg) and increase as tolerated • Limited data on effectiveness • Use with caution for survivors on tamoxifen
	Paroxetine (SSRI)[4]	Low-dose 7.5 mg or Standard paroxetine short acting up to 20 mg, controlled release up to 25 mg	• Low-dose (7.5 mg) paroxetine is the only FDA-approved alternative to hormones for hot flashes • Use with caution for survivors on tamoxifen
	Fluoxetine (SSRI)[4]	20 mg	• Start at lowest dose possible (10 mg) and increase as tolerated • Limited data on effectiveness • Use with caution for survivors on tamoxifen
Anti-convulsant	Gabapentin[3] (preferred)	900 mg (typically 300 mg 3 times a day)	• Start at lowest dose possible (100 mg or 300 mg) and increase as tolerated • Consider starting at night time as this drug tends to cause sedation
	Pregabalin	150–300 mg	Start at lowest dose possible (25 mg) and increase as tolerated
Alpha-agonist hypertensive	Clonidine	0.1 mg (oral or transdermal)	Transdermal preparations may have fewer side effects

Schlafstörungen: Therapie

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- kognitive Verhaltenstherapie
- Entspannungstechniken
- Yoga
- Ausdauersport
- Melatonin 3mg/d p.o.

Yoga Verbesserung von Lebensqualität, Stress, Fatigue, Schlaf, Angst und Depression	1b	A	+
Melatonin (verbesserte Schlafqualität)	2b	C	+

Scheidentrockenheit: Therapie - 1

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- lokale Maßnahmen/ Pflege:
  Lubrikativa, Feuchthaltemittel, Emollentien
- Hormonhaltige Vaginalzäpfchen
  (mit 0,03mg E3) (AGO +/-)
- Lasertherapie

Übersicht: Emollentien

Vagisan FeuchtCreme	Mehrfach-applikator

Übersicht: Feuchthaltemittel

Produkt	Anmerkung
GynoFit Vaginal-Gel zur Befeuchtung	Einmalapplikatoren
Gynomunal Vaginalgel	Mehrfachapplikator
Hyalofemme Vaginal Gel	Mehrfachapplikator
Replens sanol	Einmalapplikatoren
VIONELL Intim-Hydro-Gel (nur für den Scheideneingang und Vulva)	kein Applikator enthalten

15-20% der Patientinnen beenden die Einnahme der endokrinen Therapie wegen des Verlustes an Lebensqualität bei vaginaler Atrophie!

Therapiestandards Essen 2019
Stute, Frauenarzt, 2017

Scheidentrockenheit: Therapie – 2

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

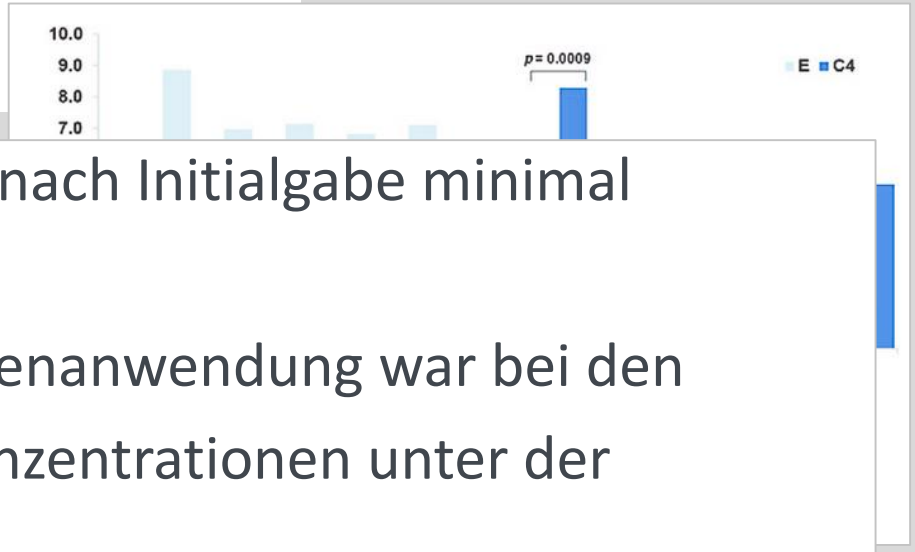
Breast Cancer Res Treat (2014) 145:371–379
DOI 10.1007/s10549-014-2930-x

CLINICAL TRIAL

Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study

Gilbert Donders · Patrick Neven · Maximilian Moegele · Anneleen Lintermans · Gert Bellen · Valdas Prasauskas · Philipp Grob · Olaf Ortmann · Stefan Buchholz

4 Wochen Kur: 1x tgl. abends
8 Wochen Erhaltung: 3x pro Woche



- systemische Absorption von E3 nach Initialgabe minimal und transient
- nach 28 Tagen vaginaler Tablettenanwendung war bei den meisten Patientinnen die E3-Konzentrationen unter der Erfassungsgrenze

Scheidentrockenheit: Therapie - 3

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

The American College of Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

COMMITTEE OPINION

Number 659 • March 2016

Committee on Gynecologic Practice

This Committee Opinion was developed by the American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Member contributors included Ruth Farrell, MD. This document reflects emerging clinical and scientific advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed.

The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer

- Data do not show an increased risk of cancer recurrence among women currently undergoing treatment for breast cancer or those with a personal history of breast cancer who use vaginal estrogen to relieve urogenital symptoms.

AGO ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V.
MAMMA
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2019.1D

Sexuelle Gesundheit

	Oxford LoE	Oxford GR	AGO
▪ Nutzung von Patientinnenfragebögen	4	C	+
▪ Tests zur Beurteilung sexueller Dysfunktion	5	B	+/-
▪ Vaginale Trockenheit Nicht-hormonelle Gleitmittel / Feuchtgele	1b	B	+
▪ Fraktionierter mikroablativer CO_2-Laser/ vaginaler Erbium: YAG-Laser	2b	B	+/-
▪ DHEA lokal	1b	B	+/-
▪ Ospemifen (SERM)	1a	B	+/-
▪ Topisch vaginale Applikation	2b	B	+/-
▪ Östriol (E3 0,03 mg als Kur*)	4	D	+/-
▪ Östradiol (E2) während einer AI-Therapie	4	C	-
▪ Psychoedukative Unterstützung, Gruppentherapie, Sexualberatung, Eheberatung, Psychotherapie	1b	B	+

* Kur: 4 Wochen tägl. 1 x 1, dann 8 Wo lang 3 x 1 pro Woche

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Kognitive Einschränkungen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- Ursache:
  - Symptomkomplex aus Fatigue, Depression und Schlafstörung
  - Östrogene haben wichtige zentrale Funktionen in der Signaltransduktion von Synapsen, die für das Gedächtnis zuständig sind
- Maßnahmen:
  - Verhaltenstherapie
  - Kognitives Training
  - Methylphenidat (niedriges Evidenzlevel) (Psychostimulanz)

BrueraE, J ClinOncol 2006
Mc Ewen, Behav Neurosci 2012
Bender, Cancer 2015

Osteoporose: Grundsätzliches

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- erhöhtes Risiko für Frakturen
- klinisches Assessment sollte erhoben werden:
  - Alter
  - positive Eigen- oder Familienanamnese für osteoporotische Frakturen
  - Bewegungsmangel
  - Vitamin D und/ oder Calciummangel
  - Untergewicht
  - Rauchen
  - Alkoholkonsum
  - Medikamentenanamnese
    (z.B. Glukokortikoide)

Dtsch Ärzteblatt 2016
DVO Leitlinien 2017

Osteoporose: nicht-med. Maßnahmen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- vor Therapiebeginn:
  DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry)-Scan (alle 1 bis 2 Jahre)
- Reduktion von Alkohol und Nikotin
- körperliche Betätigung
- Vermeidung von Immobilisation
- Gewichtszunahme
  bei BMI unter 20kg/m²
- Einnahme von
  800-1000IE Vitamin D mit 500-1000mg Calcium/d

Prävention der Osteoporose – aktuelle Empfehlungen der AGO und des Dachverbandes Osteologie (DVO).

Maßnahme	AGO-Empfehlung
Sportliche/körperliche Aktivität	++
Vermeidung von Immobilisation	++
Kalzium (1 000–1 500 mg/d) bei eingeschränkter Aufnahme über die Nahrung	++
Vit. D3 (800–2 000 U/d)	++
Nikotinverzicht, nur mäßiger Alkoholkonsum	++
Vermeidung eines BMI < 20 kg/m^2	++

Journal Onkologie 4/2016
Therapiestandards Essen 2019

Osteoporose: medikamentöse Maßnahmen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

- bei AI-Einnahme besteht Therapieindikation schon bei einem um 0,5 Punkte höheren T-Score
- Bisphosphonate
  z.B. Zoledronsäure (1x4mg i.v./6m)
- Anti-RANK-Ligand Antikörper
  Denosumab (1x60mg s.c. alle 6 Monate)
  (Senkung der Frakturrate um 15%)

Lebensalter in Jahren		Niedrigster T-Score Mittelwert L-1-L4 oder Femurhals oder Gesamtfemur				
Frau	Mann*	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Therapieindikation auch schon bei um 0,5 höherem T-Score[3,4] wenn:

Singuläre Wirbelkörperfraktur 1.Grades	Rheumatoide Arthritis
Nichtvertebrale Frakturen > 50 Jahre mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel-, und Knöchel- frakturen	Spondylitis ankylosans
Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter	Primärer Hyperparathyreoidismus
Multiple intrinsische Stürze	Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann
	Aromatasehemmer

DVO Leitlinien 2017
Gnantet al,. Lancet 2015
Coleman et al Lancet 2015

Überlebensdaten

Ich werde es versuchen!

Nebenwirkungen kann ich hier ansprechen!

Schutz vor Rezidiv/ Metastasen

Das Medikament ist wichtig für mich.

Vielleicht wäre Akupunktur etwas für mich!

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Vielen Dank!

Dr. med. Ilka Bernhöft
Brustzentrum Köln-Holweide
Tel.: +49 221 8907-6700
brustzentrum@kliniken-koeln.de

© Kliniken Köln