

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

10. Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM et al. Recurrent seizures and behaviour problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002;43:1564-73.
11. Austin JK, Dunn DW, Johnson CS et al. Behavioural issues involving children and adolescents with epilepsy and the impact of their families: recent research data. *Epilep Behav* 2004;5(suppl 3):33-41.
12. Austin JK, MacLeod J, Dunn DW et al. Measuring stigma in children with epilepsy and their parents: instrument development and testing. *Epilepsy Behav* 2004;5:472-82.
13. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure* 1997;6:283-7.
14. Dunn DW, Harezlak J, Ambrosius WT et al. Teacher assessment of behaviour in children with new-onset seizures. *Seizure* 2002;11:169-75.
15. Dunn DW, Austin JK, Caffrey HM et al. A prospective study of teachers' ratings of behaviour problems in children with new-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2003;4:26-35.
16. Shore CP, Austin JK, Musick B et al. Psychosocial care needs of parents of children with new onset seizures. *J Neurosci Nurs* 1998;30:169-74.
17. Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Behavioural problems in children with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy attending normal schools are in majority not persistent. *Epilepsia* 2003;44:97-106.
18. Ostrom KJ, Schouten A, Kruitwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behaviour in children with "epilepsy only" – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics* 2003;112:1338-44.
19. Ostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with "epilepsy only". *Brain* 2005;128:1546-55.
20. Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993;15:23-30.
21. Marston DL, Besag F, Binnie CD et al. Effects of transitory cognitive impairment on psychosocial functioning of children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:574-81.
22. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Bakker DJ, Binnie CD et al. Psychological effects of subclinical epileptiform discharges on Scholastic skills. *Epilepsy Res* 1988;2:111-6.
23. Aldenkamp AP, Arends J, Truus CG et al. Acute cognitive effects of nonconvulsive difficult-to-detect epileptic seizures and epileptiform electroencephalographic discharges. *J Child Neurol* 2001;16:119-23.
24. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003;2:725-30.
25. Aldenkamp AP, Beitler J, Arends J et al. Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive activation. *Func Neurol* 2005;20:23-8.
26. Stores G, Williams PL, Styles E et al. Psychological effects of Sodium Valproate and Carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992;67:1330-7.
27. Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioural functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:731-5.
28. Williams J, Bates S, Griebel ML et al. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioural changes? *Epilepsia* 1998;39:1064-9.
29. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Blennow G et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children-effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology* 1993;43:41-50.
30. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Sandstedt P et al. Antiepileptic drug-related cognitive complaints in seizure-free children with epilepsy before and after drug discontinuation. *Epilepsia* 1998;39:1070-4.
31. Forsythe I, Butler R, Berg I et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin, and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:524-34.
32. Berg I, Butler A, Ellis M et al. Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:149-57.
33. Hoare P. Psychiatric disturbance in the families of epileptic children. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:14-9.

## Effekten af aromatasehæmmere på knoglemetabolismen

Stud.med. Lars Folkestad, reservelæge Jon Kroll Bjerregaard, reservelæge Nina H. Bjarnason & overlæge Kim T. Brixen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M og Onkologisk Afdeling, og Rigshospitalet, Klinisk Farmakologisk Afdeling

### Resume

Aromatasehæmmere (AH) øger den sygdomsfrie overlevelse hos patienter med hormonreceptorpositiv brystcancer. AH reducerer den endogene østrogensyntese med 50-90% og reducerer knoglemineraltætheden i modsætning til tamoxifen, som har en positiv effekt. Placebokontrollerede studier har ikke haft tilstrækkelig statistisk styrke til at belyse risikoen for frakturer, men AH øger frakturincidensen mere end tamoxifen. Vi foreslår, at *dual energy x-ray absorptiometry* (DXA)-skanning bør tilbydes til postmenopausale kvinder, der starter på AH-behandling, og at man bør overveje anti-osteoporose behandling til de kvinder, der har osteoporose ved DXA-skanning.

Overlevelsen ved brystcancer er igennem de seneste årtier forbedret blandt andet på grund af forbedrede kirurgiske, radioterapeutiske og farmakologiske behandlingsmuligheder [1]. Dette aktualiserer spørgsmålet om, hvorvidt behandlingen medfører bivirkninger på lang sigt.

Hos ca. to tredjedele af patienterne med brystcancer er tumorerne østrogenfølsomme [2]. Adjuverende antiøstrogenbehandling med tamoxifen har i disse tilfælde været rutine. Tamoxifen er imidlertid uden effekt hos nogle patienter bl.a. pga. resistensudvikling i tumorcellerne [3]. Aromatasehæmmere (AH) reducerer den endogene østrogensyntese med 50-90%, og i studier har man påvist, at fem års behandling med AH øger den sygdomsfrie overlevelse signifikant og har færre bivirkninger end tamoxifen hos højrisikoreceptorpositive patienter [4-8]. I dag tilbydes patienter med receptorpositive tumorer således to et halvt års behandling med tamoxifen efterfulgt af to et halvt års behandling med AH. AH anvendes endvidere til patienter, der har receptorpositive tumorer og har haft recidiv efter den primære behandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Tredjegerationsaromatasehæmmers egenskaber.

	Anastrozol	Letrozol	Exemestan
Androgenlignende	Nej [4]	Nej [4]	Ja [4]
Virkningsmekanisme	Binder sig til hæg-gruppen i enzymet og okkuperer derved bindingsstedet delvist [4]	Binder sig til hæg-gruppen i enzymet og okkuperer derved bindingsstedet delvist [4]	Kompetitiv eller irreversibel hæmning [4]
Peroral daglig dosis	1 mg [3]	2,5 mg [3]	25 mg [3]
Halveringstid	41-48 timer [13]	2-4 dage [13]	27 timer [13]
Tid til <i>steady-state</i>	7 dage [13]	60 dage [13]	7 dage [13]
Relativ hæmning af aromatase	99% [4, 12]	97% [4, 12]	97-98% [4]
Påvirker syntesen af cortisol, aldosteron	Nej [13]	Ja [13]	Nej [13]

Osteoporose er overordentlig hyppig hos postmenopausale kvinder, idet 40-50% pådrager sig mindst en osteoporotisk fraktur i løbet af livet. Specielt vertebrale sammenfald og hoftefrakturer har stor betydning for morbiditet og mortalitet [9]. Tamoxifen har en østrogenagonistisk effekt på knoglevævet og øger således knoglemineraltætheden (BMD) og reducerer frakturrisikoen hos postmenopausale kvinder [1, 10]. I modsætning hertil må man antage, at AH øger knogletabet. I denne artikel evaluerer vi AH's betydning for postmenopausale kvinders risiko for at få osteoporose.

### Metoder

Der er anvendt litteratursøgning på PubMed, MEDLINE og Cochrane Library med søgeordene *breast-cancer, aromatase inhibitors, anastrozole, letrozole, exemestane, bone, osteoblasts, osteoclasts, histomorphometry, osteoporosis, Bone Mineral Density, dual-energy x-ray absorptiometry, skeletal health* og *fractures* ligesom litteraturlisterne på den fundne litteratur er gennemgået.

### Aromatasehæmmere

Aromatase er et cytokrom-P450-enzymkompleks, der bl.a. findes i ovarierne hos præmenopausale kvinder, i placenta hos gravide og i fedt- og bindevæv hos postmenopausale kvinder og hos mænd. Aromatase katalyserer dannelsen af østrogen fra androgen [4]. Høje koncentrationer af enzymkomplekset ses i normalt mammavæv og i brystcancer-celler [11]. Sådanne tumorceller kan derfor selv syntetisere østrogen, som er mitogent for cellerne. AH hindrer dannelsen af østrogen i tumorvævet og sænker østrogenniveauet i blodet. Første- og andengenerations-AH omfatter henholdsvis aminoglutethimid og formestan. Disse medikamenter er relativt uspecifikke og påvirker også produktionen af aldosteron, progesteron og kortikosteron [4]. Først med udviklingen af tredjegerations-AH (**Tabel 1**) har disse stoffer fået en fast plads i cancerbehandlingen. Præparaterne omfatter to typer; steroidlignende (type-1), som f.eks. exemestan, og nonsteroid (type-2), som f.eks. anastrozol og letrozol.

Type-1-AH er derivater af androstendion og binder sig irreversibelt til enzymkomplekset [12]. Exemestan hæmmer

enzymaktiviteten med 97-98% og en oral dosis på 25 mg dagligt medfører et fald i både serum- og urin-østrogen samt østrogenniveauet i tumorvævet [4, 13]. Derimod ses der ingen påvirkning af serumcortisol eller aldosteron [13]. Et fald i serum-*sex hormone binding globulin* (SHBG) er måske tegn på, at leveren påvirkes af metabolitten 17-hydroxy-exemestan. Ved indgift af lave doser ses endvidere nedsat feedbackhæmning af hypofysen, hvilket medfører en lille øgning af serumlutetinerende hormon og follikelstimulerende hormon. Nogle bivirkninger, som f.eks. vægtøgning og akne, forklares af stoffernes androgene egenskaber [13]. Desuden kan exemestanbehandling ledsages af smerter og ømhed, træthed og søvnløshed [14].

Type-2-AH binder sig til hæg-gruppen i aromataseenzymet, okkuperer noget af bindingstedet for substraterne (androstenedion og testosteron) og blokerer derved østrogensyntesen [12]. Ved peroral indgift af anastrozol (1 mg dagligt) og letrozol (2,5 mg dagligt) hæmmes aromataseaktiviteten med op til henholdsvis 99% og 97% [4, 12]. Begge medikamenter sænker østrogenkoncentrationen i tumorvævet. De hyppigste bivirkninger ved brug af anastrozol er hedeture, ledsmerter og humørsvingninger [5]. Letrozol har tilsvarende bivirkninger med hedeture, træthed og øget svedtendens [8].

### Effekten af aromatasehæmmere på knoglemetabolismen

Ved menopausen falder østrogenniveauet i blodet med ca. 90% [15]. Dette medfører et knogletab, som over en 5-10-årig periode kan andrage op til 30% af det trabekulære og 10% af det kortikale knoglevæv og leder til øget frakturrisiko [16]. Knogletabet skyldes både øget knogleresorption og nedsat knogleformation. Hos postmenopausale kvinder reducerer anastrozol, letrozol og exemestan østrogenniveauet med henholdsvis 81-94%, 81-91% og 52-72% [13].

### Cellulært niveau

På cellulært niveau påvirker østrogenmangel både osteoblaste og osteoklaste. Osteoblasternes produktion af resorptive cytokiner (*receptor activator of nuclear factor kappa-ligand*

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Kliniske studier af effekten af aromatasehæmmere på knoglemetabolismen hos postmenopausale kvinder med brystcancer.

Reference	Patienter	Alder, år middelværdi og spændvidde	n	Behandlings- grupper	Varig hed, år	Absolut frakturrisiko %	Knoglemineraltæthed middelværdi, % (95% konfidensinterval)
Lønning <i>et al.</i> , 2005 [25]	Tidlig brystcancer	59 (51-79)	147 a) 73 b) 74	a) Exemestan 25 mg/dag b) Placebo	2	a) 5,5 b) 8,1	Columna lumbalis a) -2,17 pr. år b) 1,84 pr. år Collum femoris a) -2,72 pr. år b) -1,48 pr. år, p = 0,02
Coombes <i>et al.</i> , 2004 [14]	Primær brystcancer behandlet med tamoxifen i 2-3 år	64 (56-72)	4.742 a) 2.362 b) 2.380	a) Tamoxifen 20 mg/dag b) Exemestan 25 mg/dag	2-3	a) 2,25 b) 3,1	NA
Coleman <i>et al.</i> , 2005 [26]	Primær brystcancer behandlet med tamoxifen i 2-3 år	64 (56-72)	206 a) 105 b) 101	a) Tamoxifen 20 mg/dag b) Exemestan 25 mg/dag	2-3	NA	Columna lumbalis b) -2,9 (-2,1 til -3,6) pr. år Collum femoris b) -2,1 (-1,6 til -2,7) pr. år
Howell <i>et al.</i> , 2005 [5]	Brystcancer	64 (55-73)	9.366 a) 3.094 b) 3.092	a) Tamoxifen 20 mg/dag b) Anastrozol 1 mg/dag c) Tamoxifen plus anastrozol	5	a) 7,7 b) 11,0	NA
Eastell & Adams, 2002 [27]	Brystcancer	64 (55-73)	288 a) 80 b) 87	a) Anastrozol 1 mg/dag b) Tamoxifen 20 mg/dag c) Anastrozol plus tamoxifen d) Ingen behandling	1	a) 5,8 b) 3,7	Columna lumbalis a) -2,59 (-3,41 til -1,77) b) -0,13 (-1,09 til 0,83) c) 0,21 (-0,69 til 1,12) d) -0,36 (-1,51 til 0,82) Total, hofte a) -1,68 (-2,36 til -0,98) b) -0,36 (-1,55 til 0,82) c) 0,78 (0,02 til 1,55) d) -0,13 (-1,09 til 0,83)
Jakesz <i>et al.</i> , 2005 [6]	Brystcancer behandlet med tamoxifen	62 (46-80)	3.224 a) 1.618 b) 1.606	a) Tamoxifen 20 eller 30 mg/dag b) Anastrozol 1 mg/dag	5	a) 0,93 b) 2,10	NA
Goss <i>et al.</i> , 2003 [8]	Brystcancer behandlet med tamoxifen 20 mg/dag i 5 år	62	5.187 a) 2.575 b) 2582	a) Letrozol 2,5 mg/dag b) Placebo	5	a) 3,6 b) 2,9	NA
Thürlimann <i>et al.</i> , 2005 [7]	Brystcancer behandlet med letrozol eller tamoxifen	61 (38-90)	8.010 a) 4.003 b) 4.007	a) Letrozol (2,5 mg/dag) i 5 år b) Tamoxifen (20 mg/dag) i 5 år c) Letrozol i 2 år efterfulgt af Tamoxifen i 3 år d) Tamoxifen i 2 år efterfulgt af Letrozol i 3 år	5	a) 5,7 b) 4,0	NA

NA = *not applicable* (ikke mulig at vurdere).

(RANK-L), *colony stimulating factor-1* (CSF-1), interleukin-1 og tumornekrosefaktor (TNF)) øges, mens produktionen af antiresorptive cytokiner (primært osteoprotegerin (OPG)) nedsættes. Dette medfører øget uddifferentiering af osteoklaster, nedsætter disse cellers apoptosehastighed og medfører øget knogleresorption [17, 18]. Desuden nedsættes den intestinale absorption og den renale tubulære reabsorption af calcium. Dette medfører øget serum-parathyroideahormon og dermed yderligere stimulation af osteoklasterne og øget knogleresorption. Osteoblastlignende celler hos mennesker

udtrykker aromatasegenet [19]. Der foreligger imidlertid ingen undersøgelser af AH's direkte effekt på osteoblaster og osteoklaster in vitro.

### Vævsniveau

Der foreligger ingen data om mennesker om effekten af AH på vævsniveau, idet der ikke er udført histomorfometriske undersøgelser på knoglebiopsier.

Reduktionen i serumøstradiol ved menopause medfører stigning i knogleomsætning, øget resorptionsdybde og nega-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tiv knoglebalance på *bone remodelling unit*-niveau [20]. Hos ovariektomerede (OVX) rotter medfører behandling med exemestan imidlertid signifikant højere trabekulær knoglevolumen, trabekelantal og trabekeltykkelse og trabekulær separation, mens knoglevævets brudstyrke forbliver uændret [21].

### Organniveau

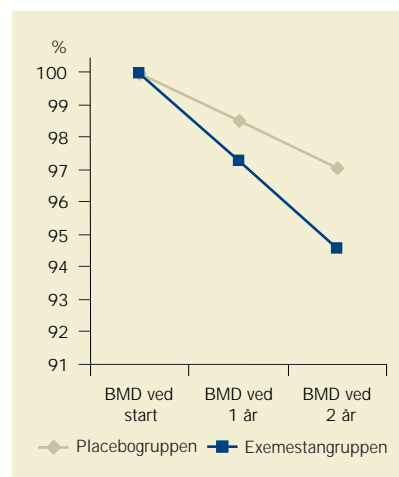
Hos ovariektomerede rotter medfører behandling med exemestan øget knogleremodellering og en stigning i BMD på 11% og 7% i henholdsvis columna og femur [21]. I modsætning til dette medfører letrozol ingen signifikant ændring i BMD [22]. Tilsvarende neutral effekt er fundet hos ovariektomerede mus med brystcancer [23]. Disse studier var imidlertid meget korte (henholdsvis i 16 uger og syv uger).

Data om effekten af AH på BMD og frakturer fra kliniske forsøg er opsummeret i **Tabel 2**. Hos raske, postmenopausale kvinder medførte seks måneders behandling med letrozol signifikant øget knogleresorption vurderet ved urinpyridinolin og deoxy pyridinolin [24]. I et toårigt dobbeltblindt studie med 147 postmenopausale kvinder med brystcancer fandt *Lønning et al* [25], at exemestan (25 mg pr. dag) sammenlignet med placebo medførte en signifikant stigning i de biokemiske markører for knogleresorption (C-telopeptid (CTX) og N-telopeptid (NTX)) og formation (knoglespecifik alkalisk fosfatase, prokollagen type I aminoterminal propeptid (PINP) og osteocalcin). Desuden faldt BMD i hoften signifikant ved behandling med exemestan sammenlignet med placebo (**Figur 1**), mens der ikke var nogen signifikant effekt i columna lumbalis. I [26] undersøgte man effekten af exemestan (25 mg pr. dag) eller tamoxifen (20 mg pr. dag) hos 206 kvinder, der havde brystcancer og alle havde fået tamoxifen i 2-3 år. Præliminære data viste, at exemestan reducerede BMD i columna lumbalis med 2,9% og i collum femoris med 2,1% efter et år, mens knogletabet ved tamoxifen var 0,02% i columna lumbalis og 0,5% i collum femoris. I et substudie i Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination-Trial (ATAC), som omfattede 288 patienter reducerede anastrozol (1 mg pr. dag) BMD i columna lumbalis med 2,6%, og i hoften med 1,7% [27]. Sammenlignet hermed så man kun et fald i BMD på 0,4% i columna lumbalis og et fald på 0,1% i total hofte-BMD i den ubehandlede gruppe [27]. For gruppen af patienter behandlet med tamoxifen steg BMD med 1,0% i columna lumbalis og 0,5% i hoften. Hos patienterne med kombinationsbehandling så man en øgning i BMD på 0,2% i columna lumbalis og 0,8% i hoften [27]. Det er uvist, om knogletabet under AH-behandling vedvarer ved længere tids behandling eller som det postmenopausale knogletab aftager efter 5-10 år [28].

BMD prædikerer forekomsten af frakturer i befolkningen. En reduktion i BMD på 1 standarddeviation (ca. 10%) øger således risikoen for frakturer med en faktor 1,5-2,8, og risikoen for frakturer stiger efter menopause i takt med faldet i BMD [29]. Når en farmakologisk behandling reducerer BMD i for-

hold til ubehandlet kontrol, må man derfor forvente, at frakturrisikoen øges hos denne population. *Lønning et al* [25] fandt imidlertid ingen øget forekomst af frakturer hos patienter, der var behandlet med exemestan i 24 måneder, sammenlignet med patienter, der var behandlet med placebo i 24 måneder. Antallet af frakturer var imidlertid lille (fire henholdsvis fem), og studiet havde ikke statistisk styrke til at, at man kunne påvise ændringer i frakturrisiko. I ATAC [5, 27], som omfattede 5.216 kvinder, var risikoen for alle frakturer signifikant øget ved behandling med anastrozol sammenlignet med tamoxifen efter 33 måneder og 68 måneder, ligesom risikoen for vertebrale frakturer var signifikant øget efter 68 måneder. Der kunne ikke påvises signifikant forskel i risikoen for hoftebrud. I det kombinerede ABCSG trial 8 og ARNO 95 trial (n = 3.224) [6] blev postmenopausale kvinder med brystcancer efter to års tamoxifenbehandling (20 mg eller 30 mg pr. dag) randomiseret til enten fortsat tamoxifen eller anastrozol 1 mg pr. dag. Efter i alt fem års behandling var hyppigheden af frakturer signifikant højere i anastrozolgruppen (34 vs. 16), men det blev ikke beskrevet, hvilken type frakturer det drejer sig om. *Goss et al* [8] (MA-17 study) randomiserede postmenopausale kvinder, som havde fået fem års behandling med tamoxifen, til enten fem års videre behandling med letrozol (2,5 mg pr. dag) eller placebo (n = 5.187). Efter 2,4 år var der en tendens til flere tilfælde af nydiagnostiseret osteoporose i letrozolgruppen end i placebogruppen (p = 0,07). Der var samtidig en tendens til flere frakturer i letrozolgruppen end i placebogruppen (3,6% vs. 2,9%, p = 0,24), men heller ikke her blev det rapporteret, hvilken type frakturer det drejede sig om. I BIG-1-98-studiet [7], som omfattede 8.010 postmenopausale kvinder, var forekomsten af frakturer signifikant højere under behandling med letrozol end under behandling med tamoxifen (5,7% vs. 4,0%, p < 0,001) givet som primær adjuverende behandling. Samme tendens blev observeret i IES (exemestan vs. tamoxifen) [26]. *Coombes et al* [14] randomiserede postmenopausale kvinder, som havde brystcancer (n = 4.742) og havde fået 2-3 års be-

**Figur 1.** Ændringen i knoglemineraltæthed (BMD) i collum femoris ved to år ved behandling med exemestan vs. placebo [25]. Ændringen i BMD i exemestangruppen var signifikant større end i placebogruppen (p = 0,024; 95% KI).



## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

handling med tamoxifen (20 mg pr. dag) til enten fortsat tamoxifen eller exemestan (25 mg pr. dag) indtil i alt fem år. Selv om der blev rapporteret om flere frakturer i exemestangruppen end i tamoxifengruppen (3,1% vs. 2,3%), var dette ikke statistisk signifikant ( $p = 0,08$ ). Det blev ikke rapporteret, hvilken type frakturer det drejede sig om.

### Forebyggelse og behandling af aromatasehæmmereinduceret knogletab

Kvinder i Skandinavien har et lavt indtag af calcium og D-vitamin, hvorfor tilskud heraf ofte anbefales til postmenopausale kvinder og specielt til patienter i AH-behandling [25]. Calcium- og D-vitamin-tilskud kan reducere forekomsten af frakturer hos ældre [30], men der foreligger ingen data vedrørende effekten heraf hos kvinder med brystcancer.

Patienter med brystcancer uden knoglemetastaser har øget risiko for vertebrale sammenfald, og osteoporose forekommer hyppigt hos postmenopausale kvinder [31, 32]. Behandling med bisfosfonat, raloxifen og strontium-ranelat reducerer knogletabet og forekomsten af frakturer hos postmenopausale kvinder med osteoporose [33]. Der foreligger imidlertid ingen data for effekten af strontium-ranelat eller raloxifen på det AH-inducerede knogletab. Raloxifen og tamoxifen er begge selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM), og i ATAC-studiet var den sygdomsfrie overlevelse ved kombinationsbehandling med anastrozol og tamoxifen lavere end ved anastrozol alene [5]. Pamidronat reducerer knogletabet hos patienter med brystcancer, der behandles med kemoterapi, og nedsætter den skeletale morbiditet hos kvinder med knoglemetastaser fra brystcancer [34, 35]. Der foreligger endnu ikke data vedrørende effekten af bisfosfonat ved AH-induceret knogletab, men kliniske undersøgelser med bl.a. zolendronat er i gang.

### Diskussion og konklusion

Adjuverende behandling med tamoxifen øger overlevelsen og den recidivfrie overlevelse med henholdsvis 26% og 47% efter fem år hos patienter med østrogen- eller progesteron-receptorpositiv brystcancer [36].

Hos patienter, der har brystcancer i tidligt stadium, og som har gennemført fem års behandling med tamoxifen, øger behandling med AH den sygdomsfrie overlevelse sammenlignet med fortsat behandling med tamoxifen [3, 4, 37]. Både anastrozol og letrozol øger ligeledes den sygdomsfrie overlevelse sammenlignet med tamoxifen givet som primær adjuverende behandling og har færre bivirkninger (dyb venetrombose og endometriecancer) end tamoxifen [5, 7]. I ATAC-studiet blev det påvist, at der ikke er nogen klinisk fordel ved at kombinere tamoxifen og anastrozol [5, 38]. På baggrund af ovennævnte undersøgelser tilbydes kvinder, som har fuldført fem års tamoxifenbehandling, i dag supplerende behandling med AH i to et halvt år, ligesom kvinder i behandling med tamoxifen tilbydes skift til AH efter to et halvt år. Denne gruppe

kvinder, som i 2004 i Danmark omfatter ca. 2.600 patienter [2], har en forventet femårsoverlevelse på 80-90% [5]. Spørgsmålet om AH's negative effekter på knoglevævet er således relevant for en stor patientgruppe.

Østrogens effekt på knoglemetabolismen er grundigt belyst både på molekylærbiologisk og klinisk niveau, men der foreligger ingen data om AH's effekt på knogleceller in vitro. I de foreliggende dyreeksperimentelle studier, hvor der blev brugt ovariektomerede rotter [21, 22] og ovariektomerede nøgne mus [23], har man påvist, at AH øger knogleomsætningen, men har overraskende vist en positiv eller neutral effekt af AH på knoglemasse og knoglestyrke [21-23]. Her skal man dog tage højde for mulige artsforskelle i knoglemetabolismen. Dette er i modsætning til en række kliniske studier, hvor AH øger knogleomsætningen, reducerer BMD (i hofte og/eller ryg) og tenderer til at øge risikoen for frakturer sammenlignet med placebo [25-27, 39]. Årsagen til disse forskelle er endnu uafklarede. I BIG 1-98-studiet [7] blev deltagerne spurgt om evt. frakturer ved hvert kontrolbesøg. Det er imidlertid uklart, hvorledes frakturdata blev indsamlet i de øvrige studier. Hvis de blev indsamlet som »bivirkninger«, kan antallet af frakturer være underestimeret.

Tamoxifen har en positiv effekt på knoglevævet i form af øget BMD og reduceret frakturincidens. Sammenlignet med tamoxifen har både letrozol, anastrozol og exemestan negativ effekt på BMD og frakturforekomst [10, 29, 40]. Mens der er en række mindre forskelle i effekten af letrozol, anastrozol og exemestan på brystcancer, synes der ikke at være tydelige kliniske forskelle i effekten på knoglevævet [4].

Vi konkluderer, at behandling med AH medfører knogletab og sandsynligvis øger risikoen for frakturer. Det vil næppe være etisk forsvarligt at gennemføre placebokontrollerede studier med frakturer som endepunkt for med sikkerhed at afklare denne problemstilling, idet AH indebærer betydelige fordele med hensyn til recidivfri overlevelse. Det er derimod relevant og etisk forsvarligt at gennemføre studier, hvor AH suppleres med bisfosfonat eller placebo. Ved ekstrapolation fra umiddelbart postmenopausale patienter er det sandsynligt, at bisfosfonater kan reducere knogletabet i forbindelse med AH-behandling og igangværende kliniske studier vil formentligt afklare dette inden for en overskuelig periode. Ved påbegyndelse af AH-behandling hos postmenopausale kvinder med brystcancer bør risikoen for frakturer vurderes. Hos patienter med god prognose for så vidt angår cancersygdommen, bør man overveje DXA-skanning. Hos patienter med T-score < -2,5 bør antiresorptiv behandling med bisfosfonat overvejes.

Korrespondance: Lars Folkestad, Fjordsgade 27, DK-5000 Odense C.  
E-mail: Larsfolkestad@surfmail.dk

Antaget: 29. september 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

## Litteratur

- Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review. *Cancer Treat Rev* 2002;28:165-80.
- Christiansen P. Danish Breast Cancer Cooperative Group Informationsblad Nr. 37. DBCG Informationsblad 2005;37:1-50.
- Michaud LB. Adjuvant use of aromatase inhibitors in postmenopausal women with breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:266-73.
- Bruggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev* 2005;26:331-45.
- Howell A, ATACTrialistGroup. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
- Jakesz R, Jonat W, Gnant M 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;366:455-62.
- Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
- Johnell O. Advances in osteoporosis: better identification of risk factors can reduce morbidity and mortality. *J Intern Med* 1996;239:299-304.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- Chen S, Ye J, Kijima I et al. Positive and negative transcriptional regulation of aromatase expression in human breast cancer tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;95:17-23.
- Boeddinghaus IM, Dowsett M. Comparative clinical pharmacology and pharmacokinetic interactions of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79:85-91.
- Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W et al. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95:2006-16.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *New Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- Eastell R, Hannon R. Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;95:151-4.
- Ettinger B, Pressman A, Sklarin P et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2249-3.
- Pfeilschifter J. Role of cytokines in postmenopausal bone loss. *Curr Osteoporosis Rep* 2003;1:53-8.
- Lindberg MK, Vandenput L, Skrtic SM et al. Androgens and the skeleton. *Minerva Endocrinol* 2005;30:15-25.
- Shimodaria K, Fujukawa H, Okura F et al. Osteoblast cells (MG-63 and HOS) have aromatase and 5 alpha-reductase activities. *Biochem Mol Biol Int* 1996;39:109-16.
- Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A et al. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: a histomorphetic study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1217-21.
- Goss PE, Qi S, Josse RG et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004;34:384-92.
- Goss PE, Qi S, Cheung AM et al. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004;10:5715-23.
- Núñez NP, Jelovac D, Macedo L et al. Effects of the antiestrogen tamoxifen and the aromatase inhibitor letrozole on serum hormones and bone characteristics in preclinical tumor model for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:5375-80.
- Heshmati HM, Khosla S, Robins SP et al. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal woman. *J Bone Miner Res* 2002;17:172-7.
- Lønning PE, Geisler J, Krag LE et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126-37.
- Coleman R, Banks L, Hall E et al. Intergroup Exemestane Study: 1 year results of the bone sub-protocol. *Breast Cancer Res Treat* 2005;87:S35.
- Eastell R, Adams J. Results of the 'Arimidex' (anastrozole, A), tamoxifen (T), alone or in combination (C) (ATAC) trial: effects on bone mineral density (BMD) and bone turnover (ATAC Trialists' Group) *Ann Oncol* 2002;13:32.
- Riggs BL, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23:279-302.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:989-95.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
- Kanis J, McCloskey E, Powles T et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1179-81.
- Cummings SR, III LJM. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002;359:1761-67.
- Adami S, Agnusdei D, Alt J et al. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005;8:99-109.
- Fuleihan GE-H, Salamoun M, Mourad YA et al. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3209-14.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi gN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999;17:846-54.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-67.
- Carpenter R, Miller W. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer* 2005;93:S1-S5.
- Baum M, ATAC Trialist Group. 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;359:2131-9.
- Shapiro CL. Aromatase inhibitors and bone loss: risks in perspective. *J Clin Oncol* 2005;23:4847-9.
- Love R, Mazess R, Barden H et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;325:852-6.