

Tamoxifen

Aktuelle Empfehlungen

1. Zusammenfassung
2. Hintergrund
3. Indikationen
4. Empfehlungen für das klinische Management eines Tamoxifen-Engpasses
5. Anzahl betroffener Patient*innen
6. Literatur

Zusammenfassung

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat die Fachkreise über einen Lieferengpass bei Tamoxifen informiert. Seit Januar 2022 besteht bei Produkten mehrerer Hersteller/Vertreiber von Tamoxifen nahezu vollumfänglich ein Lieferengpass. Davon sind zum jetzigen Zeitpunkt ca. 85% des Marktes betroffen. Der Engpass manifestiert sich aktuell vor allem bei den 20 mg-Tabletten.

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Es ist unverzichtbarer Bestandteil der Therapie von Patient*innen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Behandlungssituation.

Die Sorge vor einem Versorgungsengpass ist Anlass für diese aktuellen Empfehlungen zum Einsatz von Tamoxifen:

- Die empfohlene Dosierung von 20 mg/Tag beim Mammakarzinom kann auch durch Verwendung von 10 mg-Tabletten erreicht werden.
- In einigen Indikationen kann Tamoxifen temporär durch andere Formen der endokrinen Therapie ersetzt werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen.
- Der Ersatz von Tamoxifen durch andere Formen der endokrinen Therapie ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate belastet.

In einigen weiteren Indikationen wird Tamoxifen im Off-Label-Use eingesetzt und in Leitlinien empfohlen.

Es müssen kurzfristig alle erforderlichen Maßnahmen getroffen werden, um den Lieferengpass bei Tamoxifen zu beenden und einen Versorgungsengpass zu verhindern. Die Zahl der betroffenen Patient*innen ist hoch.

Hintergrund

Tamoxifen wurde zuerst im Jahr 1962 synthetisiert. Es ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Tamoxifen ist ein Prodrug und wird im Körper über den Cytochrom P450-Weg zu den wirksamen Metaboliten umgewandelt. Seit den 70er Jahren wird es in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt [1], seit den 80er Jahren in der adjuvanten Therapie des frühen, Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinoms zur Chemoprävention von Rezidiven, darüber hinaus auch bei Vorstufen wie dem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) zur Chemoprävention eines primären Mammakarzinoms [2, 3].

Bereits 2021 gab es erste Hinweise auf einen Lieferengpass bei Tamoxifen. Formal informierte das BfArM am 28. Januar 2022 über Lieferschwierigkeiten seitens der Hersteller, betroffen ist vor allem die 20mg-Tablette. Der Hintergrund ist nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung ist ein Anstieg der Verschreibungen seit dem ersten Quartal 2020 im zeitlichen Zusammenhang mit den Lockdown-Maßnahmen aufgrund der COVID-19-Pandemie in Kombination mit einer geringen Flexibilität in den Herstellungsprozessen.

Die Indikationen und die Empfehlungen von Leitlinien für den Einsatz von Tamoxifen haben sich in den letzten Jahren nicht grundlegend geändert.

Indikationen

Tamoxifen wird in mehreren Indikationen eingesetzt und in Leitlinien empfohlen, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Indikationen zum Einsatz von Tamoxifen

Indikation	Dosierung	Zulassung	aktuelle Leitlinien
Mammakarzinom, ER positiv ¹			
adjuvant	20 mg	X	S3 [5], AGO [6], Onkopedia [7]
metastasiert	20 mg	X	S3 [5], AGO [6], Onkopedia [7]
neoadjuvant (inoperabel, multimorbide)	20 mg		S3 [5], AGO [6], Onkopedia [7]
Aggressive Fibromatose, fortgeschritten	30-60 mg		Onkopedia [8]
Prostatakarzinom	10 mg		S3 [9]
Nebenwirkungen hormonablativer Therapie (Gynäkomastie, Brustschmerz)			

¹ die früher durchgängig verwendete Bezeichnung HR (Hormonrezeptor) wird in den Leitlinien mit ER (Östrogenrezeptor) präzisiert;

Die Empfehlungen zum Einsatz von Tamoxifen, die Wirksamkeit weiterer Formen endokriner Therapie und die zugrundeliegende Evidenz zu einem möglichen, temporären Ersatz von Tamoxifen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Mammakarzinom, HR positiv, adjuvant, prämenopausal

Standard bei prämenopausalen Patientinnen ist die Gabe von Tamoxifen. Sie soll in einer Dosierung von 20 mg pro Tag in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5–10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen [4-6, 10]. Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarialfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden [11]. Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRH-Analogons oder durch eine bilaterale Ovarektomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+ Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen. Die Gabe eines GnRH-Analogons ist der Tamoxifengabe äquivalent, allerdings mit einer erhöhten Nebenwirkungs- und Abbruchrate verbunden [12].

Mammakarzinom, HR positiv, adjuvant, perimenopausal

Patientinnen, die während der Tamoxifen-Therapie in die Postmenopause kommen, können von einer erweiterten adjuvanten Therapie mit einem Aromatasehemmer profitieren [13].

Mammakarzinom, HR positiv, adjuvant, postmenopausal

Für die adjuvante endokrine Systemtherapie postmenopausaler Patientinnen stehen Tamoxifen und Aromatasehemmer zur Verfügung. Tamoxifen senkt die krebsspezifische Mortalität und die Gesamtmortalität, verglichen mit Patientinnen ohne adjuvante endokrine Systemtherapie [14]. In den Switch-Studien nach Tamoxifen senkten Aromatasehemmer die Mammakarzinom-spezifische Mortalität [15]. Bei Einsatz als Ersttherapie (upfront) führten Aromatasehemmer in den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos und zur Senkung der Mortalität. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt, dass die adjuvante endokrine Therapie einen Aromatasehemmer enthalten sollte [5]. Bei Auftreten intolerabler Nebenwirkungen unter der Therapie mit Aromatasehemmern wird ein Wechsel auf Tamoxifen empfohlen. Die Dauer der endokrinen Therapie liegt zwischen 5 und 10 Jahren, abhängig vom Rezidivrisiko und von der Verträglichkeit.

Mammakarzinom, HR positiv, neoadjuvant

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt: Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden [5]. Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden. Die endokrine Therapie wird mit Tamoxifen oder mit Aromatasehemmern durchgeführt.

Mammakarzinom, HR positiv, metastasiert

Bei Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom steht die endokrin-basierte Therapie an erster Stelle [5-7, 16]. Die Wahl der Präparate richtet sich vor allem nach der endokrinen Vortherapie.

Tamoxifen ist eine Option, wenn diese Substanz in der Vortherapie nicht eingesetzt oder wenn die Therapie mit Tamoxifen vor mehr als 12 Monaten beendet wurde. Alternativen sind Aromatasehemmer oder Fulvestrant. Die endokrine Therapie wird ergänzt durch die Kombination mit einem CDK 4/6 Inhibitor.

Mammakarzinom bei Männern

Das Mammakarzinom ist bei Männern eine seltene Erkrankung. Nach Operation und Bestrahlung schließt sich bei den meisten Patienten eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen an, ggf. auch eine Chemo- und/oder eine anti-HER2-Therapie. Für die Therapie mit Tamoxifen gibt es keine gleich wirksame Alternative. Im Stadium der Fernmetastasierung ist der Therapieanspruch palliativ mit dem Ziel der Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. In dieser Therapiesituation ist der Rezeptorantagonist Fulvestrant eine Alternative [5, 7].

Desmoide / Aggressive Fibromatose (AF)

Desmoide/AF sind Weichgewebstumoren. Zur medikamentösen Therapie der lokal rezidivierten, nicht resektablen oder nur mutilierend resektablen und nicht strahlentherapeutisch therapierbaren AF gibt es verschiedene Optionen. Hierzu zählen antihormonelle Therapien wie hochdosiertes Tamoxifen oder nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) [8, 17, 18]. Die in kleinen Fallserien mit einer antihormonellen Therapie erzielten Ansprechraten betragen zwischen ca. 25-50%, in weiteren 20-30% werden Tumorstabilisierungen erreicht.

Prostatakarzinom – Nebenwirkungen hormonablativer Therapie

Eine hormonablative Therapie ist der Standard in der neo-/adjuvanten Therapie in Kombination mit einer Strahlenbehandlung beim lokalisierten Hochrisiko-Prostatakarzinom und im metastasierten Stadium. Brustschmerzen und/oder Gynäkomastie treten ohne Prophylaxe bei etwa jedem zweiten Patienten unter Antiandrogenmonotherapie auf [9, 19]. Sie führen bei einem Teil der Patienten zum Therapieabbruch. Dementsprechend sind supportive Maßnahmen erforderlich. In einem prospektiv randomisierten Vergleich war die Behandlung mit Tamoxifen der Strahlentherapie überlegen. Beim Einsatz von Tamoxifen in dieser Indikation handelt es sich um einen Off-Label Use [20].

Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinome exprimieren Hormonrezeptoren. Tamoxifen ist eine wirksame Therapie [21], allerdings einer Monochemotherapie unterlegen [22]. Bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie ist Tamoxifen eine Therapieoption.

Empfehlungen für das klinische Management eines Tamoxifen-Engpasses

Für einige Patient*innen lassen sich aus den vorliegenden Daten Empfehlungen zum Ersatz von Tamoxifen durch andere Arzneimittel ableiten, siehe Tabelle 2.

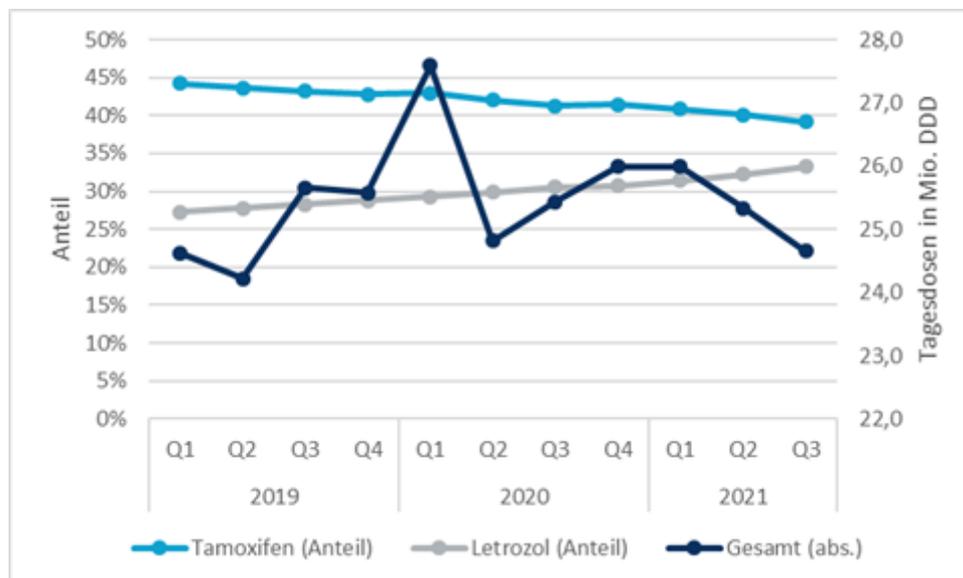
Tabelle 1: Empfehlungen zum Ersatz von Tamoxifen bei einem Versorgungsengpass, wenn keine Kontraindikationen gegen die Ersatztherapie vorliegen

Allgemein			
Dosierung	Praktische Alternative		
Tamoxifen 20 mg	2 Tabletten à 10 mg, einmal täglich		
Indikationsbezogen			
Indikation	Spezifikation	Therapeutische Alternative, wenn keine Kontraindikationen vorliegen	Evidenz
Mammakarzinom, ER positiv, adjuvant	prämenopausal	Aromatasehemmer, in Kombination mit GnRH-Analoga; Cave: Nebenwirkungen	randomisierte kontrollierte Studien
	perimenopausal	Aromatasehemmer, in Kombination mit GnRH-Analoga; Cave: Nebenwirkungen	
	postmenopausal	Aromatasehemmer; Cave: Nebenwirkungen	
Mammakarzinom, ER positiv, metastasiert		Aromatasehemmer Fulvestrant	randomisierte kontrollierte Studien
Mammakarzinom, ER positiv neoadjuvant		Aromatasehemmer	indirekter Vergleich
Aggressive Fibromatose	fortgeschritten	NSAID, Multikinase-Inhibitor	indirekter Vergleich
Prostatakarzinom	hormonablativ Therapie	Bestrahlung	randomisierte kontrollierte Studie
Ovarialkarzinom	fortgeschritten	Monochemotherapie	randomisierte kontrollierte Studie

Zahl betroffener Patient*innen

Leider ermöglichen die derzeitigen Krebsregisterstrukturen keinen raschen Überblick über die Anzahl der von einem Engpass betroffenen Patient*innen. Die Ergebnisse einer kurzfristigen Analyse des Wissenschaftlichen Instituts der AOK vom 2. Februar 2022 sind in Abbildung 1 dargestellt. Dabei wurden die Verordnungen der zusammen betrachteten Gruppe der Antiestrogene und Aromatase-Inhibitoren (ATC L02BA und L02BG) betrachtet.

Abbildung 1: Verordnungen von Tamoxifen in den Jahren 2019 - 2021



Quelle: GKV-Arzneimittelindex, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2022

Daraus ergibt sich eine geschätzte Zahl von 110.-120.000 gesetzlich Versicherten/Jahr, bei denen Tamoxifen verschrieben wurde. Zuzüglich der Zahl privat Versicherter sind insgesamt geschätzte 120.-130.000 Patient*innen von einem Tamoxifen-Engpass betroffen.

Referenzen

1. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 386:1341-1352, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
2. Legha SS, Davis HL, Muggia FM: Hormonal therapy of breast cancer: new approaches and concepts. Ann Intern Med 88:69-77, 1978. DOI: [10.7326/0003-4819-88-1-69](https://doi.org/10.7326/0003-4819-88-1-69)
3. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA et al.: Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. Lancet 322:405, 1983. DOI: [10.1016/s0140-6736\(83\)90406-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90406-3)
4. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic

- therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 319:1681-1692, 1988. DOI: [10.1056/NEJM198812293192601](https://doi.org/10.1056/NEJM198812293192601)
- AWMF S3 Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms", Juni 2021. Registernummer 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf
 - Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. März 2021. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie_MASTER_final_20210302_inkIREf.pdf
 - Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
 - Weichgewebssarkome (maligne Weichgewebstumoren) des Erwachsenen. Onkopedia, April 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/weichgewebssarkome-maligne-weichgewebstumoren-des-erwachsenen/@@guideline/html/index.html>
 - AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom, Oktober 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf
 - Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)
 - Chlebowski RT, Pan K, Col NF: Ovarian suppression in combination endocrine adjuvant therapy in premenopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 161:185-190, 2017. DOI: [10.1007/s10549-016-4024-4](https://doi.org/10.1007/s10549-016-4024-4)
 - Hackshaw A, Baum M, Fornander T et al.: Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:341-349, 2009. DOI: [10.1093/jnci/djn498](https://doi.org/10.1093/jnci/djn498)
 - Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al.: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 26: 1948-1955, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.11.6798](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.6798)
 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378:771-784, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
 - Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386:1341-1352, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
 - Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al.: Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 34: 3069-3103, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2016.67.1487](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487)
 - Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al. on behalf of the Desmoid Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus initiative between

- Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). Ann Oncol 28:2399-2408, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx323](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx323)
18. Janinis J, Patriki M, Vini L et al.: The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. Ann Oncol 14:181-190, 2003. [PMID:12562642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12562642/)
 19. Iversen P, Tammela TLJ, Vaage S et al.: A Randomised Comparison of Bicalutamide (,Casodex') 150 Mg Versus Placebo as Immediate Therapy Either Alone or as Adjuvant to Standard Care for Early Non- Metastatic Prostate Cancer. First Report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 6, Eur Urol 42:204–211, 2002. DOI: [10.1016/s0302-2838\(02\)00311-1](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00311-1)
 20. Perdonà S, Autorino R, De Placido S et al.: Efficacy of Tamoxifen and Radiotherapy for Prevention and Treatment of Gynaecomastia and Breast Pain Caused by Bicalutamide in Prostate Cancer: A Randomised Controlled Trial. Lancet Oncol 6:295–300, 2005. DOI:[10.1016/S1473-2045\(05\)70103-0](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(05)70103-0)
 21. Williams C, Simera CI, Bryant A: Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD001034. DOI: [10.1002/14651858.CD001034.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001034.pub2)
 22. AWMF S3 Leitlinie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-maligner-Ovarialtumoren_2021-10.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO; Charité Campus Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow, Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Matthias Beckmann (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik), Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer (Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum, Berlin), Prof. Dr. Sarah Brucker (Universitätsklinikum Tübingen, Translationale & Systemische Gynäkoonkologie, Department für Frauengesundheit, Tübingen), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Andreas Hartkopf (Universitätsklinikum Tübingen, Translationale & Systemische Gynäkoonkologie, Department für Frauengesundheit, Tübingen), Prof. Dr. Wolfgang Janni (Universitätsklinikum, Frauenklinik, Ulm), Prof. Dr. Bernd Kasper (Universitätsmedizin Mannheim, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Mannheim), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. med. Volkmar Müller (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Hamburg), Prof. Dr. Marcus Schmidt (Johannes Gutenberg-Universität, Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Mainz), Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (Universitätsklinikum Heidelberg, Gynäkologische Onkologie, NCT, Heidelberg), Dr. Carsten Telschow (Wissenschaftliches Institut der AOK, WIdO, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. med. Achim Wöckel (Universitätsklinikum Würzburg, Frauenklinik, Würzburg) erarbeitet.