

Supplementary Material

Supplementary Table S1: Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion Criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Therapy decision for an adjuvant upfront therapy with letrozole as part of clinical routine decision making • Age ≥ 18 years • Histologically confirmed invasive breast cancer with positive hormone receptor status • No evidence of distant metastases • Patients had to be postmenopausal fulfilling one of the following criteria • Age > 55 years OR • Age ≤ 55 years without any menstrual bleeding for more than 12 month, not being the consequence of a hysterectomy or ovariectomy • Age ≤ 55 years and postmenopausal serum values for LH and FSH • Medical history of bilateral ovariectomy • ECOG < 3 • Written informed consent
Exclusion Criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Patients without a need for or having a hypersensitivity against an aromatase inhibitor • Presence of distant metastases • Previous treatment with an aromatase inhibitor in the adjuvant setting • Presence of other relevant diseases <ul style="list-style-type: none"> ○ Previous malignant disease except carcinoma in situ of the cervix or non-melanoma cancer of the skin ○ Heart insufficiency (NYHA $\geq II$ or instable angina pectoris, uncontrolled arterial hypertension, uncontrolled high risk arrhythmias ○ Relevant neurological or psychiatric diseases like psychosis, dementia, epilepsy, which would have an impact on the ability to take part in this study ○ Severe infections ○ Active gastric ulcer ○ Instable diabetes mellitus • Concomitant treatment with other cancer treatments except adjuvant trastuzumab • Participation in other clinical trials • Contraindication for letrozole • Male patients

Supplementary Table S2: Participating study sites.

Participating study sites (n=220), which included at least one patient

Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, , Erlangen; Universitätsfrauenklinik Tübingen, Tübingen; Asklepios Paulinenklinik Frauenklinik Wiesbaden, Wiesbaden; Frauenklinik des Klinikum Fürth, Fürth; Klinik für Frauenheilkunde Klinikum Nürnberg Nord, Nürnberg; Frauenklinik Marienkrankenhaus Brustzentrum Schwerte gGmbH, Schwerte; Frauenklinik St.-Agnes-Hospital Bocholt gGmbH, Bocholt; Frauenklinik Evangelisches Bethesda Krankenhaus, Duisburg; Klinikum Chemnitz gGmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Chemnitz; Praxis Dr. med. Eberhard Kraube, Augsburg; Universitätsklinikum Aachen Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Aachen; Frauenklinik Malteser Krankenhaus St. Anna, Duisburg; Frauenklinik Südharz-Krankenhaus Nordhausen gGmbH, Nordhausen; Frauenklinik Elblandkliniken Radebeul, Radebeul; Praxis Dr. med. Dieter Steinfeld-Birg, Augsburg; Frauenarztpraxis Dr. Greven, Hannover; Frauenklinik, Katholisches St. Vincenz und Elisabeth Hospital, Mainz; Johanniter Krankenhaus Genthin Stendal gGmbH, Stendal; Kloster Paradiese - MVZ Soest, Soest; Frauenklinik SLK-Kliniken Heilbronn GmbH, Heilbronn; Gemeinschaftspraxis in der Klinik Krumbach Dr. Landthaler, Krumbach; Praxis Dr. med. Thomas Göhler, Dresden; Kreiskrankenhaus Eggenfelden Asklepios Kliniken GmbH, Eggenfelden; Frauenklinik Klinikum Passau, Passau; Frauenklinik, Klinikum Landsberg am Lech, Landsberg am Lech; Frauenklinik der Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; Frauenklinik St. Barbara Klinik Hamm Heessen GmbH, Hamm; Gynäkologische Arztpraxis - Dr. med. B. Ruhmland, Berlin; Frauenklinik SRH Zentralklinikum Suhl gGmbH, Suhl; Gemeinschaftspraxis Dres. med. Brudler / Heinrich / Bangerter, Augsburg; Frauenklinik, St. Josefsklinik Offenburg, Offenburg; Frauenklinik Katharinen Hospital Unna, Unna; Frauenklinik, Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle-Saale; Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Frauenheilkunde Geburtshilfe, Homburg-Saar; Frauenklinik Klinikum Augsburg, Augsburg; Universitätsklinikum Kiel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kiel; Frauenklinik Klinikum Oberglötsch Rodewisch, Rodewisch; Frauenklinik Landkreis Mittweida Krankenhaus gGmbH, Mittweida; Frauenklinik Klinikum Meiningen GmbH, Meiningen; Frauenklinik Klinikum Landkreis Tuttlingen, Tuttlingen; Frauenklinik Kreiskrankenhaus Gifhorn GmbH, Gifhorn; Frauenklinik Ruppiner Kliniken GfH, Neuruppin; Frauenklinik Evangelisches Krankenhaus Bergisch Gladbach, Bergisch Gladbach; Frauenklinik, DRK Krankenhaus Saarlouis, Saarlouis; Frauenklinik Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Ostfildern; Praxis Frau Dr. med. Kersten Deutschmann, Dresden; Frauenklinik Rems-Murr-Klinik Schorndorf, Schorndorf; Frauenklinik Klinikum des Landkreises Deggendorf, Deggendorf; Frauenklinik Klinikum St. Georg Leipzig, Leipzig; Frauenklinik und Geburtshilfe Klinikum Saarbrücken gGmbH, Saarbrücken; Frauenklinik Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf; Frauenklinik Kliniken des Landkreises Neumarkt i.d.OPf., Neumarkt i.d. Oberpfalz; Frauenklinik Krankenhaus Bad Cannstatt, Stuttgart; Frauenklinik Marienhospital Bottrop gGmbH, Bottrop; Frauenklinik St. Vincentius Kliniken Karlsruhe, Karlsruhe; Frauenklinik St. Franziskus-Hospital Münster, Münster; Klinikum der Universität zu Köln Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Köln; Frauenklinik Universitätsklinikum Essen, Essen; Frauenklinik Evangelische Kliniken Bonn gGmbH Betriebsstätte Johanniter-Krankenhaus, Bonn; Gemeinschaftspraxis Dr. Baake, Pinneberg; Onkologische Schwerpunktpraxis Dr.med.Stefan Nawka Dipl. med. Wolfgang Kühn, Berlin-Lichtenberg; Frauenklinik Klinikums Coburg GmbH, Coburg; Frauenklinik Klinikum Kempten-Oberallgäu, Kempten; Universitäts-Frauenklinik Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg; Frauenklinik Universitätsklinikums Bonn, Bonn; Frauenklinik Universitätsklinik Mannheim, Mannheim; Frauenklinik St. Elisabeth Krankenhaus Dorsten, Dorsten; Sanaklinikum Hameln- Pyrmont, Hameln; Frauenklinik Klinikum Memmingen, Memmingen; Frauenklinik Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung Kirchrode, Hannover; Frauenklinik Evangelisches Krankenhaus Wesel, Wesel; Frauenklinik Frauenklinik Konstanz, Konstanz; Frauenklinik Klinikum Leverkusen, Leverkusen; Frauenklinik St. Marien Hospital Bonn, Bonn; Frauenklinik an der Maistraße Innenstadt Kliniken der LMU München, München; Frauenklinik St. Elisabeth-Klinik Saarlouis - Marienhaus Klinikum, Saarlouis; Frauenklinik Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Bad Mergentheim; Onkologische Schwerpunktpraxis, Mühlhausen; Frauenklinik Klinikum Nordstadt, Hannover; Asklepios Klinik Lich GmbH, Lich; Frauenklinik Kath. Kliniken Essen-Nord, Essen; Frauenklinik Klinikum Bayreuth, Bayreuth; Frauenklinik Allgemeines Krankenhaus Celle, Celle; St. Marien-Hospital Lünen Gynäkologische Geburtshilfe, Lünen; Frauenklinik Klinikum rechts der Isar der TU München, München; Frauenklinik Marienhospital Euskirchen, Euskirchen; Oncologianova GmbH, Recklinghausen; Universitätsklinikum Frankfurt Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Frankfurt am Main; Frauenklinik Kreiskrankenhaus Böblingen, Böblingen; Frauenklinik Knappschaftskrankenhaus Püttlingen, Püttlingen; Onkologische Schwerpunktpraxis, Dresden; Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Erfurt; Frauenklinik DRK Krankenhaus Sömmerda, Sömmerda; Frauenklinik DRK Krankenhaus Luckenwalde, Luckenwalde; Frauenklinik Klinikum Starnberg, Starnberg; Frauenklinik Vinzenzkrankenhaus Hannover, Hannover; Gemeinschaftspraxis Drs. Tessen und Bethge, Goslar; Frauenklinik Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg; Frauenklinik Lippe, Lemgo; Medizinisches Zentrum Ulm, Ulm; Frauenklinik Universitätsklinikum Ulm, Ulm; Frauenklinik Kreisklinik Ebersberg GmbH, Ebersberg; Evangelisches Krankenhaus Ludwigsfelde-Teltow GmbH Frauenklinik, Ludwigsfelde; Gynäkologisch-onkologische Praxis Prof. Dr. Lück, Hannover; Gynäkologisches Kompetenzzentrum am Klinikum Stralsund, Stralsund; Frauenklinik Marienhospital Aachen, Aachen; Markus Krankenhaus Frankfurt Frauenklinik, Frankfurt am Main; Luisenkrankenhaus, Düsseldorf; Frauenklinik Leopoldina Krankenhaus der Stadt Schweinfurt gGmbH, Schweinfurt; Praxis Dr. med. Jungberg, Chemnitz; Zollernalb Klinikum gGmbH Standort Albstadt, Albstadt; Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH, Brandenburg an der Havel; Frauenheilkunde u. Geburtshilfe Hildesheim, Hildesheim; Internistische Gemeinschaftspraxis Dres. med. Vehling-Kaiser, Greif, Landshut; Frauenklinik Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam; Frauenklinik Klinikum Kaufbeuren-Ostallgäu, Kaufbeuren; Frauenklinik Krankenhaus Siloah, Pforzheim; Frauenklinik Städtisches Klinikum Lüneburg, Lüneburg; Praxis Frauenärzte Prüner Gang, Kiel; Evangelisches Krankenhaus Oberhausen, Oberhausen; Frauenklinik Mathilden-Hospital Herford, Herford; St. Elisabeth Krankenhaus Brustzentrum, Köln; Frauenklinik St. Antonius-Hospital, Eschweiler; Frauenklinik Robert-Koch-Krankenhaus Gehrden, Gehrden; Frauenklinik Klinikum Friedrichshafen, Friedrichshafen; Gynäko-Onkologische Schwerpunktpraxis Mannheim, Mannheim; Frauenklinik Städtische Kliniken Esslingen a.N., Esslingen a.N.; Frauenarztpraxis Baerens, Ilsede; Praxisklinik für Gynäkologie & Geburtshilfe, Hamburg; Frauenklinik Klinikum Bremerhaven - Reinkenheide, Reinkenheide; Frauenklinik Klinikum Dritter Orden, München; Frauenklinik Klinikum Mittelbaden gGmbH, Baden-Baden; Onkologische Praxis im Krankenhaus Buchholz, Buchholz; Frauenklinik Klinikums der Stadt Wolfsburg, Wolfsburg; Frauenklinik St. Marien Hospital Vechta, Vechta; Städt. Klinikum Dortmund, Dortmund; Gynäko-onkologische Schwerpunktpraxis, Plauen-OT Kauschwitz; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Frauenklinik, Hamburg; Frauenklinik Klinikum Kassel, Kassel; Frauenklinik Rems-Murr Kliniken Winnenden, Winnenden; Frauenklinik Kreiskrankenhaus Ebingen, Ebingen; Brustzentrum Nürtingen-Ruit, Klinik Nürtingen, Nürtingen; Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, Heidelberg; Gemeinschaftspraxis Dr. Baier am Klinikum Dachau, Karlsfeld; Krankenhaus Salem, Heidelberg; Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Rosenheim, Rosenheim; Frauenklinik Klinikum Landshut gGmbH, Landshut; Gynäkologische Gemeinschaftspraxis Dres. Baumann/ Lange/ Nolte, Uetze; Brustzentrum Elisabeth Krankenhaus Kassel, Kassel; Onkologische Praxis Dr. med. Doering, Bremen; Frauenklinik Klinikum Bamberg, Bamberg; Onkologie und Hämatologie MVZ Klinik Dr. Hancken, Stade; Abteilung Gynäkologie Paracelsus Klinik Henstedt-Ulzburg, Henstedt-Ulzburg; Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Klinikum Offenbach GmbH, Offenbach; Frauenklinik Knappschaftskrankenhaus, Dortmund; Hermann-Josef-Krankenhaus Klinik für Gynäkologie und familienorientierte Geburtshilfe, Erkelenz; Frauenklinik Ev. Luth. Diakonissenanstalt Flensburg, Flensburg; Diakonie-Klinikum Hamburg gGmbH Frauenklinik im Krankenhaus Elim, Hamburg; Hamato-Onkologische Gemeinschaftspraxis Prof. Salat/Dr. Stötze, München; Frauenklinik Marien-Hospital Wesel gGmbH, Wesel; Frauenarztpraxis Dres. med. Klaus Apel und Carolin Kolpin, Erfurt; Gynäkologie und Geburtshilfe Bethesda Krankenhaus Wuppertal, Wuppertal; Dr. med. Stefan Schütz Onkologische Schwerpunktpraxis Bremerhaven, Bremerhaven; Frauenklinik des Universitätsklinikums Giessen-Marburg GmbH Standort Giessen, Giessen; Dr. med. Ingo Schwaner Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm, Berlin; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg; Frauenklinik / Gynäkologie Klinik am Eichert, Göppingen; Frauenklinik Klinikum Karlsruhe gGmbH, Karlsruhe; Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Neuwied; Onkologische Praxis Oldenburg/Delmenhorst Dr. med. Burkhard Otremba, Oldenburg; Frauenklinik Universitätsklinikum Münster, Münster; Frauenklinik/ Brustzentrum Klinikum Fichtelgebirge gGmbH, Marktredwitz; Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg Klinik für Frauenheilkunde und Ge, Neubrandenburg; Frauenklinik Oberschwanen Klinik gGmbH St. Elisabeth, Ravensburg; Klinik für Gynäkologie, Endokrinologie und Onkologie Universitätsklinikum Marburg, Marburg; Gynäkologie und Geburtshilfe/Brustzentrum Robert- Bosch- Krankenhaus, Stuttgart; Zertifiziertes interdisziplinäres Brustzentrum Karl-Olga-Krankenhaus gGmbH, Stuttgart; Facharzt für Innere Medizin Hämatolog. u. Intern.Onkologie, Ansbach; CHOP GmbH Onkologische Gemeinschaftspraxis am Bethanien Krankenhaus, Frankfurt am Main; Frauenklinik Kreiskrankenhaus Rottweil , Rottweil; Frauenklinik - Brustzentrum Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe Rüppurr, Karlsruhe; Frauenklinik Helfenstein Klinik Geislingen, Geislingen; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck; Facharztpraxis für Onkologie und Hämatologie, Langen; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Krankenhaus Bietigheim, Bietigheim-Bissingen; Brustzentrum Kreiskrankenhaus Sigmaringen, Sigmaringen; Schwerpunktpraxis für Hämatologie, Onkologie und Magen-Darm Diagnostik, Singen; Onkologische Schwerpunktpraxis Göttingen, Göttingen; Brustzentrum Hochwaldkrankenhaus Bad Nauheim, Bad Nauheim; Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme) gGmbH, Rotenburg/Wümme; Gynäkologie und Geburtshilfe Marienkrankenhaus St. Wendel, St. Wendel; Hämatologisch-Onkologische Praxis Dr. med. Ch. Maintz/ Dr. med. M. Groschek, Würselen; Brustzentrum HELIOS Klinik Schkeuditz, Schkeuditz; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum Itzehoe, Itzehoe; Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Brustzentrum Düren Krankenhaus Düren gem. GmbH, Düren; Frauenklinik Westküstenklinikum Heide, Heide ; Evangelisches Huyssens Stiftung/ Knappschaft GmbH Kliniken Essen-Mitte, Essen; Frauenklinik Karolinen-Hospital Hüten, Arnsberg; Gynäkologie und Geburtshilfe Marienhaus Klinikum im Kreis Ahrweiler, Bad Neuenahr-Ahrweiler; Brustzentrum Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig; Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe Praxis Dr. med. Guido Süttmann, Wunstorf; HELIOS Klinikum Krefeld GmbH Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Krefeld; Frauenklinik Diakoniekrankenhaus Bremen, Bremen; Evangelisches Diakoniekrankenhaus Zentrum für Brustkrankheiten Südbaden, Freiburg ; Gynäkologie Klinikum Pforzheim, Pforzheim; Frauenklinik Klinikum St. Marien, Amberg; Elisabeth Krankenhaus, Essen; Kliniken Nordoberpfalz AG Brustzentrum- Frauenklinik, Weiden; Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik, Halle/Saale; Ev. Kliniken Gelsenkirchen Brustzentrum- Senologie, Gelsenkirchen; Frauenklinik St. Josefs- Hospital, Wiesbaden; St. Vincenz Krankenhaus Paderborn, Paderborn; Sana Kliniken Ostholstein, Eutin; Krankenhaus Freudenstadt, Freudenstadt; Klinikum Heidenheim, Heidenheim; Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus, Speyer; Kreiskrankenhaus Stadthagen, Stadthagen; Krankenhaus Weinheim, Weinheim; Praxis Dr. med. Wolfgang Oettle, Bad Tölz; Praxis für Strahlentherapie Ingolstadt Prof. Dr. A. Schuck, Ingolstadt

Supplementary Table S3: Subsequent therapeutic procedures after the mandated five-year aromatase inhibitor therapy.

Subsequent therapeutic procedure after five years	N	%
Patient received no subsequent therapy based on the "end of therapy documentation"	1368	61.6
Patient received subsequent therapy with letrozole based on the "end of therapy documentation"	503	22.6
Patient received subsequent therapy but switched to tamoxifen based on the "end of therapy documentation"	184	8.3
Patient received therapies other than letrozole or tamoxifen based on the "end of therapy documentation"	86	3.9
Patient received therapy but switched to another aromatase inhibitor based on the "end of therapy documentation"	80	3.6
Total	2221	100.0

Supplementary Table S4: Disease events (primary analysis population). As multiple events occurred in some patients, the total number of events does not correspond to the number of 320 patients with events.

Event	Count
Death	141
Distant metastasis	125
Second malignancy	97
Local recurrence	32
Contralateral breast cancer	3
Recurrence in axilla	18

Supplementary Table S5: Reported adverse events with an all-grade frequency $\geq 1\%$.

	All Grades		Grade 3-4	
	N patients	%	N patients	%
Pain	2205	66.8	191	5.8
Hot flashes/flushes	602	18.3	23	0.7
Fatigue (asthenia, lethargy, malaise)	342	10.4	13	0.4
Insomnia	251	7.6	15	0.5
Hair loss/alopecia (scalp or body)	191	5.8	8	0.2
Neuropathy: sensory	186	5.6	6	0.2
Mood alteration	164	5.0	10	0.3
Infection with unknown ANC	153	4.6	29	0.9
Edema: limb	149	4.5	5	0.2
Osteoporosis	142	4.3	6	0.2
Joint-function	131	4.0	8	0.2
Secondary Malignancy - possibly related to cancer treatment	128	3.9	97	2.9
Weight gain	125	3.8	2	0.1
Dizziness	117	3.5	7	0.2
Musculoskeletal/soft tissue - other	109	3.3	19	0.6
Dermal change lymphedema, phlebolymphe- dema	94	2.9	3	0.1
Dermatology/skin - other	94	2.9	3	0.1
Nausea	89	2.7	3	0.1
Dyspnea (shortness of breath)	88	2.7	12	0.4
Hypertension	88	2.7	11	0.3
Sweating (diaphoresis)	76	2.3	1	0.0
Fracture	74	2.2	43	1.3
Rash: dermatitis associated with radiation	62	1.9	5	0.2
Rash/desquamation	50	1.5	2	0.1
Cystitis	48	1.5	1	0.0
Vaginal dryness	45	1.4	2	0.1
Cough	44	1.3	1	0.0
Dry skin	44	1.3	3	0.1
Pruritus/itching	37	1.1	0	0.0
Neurology - other	36	1.1	6	0.2
Wound complication, non-infectious	35	1.1	18	0.5
Diarrhea	33	1.0	1	0.0
Dry mouth/salivary gland (xerostomia)	32	1.0	2	0.1
Nail changes	32	1.0	0	0.0

Supplementary Table S6: All adverse events according to System Organ Class.

System Organ Class	All grade AEs		AEs with grade ≥ 3	
	N patients	%	N patients	%
Pain	2205	66.8	191	5.8
Constitutional symptoms	837	25.4	32	1.0
Neurology	655	19.9	53	1.6
Endocrine	652	19.8	29	0.9
Dermatology/skin	601	18.2	44	1.3
Musculoskeletal/soft tissue	552	16.7	88	2.7
Gastrointestinal	336	10.2	19	0.6
Lymphatics	274	8.3	8	0.2
Pulmonary/upper respiratory	187	5.7	35	1.1
Infection	170	5.2	31	0.9
Cardiac general	145	4.4	39	1.2
Secondary malignancy	128	3.9	97	2.9
Sexual/reproductive function	104	3.2	20	0.6
Renal/genitourinary	99	3.0	15	0.5
Ocular/visual	76	2.3	8	0.2
Cardiac arrhythmia	67	2.0	11	0.3
Metabolic/laboratory	58	1.8	6	0.2
Vascular	48	1.5	15	0.5
Syndromes	27	0.8	0	0.0
Allergy/immunology	26	0.8	6	0.2
Blood/bone marrow	20	0.6	2	0.1
Hemorrhage/bleeding	20	0.6	7	0.2
Hepatobiliary/pancreas	18	0.5	8	0.2
Death	14	0.4	14	0.4
Auditory/ear	11	0.3	1	0.0
Surgery/intra-operative injury	7	0.2	5	0.2
Coagulation	2	0.1	2	0.1