

Aktueller Stand zu Pharmakogenomik und Tamoxifen

Prof. Dr. rer. nat. Hiltrud Brauch, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart

Tamoxifen ist ein Standard in der Prävention und Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. In der adjuvanten Therapie reduziert Tamoxifen sowohl bei prä- als auch postmenopausalen Patientinnen signifikant die Rückfallraten um ca. 50 % und die Mortalität um ca. 30 %.

Darüber hinaus bleibt der Therapievorteil einer 5-jährigen Behandlung weit über den Zeitraum von 10 Jahren erhalten [1]. Bei der Behandlung postmenopausaler Patientinnen gelten inzwischen auch Aromatase-Inhibitoren (AI) als valide Behandlungsoption und die bisherigen Daten klinischer Studien zeigen einen geringfügigen Behandlungsvorteil von AI gegenüber Tamoxifen [2, 3]. Es stellt sich jedoch die Frage, ob der geringfügige Vorteil durch eine individualisierte Therapie von Tamoxifen wettgemacht werden könnte, und ob der Behandlungserfolg von Tamoxifen für eine bestimmte Patientensubgruppe sogar besser als der von AI sein könnte, dann nämlich, wenn vor dem Einsatz von Tamoxifen die individuelle genetische Ausstattung der Patientin berücksichtigt werden würde [4].

Tamoxifen Metabolismus

Die therapeutische Wirkung von Tamoxifen hängt von der Bildung der pharmakologisch aktiven Metabolite 4-Hydroxytamoxifen und Endoxifen ab, deren Wirkung 100-fach stärker als die des Tamoxifens ist [5]. Da Endoxifen in höheren Plasmakonzentrationen gebildet wird, wird ihm die Hauptrolle zugeschrieben. Seine Bildung hängt weitestgehend vom Cytochrom P450 (CYP) 2D6 Enzym ab (Abb. 1). Die individuelle Fähigkeit, Tamoxifen effektiv in pharmakologisch wirksames Endoxifen umzuwandeln, ist aufgrund genetisch determinierter CYP2D6-Polymorphismen von Mensch zu Mensch unterschiedlich ausgeprägt [6]. Somit wird auch der Krankheitsverlauf durch genetische CYP2D6-Varianten und Interaktion mit CYP2D6-Inhibitoren beeinflusst.

CYP2D6 Phänotypen

Über 100 verschiedene genetische Polymorphismen sind bekannt. Häufig sind sie stumm, d.h. phänotypisch wird das Protein normal exprimiert und ist enzymatisch voll aktiv. Träger dieser Allele werden als Extensive Metabolisierer (EM) bezeichnet. Ungefähr 8 % der Europäischen Bevölkerung sind homozygote Träger so genannter Null-Allele mit fehlender Proteinexpression und Enzymaktivität. Bei diesen Personen ist der Metabolismus von CYP2D6-Substraten erheblich gestört, weshalb sie phänotypisch als Schwache (poor) Metabolisierer (PM) bezeichnet werden [6]. Von den mehr als 20 bekannten PM Allelen tragen hauptsächlich die CYP2D6 Allele *3, *4, *5, *6, und *7 zur Häufigkeit des PM Phänotyps in Europa bei. Eine dritte Klasse von Allelen betrifft Polymorphismen mit reduzierter Enzymaktivität wie z. B. CYP2D6 *9, *10 und *41, die für die Ausprägung des sogenannten Mäßigen (Intermediate) Metabolisierer (IM) Phänotyps mit eingeschränkter Enzymaktivität verantwortlich sind. Darüber hinaus sind duplizierte normale Allele mit erhöhter Enzymaktivität assoziiert, deren Träger als Ultra-schnelle Metabolisierer (UM) bezeichnet werden [6].

Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten bei adjuvanter Tamoxifengabe eine deutliche inter-individuelle Variabilität mit verminderten Endoxifenspiegeln bei Trägerinnen von CYP2D6-Varianten [7]. Patientinnen mit PM/PM Genotyp hatten im Mittel ca. 4-fach bzw. 2-fach niedrigere Endoxifenkonzentrationen im Vergleich zu EM/EM bzw. EM/PM Patientinnen. Dies weist auf einen Gen-Dosiseffekt hinsichtlich der Fähigkeit, Endoxifen bilden zu können,

hin. Aktuelle Untersuchungen der IKP211-Studie (Klinisches Studienregister Nr. 456) bestätigen die Bedeutung eines CYP2D6 Gen-Dosiseffekts für die inter-individuelle Variabilität der steady-state Endoxifenspiegel bei Patientinnen mit PM/PM, PM/IM, IM/IM, PM/EM, IM/EM, EM/EM und UM Genotyp ($p < 10^{-14}$) [8]. Noch ist unklar, inwieweit erniedrigte Endoxifenspiegel Einfluss auf die Rückfallrate haben.

CYP2D6 Genotyp und Tamoxifen Outcome

Ob der Einfluss genetischer CYP2D6-Varianten auf die Effektivität einer adjuvanten Tamoxifenbehandlung beim postmenopausalen Mammakarzinom durch den CYP2D6-Genotyp als Surrogatparameter prädiktiv bestimmt werden kann, wurde intensiv in internationalen Studien mit zum Teil uneinheitlichen Ergebnissen untersucht [Übersichten in 5, 6, 9]. Ein direkter Vergleich der Studien und abschließendes Fazit ist jedoch auf der Basis unterschiedlicher Studieneinschlusskriterien, limitierter Fallzahlgrößen und unterschiedlicher Analyse-Endpunkte nicht möglich. Die umfassendste und (erstmalig) statistisch aussagefähige Studie wurde kürzlich am Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart durchgeführt. An über 1300 postmenopausalen Patientinnen, die zur Behandlung eines Hormonrezeptor-positiven frühen Mammakarzinoms eine adjuvante Tamoxifen-Monotherapie erhalten hatten und deren DNA einer umfassenden CYP2D6-Genotypisierung zur Erfassung relevanter CYP2D6 Varianten unterzogen wurde, konnte der pharmakogenetische Zusammenhang zwischen CYP2D6 und Tamoxifen Outcome untermauert werden [4]. Insbesondere nichtfunktionelle (PM)

und in der Funktion eingeschränkte (hetEM/IM) sind mit einer höheren Rückfallrate assoziiert. Die nach Nodalstatus und Tumorgroße adjustierte Hazard Rate für das Auftreten eines Rezidivs beträgt 1.90 (95 % KI 1.10-3.28) für die PM Gruppe im Vergleich zu Patientinnen mit normaler (EM) CYP2D6 Enzymaktivität. Die Rückfallquote nach 9 Jahren lag bei PM Patientinnen um 11.5 % signifikant höher als die durchschnittliche Rückfallrate der gesamten Kohorte ohne Berücksichtigung des CYP2D6 Genotyps (Fig. 2) [4]. Darüber hinaus traten bei Patientinnen mit normaler Enzymfunktion (EM) 2 % weniger Rezidive auf als in der gesamten, nicht-stratifizierten Kohorte. Dieser deutliche Unterschied legt nahe, dass Patientinnen mit einem PM und möglicherweise auch Patientinnen mit einem hetEM/IM Phänotyp kein Tamoxifen erhalten sollten. Dagegen zeigen sich Patientinnen mit voll ausgeprägter CYP2D6 Aktivität (EM) für eine Tamoxifentherapie geeignet, deren Vorteil sogar vergleichbar einer AI-Behandlung sein könnte [4]. Untermauert werden diese Ergebnisse durch eine Subgruppenanalyse an einem Teil der Patientinnen mit umfassender CYP2D6 Genotypisierung (33 Allele; AmpliChip 450 Test). Diese erlaubte die exakte Phänotypeneinteilung in 8.3 % PM, 37.2 % EM, 1.2 % UM und 53.2 % het/EM und erhöhte die Hazard Rate auf 2.87 (95 % KI 1.35-6.10) [10].

Zusätzliche Einflussgrößen

Starke CYP2D6 Inhibitoren, z. B. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, die im Rahmen einer Begleitmedikation zur Linderung von Depressionen und Hitzeattacken gegeben werden, stellen ein Risiko für ein mögliches Therapieversagen dar. Auf der Basis einer aktuellen Literaturliteraturbewertung wird empfohlen, bei einer Tamoxifeneinnahme auf starke CYP2D6 Inhibitoren wie Paroxetin oder Fluoxetin zu verzichten und anstelle davon eher schwache bzw. moderate CYP2D6 Inhibitoren wie Citalopram oder Venlafaxine einzusetzen [11]. Darüber hinaus ist es essentiell, die Patientinnen auf die zuverlässige Tamoxifeneinnahme nach ärztlicher Anweisung (Adherence) hinzuweisen, da erhöhte Risiken sowohl für die Todesfallrate [12] als auch für die Rückfallrate [13] infolge schlechter Adherence bekannt sind. ▶

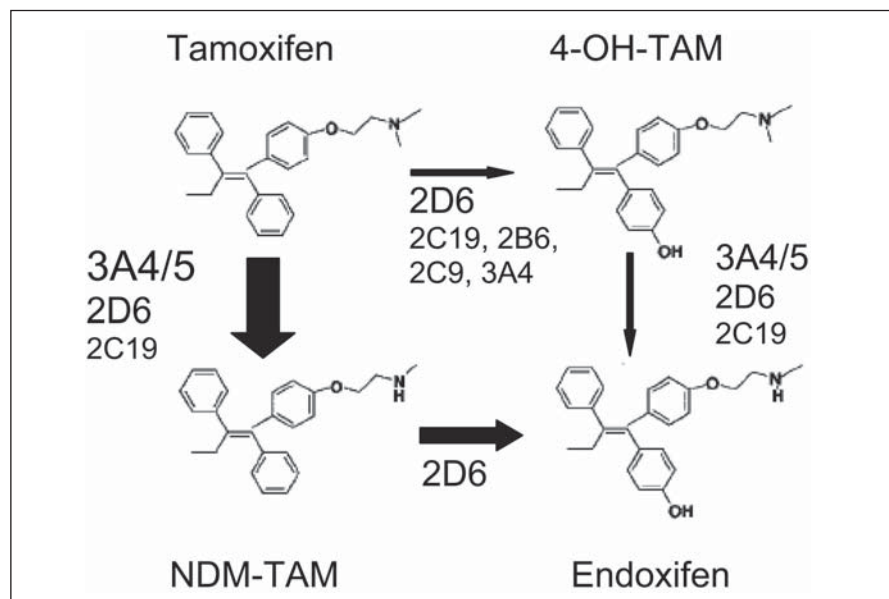


Abb. 1: Metabolismus von Tamoxifen durch Cytochrom P450 Enzyme. Unterschiedlich starke Pfeile symbolisieren den quantitativen Umsatz in die Metabolite N-Desmethyltamoxifen (NDM-TAM), Endoxifen und 4-Hydroxytamoxifen (4-OH-TAM). Die Bildung von Endoxifen erfolgt hauptsächlich durch CYP2D6 (2D6).

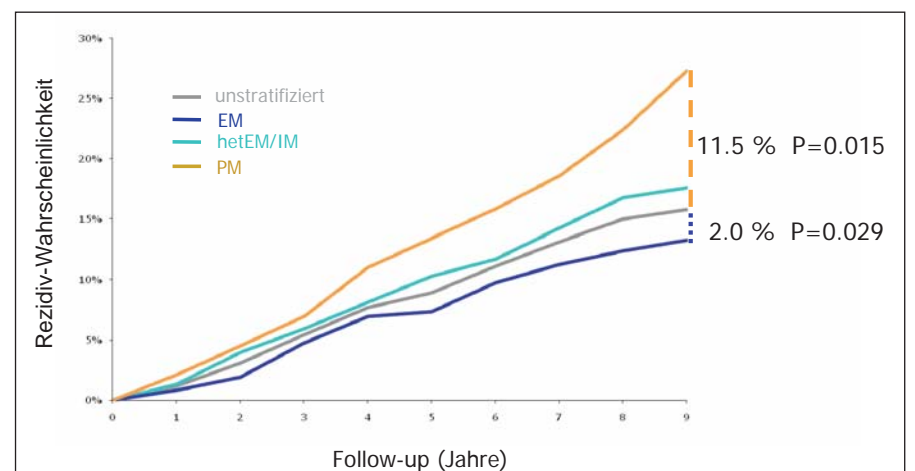


Abb. 2: Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Brustkrebsrezidivs nach adjuvanter Tamoxifentherapie in Abhängigkeit vom CYP2D6 Genotyp. Über einen Zeitraum von 9 Jahren zeigen PM Patientinnen (orange) eine um 11.5 % erhöhte Rezidivrate im Vergleich zur Gesamtkohorte unabhängig vom CYP2D6-Genotyp (grau). Für Patientinnen mit reduzierter Enzymfunktion, hetEM/IM (türkis) ist dieser Unterschied geringer (1 %). Patientinnen mit normaler Enzymfunktion, EM (blau) zeigen dagegen eine um 2 % niedrigere Rezidivrate. [14]

Schlussfolgerung

Die up-front CYP2D6-Genotypisierung zur Vorhersage des Metabolisierer-Phänotyps könnte ein wichtiger Schritt hin zur individualisierten adjuvanten endokrinen Behandlung des postmenopausalen Mammakarzinoms mit verbesserten Heilungschancen darstellen. Dabei sollte auf die Gabe von starken CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin) verzichtet, und die Patientinnen auf die Bedeutung einer zuverlässigen Tamoxifeneinnahme nach ärztlicher Anweisung hingewiesen werden.

Literatur

- 1 EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
- 2 Mauriac L, Keshaviah A, Debled M et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial, *Ann Oncol* 2007; 18: 859-67.
- 3 Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant

treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.

- 4 Schroth W, Goetz MP, Hamann U et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *J Am Med Ass* 2009; 302: 1429-36.
- 5 Brauch H, Jordan VC. Targeting of Tamoxifen to Enhance Antitumour Action for the Treatment and Prevention of Breast Cancer: the "Personalised" Approach? *Eur J Cancer* 2009; 45: 2274-83.
- 6 Brauch H, Mürdter TE, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy. *Clin Chem* 2009; 55: 1770-82.
- 7 Borges S, Desta Z, Li L et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61-74.
- 8 Muerdter TE, Schroth W, Bacchus L et al. The predictive value of CYP2D6 genotypes for plasma levels of active tamoxifen metabolites in early breast cancer AACR 101st Annual Meeting

Proceedings LB-183, Washington DC, USA, 2010.

- 9 Hoskins JM, Carey LA and McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 576-586.
- 10 Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification *Clin Cancer Res* im Druck.
- 11 Sideras K, Ingle JN, Ames MM et al. Coprescription of Tamoxifen and Medications that inhibit CYP2D6: Recommendations based on the proposals by the grading of recommendation assessment, development and evaluation working group *J Clin Oncol* 2010 (published ahead of print May 3).
- 12 McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 1763-8.

- 13 Dezentje VO, van Blijderveen NJC, Gelderblom H et al. Effect of concomitant CYP2D6 Inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2423-39.

- 14 Brauch H, Schroth W. CYP2D6-Tamoxifen Pharmakogenetik beim frühen Mammakarzinom. *Der Gynäkologe im Druck.*

Danksagung

Unterstützt von der Bosch Stiftung Stuttgart und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen 01ZP 0502).

PROGRAMM

Freitag, 2. Juli 2010
09.15-10.45, Saal: 3

Targeted Therapy

Aktueller Stand zu Pharmakogenomik und Tamoxifen
H. Brauch (Stuttgart)

In der Frauenheilkunde fehlen vor allem Frauen ...

Prof. Dr. med. Gabriele Kaczmarczyk, Charité Berlin und Arbeitskreis Frauengesundheit e. V., Berlin

Der Züricher Professor der Gynäkologie, Ludimar Herrmann, hatte 1872 eine schreckliche Vision: „Es könnte grenzenloses Unglück entstehen, welches die Universität vernichten würde, dass nämlich die Zahl der Medizinstudentinnen größer würde als die der Studenten.“

Ein anderer Gynäkologe, Paul Moebius, schwadronierte 1908 über den „physiologischen Schwachsinn des Weibes“, sein frauenfeindliches Geschwätz erlebte sieben Auflagen. Wer wohl dieses Pamphlet gekauft haben mag? Handelt es sich hier um kleine Ausrutscher, die nur noch unter historischem Blickwinkel amüsant sind? Inzwischen studieren ja in der Tat weit mehr Frauen als Männer Medizin (etwa 65 % zu 35 %), ohne dass die Universität untergegangen ist. Auch, was man unter „physiologischem Schwachsinn“ zu verstehen hat, bezieht sich nach heutigen Kenntnissen auf beide Geschlechter.

Trotzdem: Der Anteil von Frauen in untergeordneten Positionen der Gynäkologie liegt zur Zeit bei über 70 %, in den Leitungspositionen jedoch nur knapp über 12 % oder anders: Es gibt nur 30 % Männer in untergeordneten Positionen in der Gynäkologie, aber 88 % Männer in Leitungspositionen in der Gynäkologie. Fazit: In einem Fach, welches sich mit Ursachen, Prävention, Früherkennung, Krankheiten, Psychosomatik, Therapien von Frauenkrankheiten befasst, arbeiten zwar viele Frauen, aber die Mehrheit dieser Frauen gehört nicht zu den „meinungsbildenden Persönlichkeiten“, die die Strategien für das Fach entwickeln und durchsetzen. Dies gilt auch für die Senologie: Im Vorstand der Gesellschaft

sind über 80 % Männer, im wissenschaftlichen Beirat sind es 90 %. Darüber hinaus ist es das Fach der Medizin, in dem eine starke Macht gegenüber Frauen – Patientinnen – ausgeübt werden kann und wer verzichtet schon gerne auf eine solche Machtposition?

Aus meiner langjährigen Erfahrung als Frauenbeauftragte weiß ich, dass es besonders schwer ist, in der Gynäkologie so etwas wie Chancengleichheit zu erreichen. Während die Assistentin noch darum kämpfte, gerecht im Operationsplan berücksichtigt zu werden, war oft vom Chef für den Assistenten schon der nächste Karriereschritt geplant. Facharztanerkennungen kamen später, Habilitationen wurden erschwert, Unterstützung verweigert. Groteskerweise waren Schwangerschaften in der Assistentinnenschaft ein riesiges Problem, ohne dass von Seiten der Führung strukturelle Veränderungen mit dem Ziel der „Vereinbarung von Beruf und Familie“ auch nur angedacht wurden: dies würde man als krassen Führungsfehler bezeichnen. Einiges hat sich inzwischen verändert, aber es bedarf nach wie vor der Energie, der realistischen Zielplanung und des Optimismus von Frauen, wenn sie in der Frauenheilkunde „nach oben“ kommen wollen – und wer wollte bestreiten, dass die Medizin sich da-

durch in vielen Aspekten positiv verändern würde?

Patentrezepte für den Weg an die Spitze gibt es nicht.

„Frech sein, fordern, drängen!“ hat „Der Spiegel“ einmal titulierte, Simone de Beauvoir würde sich freuen, sagte sie doch: „Frauen, die nichts fordern, bekommen das, was sie fordern: Nichts.“ Und nicht zu bescheiden sein – das kommt in der Männerwelt gar nicht an, ist man doch anderes gewohnt.

Leistung bringen! Natürlich und selbstverständlich, aber wissen, dass *Selbstpräsentation* und *Bekanntheitsgrad* unendlich viel wichtiger sind als Leistung (die nach einer schwedischen Studie bei Frauen 2,6-mal so hoch sein muss, um Unterstützung zu erhalten). Also raus aus dem Hamsterrad, niemand guckt hin, wer da schuffet. „Nein“ sagen können und nicht der Sucht, gebraucht zu werden, anheim fallen.

Mentoring-Programmangebote wahrnehmen (oder selbst eine Mentorin sein, denn wer will schon, dass die Jüngeren es genauso schwer haben, wie man es selbst gehabt hat?).

Netzwerke aufbauen und pflegen – eine Technik, bei der viel von Männern gelernt werden kann, ohne Netzwerk ist man ohne Netz und Boden! Auch *Klüngeln* ist eine erlernbare Kunst! Den Übergang in *Seilschaft* und *Flaschenzug* macht



uns die Politik doch vor, ist nicht immer schön, besser und wichtig: Solidarität. Letzteres ist ein Tabuthema unter Frauen, doch ist es offensichtlich, dass die mangelnde *Solidarität* unter Frauen (der berühmte Krabbenkorb!) ein gewaltiges Hindernis auf dem Weg an die Spitze ist.

Vereinbarkeit – für mich inzwischen ein Reizwort, weil es in der öffentlichen Diskussion ja in erster Linie darum geht, wie Frauen „vereinbaren“ können und wie man dies unterstützen soll. Für eine Frau, die eine Karriere anstrebt und Kinder haben will, geht das m. E. nur, wenn beide Partner „vereinbaren“, alles andere ist der Versuch, Frauen am oft noch unterbezahlten Arbeitsplatz zu halten – aber können sie deswegen auch Karriere machen?

Gesunde Führung lernen: Eine Frau als Chefin wird es oft schwerer haben als ein Mann, der die Norm darstellt und automatisch akzeptiert wird. Sie muss gut führen können, die häufigsten und vermeidbaren Führungsfehler kennen (viele Chefs haben davon noch nie etwas gehört) und in ihrer Führungsaufgabe selbst gesund bleiben. Führen kann man lernen und es macht Spaß, Macht zu haben (sagten 62 % der Frauen in Führungspositionen), wenn es die Macht zu Gestaltung und Veränderung ist.

Viele der hier angesprochenen Themen haben Ulrike Ley und ich in unserem im Springer-Verlag erschienenen Buch: „Führungshandbuch für Ärztinnen – gesunde Führung in der Medizin“ behandelt. Dort finden sich auch entspr. Quellennachweise.

PROGRAMM

Donnerstag, 1. Juli 2010
17.15-18.00, Saal: C

Tea Time Lecture

Frauen gehören (mit) an die Spitze – besonders in der Frauenheilkunde!
G. Kaczmarczyk (Berlin)