

TAMOXIFEN ALS CYP2D6-TARGET

# Genotypisieren sollte Routine werden

Von Peter Schweikert-Wehner und Ralf Weiner / Der CYP2D6-abhängige Metabolismus des Prodrugs Tamoxifen war in den vergangenen Jahren Gegenstand zahlreicher Studien. Sie belegen überwiegend den Nutzen einer CYP2D6-Genotypisierung vor Therapiebeginn. Dennoch findet diese Erkenntnis bislang in die entsprechenden S3-Leitlinien keinen Eingang.

Tamoxifen wird seit Jahren zur Kontrolle des Tumorwachstums bei Frauen mit hormonsensitivem Brustkrebs eingesetzt. Der selektive Estrogenrezeptor-Modulator (SERM) wird in beträchtlichem Ausmaß hauptsächlich über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 zu N-Desmethyl-Tamoxifen metaboli-

eine um etwa 75 Prozent niedrigere Konzentration an Endoxifen im Vergleich zu Patientinnen mit normaler CYP-2D6-Aktivität.

Der Polymorphismus von CYP-2D6 kann mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf Tamoxifen assoziiert sein. Insgesamt sind für das Enzym

dosierung kann es daher zu Nebenwirkungen kommen, da sich der Wirkstoff anreichert. Oder aber die Wirksamkeit der Therapie ist nicht ausreichend, wenn es sich bei dem Medikament um ein Prodrug handelt, das erst durch die Biotransformation in seine aktive Wirkform umgewandelt werden muss.

- Intermediäre Metabolisierer (etwa 40 Prozent der Bevölkerung) besitzen ein nicht und ein eingeschränkt funktionelles Allel. Daher werden Arzneistoffe mit reduzierter Aktivität verstoffwechselt.
- Extensive (»normale«) Metabolisierer (etwa 50 Prozent der Bevölkerung) besitzen ein oder zwei voll funktionsfähige Allele.
- Bei ultraschnellen Metabolisierern (etwa 2 bis 3 Prozent der Bevölkerung) sind aufgrund einer Genamplifikation drei oder mehr Kopien funktionsfähiger Gene vorhanden. Sie bauen Arzneimittel so schnell ab, dass die Standarddosis kaum wirken kann.

Der Poor-Metabolizer-Status kann mit einem reduzierten Ansprechen einhergehen. Klinische Daten zeigen, dass bei Patientinnen mit Homozygotie der nicht funktionalen CYP-2D6-Allele eine reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen in der Behandlung des Brustkrebses besteht. Die verfügbaren Studien wurden hauptsächlich an postmenopausalen Frauen durchgeführt.

## Eklatante Fehler im Studiendesign

Die beiden ersten großen retrospektiven Studien, die einen Zusammenhang zwischen Genotyp und Outcome von Tamoxifen untersuchten, wurden im Jahr 2010 auf dem US-amerikanischen San Antonio Breast Cancer Symposium in Texas, vorgestellt. Sowohl die Studie ATAC (DOI: 10.1093/jnci/djs126) als auch BIG 1-98 (10.1093/jnci/djs125) wiesen keine Signifikanz der Zusammenhänge nach. In der Folge wurde die CYP-2D6-Genotypisierung in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie zunächst auf den Status +/- und später sogar auf - herabgestuft, was noch immer der aktuelle Status ist. Inzwischen wurden die Daten dieser Studien näher beleuchtet und dabei deutliche Schwachstellen festgestellt. Der gravierendste Fehler war, dass für die Genotypisierungen Tumorgewebe verwendet wurde. Das ist falsch und irreführend, da Tumorzellen ein eigenes



Wirkt es? Wirkt es nicht? Ob ein Medikament anschlägt, hängt unter anderem stark von der Enzymsausstattung des Anwenders ab. Klarheit kann eine Bestimmung des Genotyps vor Behandlungsbeginn schaffen.

Foto: Shutterstock/Yganko

siert und anschließend über CYP-2D6 zu dem aktiven Metaboliten 4-Hydroxy-N-Desmethyl-Tamoxifen (Endoxifen) verstoffwechselt. Letzterer bindet im Vergleich zu Tamoxifen mit etwa 100-fach höherer Affinität an den Estrogenrezeptor und inhibiert entsprechend deutlich stärker die Tumorzellproliferation. Bei Patientinnen mit fehlender CYP-2D6-Aktivität zeigt sich

mehr als 100 verschiedene Genotypen bekannt. Je nach Auswirkung auf die Enzymaktivität lassen sich diese in vier Metabolisierungstypen einteilen:

- Langsame Metabolisierer (etwa 7 Prozent der Bevölkerung) besitzen zwei nicht funktionelle Allele des CYP-2D6-Gens. Es wird kein Protein gebildet und der Metabolismus verläuft extrem langsam. Bei Gabe der Standard-

Genom haben, das sich signifikant vom Genom des Patienten unterscheidet. Tamoxifen wird zudem in der Leber verstoffwechselt und nicht in der Tumorzelle. Aus diesem Grund ist es für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Genotyp und Ansprechen auf Tamoxifen essenziell wichtig, dass die DNA der Patientin und nicht die des Tumors getestet wird. Das erreicht man durch die Untersuchung einer Blut- oder Schleimhautprobe.

### Enge Korrelation zwischen Genotyp und Outcome

In San Antonio seinerzeit wenig beachtet wurde die Studie der deutschen Forschergruppe um die Professoren Dr. Hiltrud Brauch und Dr. Matthias Schwab vom Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie in Stuttgart (DOI: 10.1001/jama.2009.1420). Hier wurde an einer sehr großen Kohorte unter fehlerfreiem Studiendesign signifikant aufgezeigt, dass Patientinnen des PM-Typs bei Behandlung mit Tamoxifen eine deutlich schlechtere Prognose haben als EM-Patientinnen. In ihrer weiteren Veröffentlichung konstatiert dieselbe Forschergruppe, dass die aus den bisherigen retrospektiven Studien bekannten Zusammenhänge zwischen CYP-2D6-Genotyp und der Wirksamkeit von Tamoxifen als ausreichend gesichert angesehen werden können, um eine Genotypisierung zu rechtfertigen, bis sie durch prospektive Studien noch eindeutiger belegt sind (DOI: 10.1200/JCO.2012.44.6625).

Eine im Oktober 2013 veröffentlichte Metaanalyse, die sich selbst als wichtigen weiteren Beleg für die Bestätigung der beiden negativen Krebsgewebestudien BIG und ATAC bezeichnet und deren fehlerhaften Ergebnisse berücksichtigt, zeigt eindeutige Trends für eine Korrelation zwischen eingeschränkter CYP-2D6-Funktion und Outcome bei Tamoxifen-Patientinnen, wenn man nicht nur die Mortalität als Endpunkt betrachtet (DOI: 10.1371/journal.pone.0076648).

Die Metaanalyse des International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium, das die Zielsetzung verfolgt, die Kontroverse aufzulösen, zeigt wiederum eine enge Verbindung zwischen Genotyp und Outcome, wenn strenge Qualitätsmerkmale bei der Auswahl der Studienpopulationen berücksichtigt werden (DOI: 10.1038/clpt.2013.254). Auch in dieser Arbeit vom Februar 2014 wird – bis prospektive Studien zur Verfügung stehen – die bisherige Datenlage als ausreichend erachtet, um von einer reduzierten Wirksamkeit von Tamoxifen bei Patientinnen mit eingeschränkter Enzymfunktion auszugehen. Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2013, die BIG und ATAC ausschloss, belegt ebenfalls die Relevanz der Polymorphismen für das Outcome von Patientinnen (DOI: 10.2217/pgs.13.221)

Nach derzeitigem Forschungsstand sollte prämenopausal unabhängig vom Metabolisierungsstatus fünf Jahre mit Tamoxifen behandelt werden, da es in Europa keine wirksamen Therapie-Alternativen gibt. Postmenopausal sollte

beim Status »poor Metabolizer« fünf Jahre lang mit Aromatase-Hemmstoffen statt mit Tamoxifen behandelt werden. Im Status »intermediate Metabolizer« oder heterozygote »extensive Metabolizer« ist eine sequenzielle Therapie sinnvoll: Beispielsweise kann auf eine Drei-Jahres-Tamoxifen-Therapie eine dreijährige Aromatasehemmer-Therapie folgen et cetera. »Ultraprapid Metabolizer« können mit Tamoxifen behandelt werden. Es sollte jedoch bei auftretenden unerwünschten Wirkungen eine Dosisreduktion vorgenommen werden.

### Zusammenfassung

- Eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen ist eine Chemoprophylaxe, deren Therapie-Erfolg durch keinen Biomarker unter der Therapie verfolgt werden kann. Die Studien bescheinigen der Tamoxifen-Therapie eine mehr als 90-prozentige Erfolgsquote bei Estrogenrezeptor-positiven Tumoren.
- Für postmenopausale PM-Patientinnen steht mit Aromatase-Inhibitoren eine echte Therapie-Alternative zur Verfügung
- Für EM-Patientinnen stellt die Monotherapie mit Tamoxifen eine gute Option gegenüber der alternierenden Therapie dar.
- Angesichts des gegenwärtigen Forschungsstands ist auch unter ethischen Gesichtspunkten eine CYP-2D6-Genotypisierung für Tamoxifen-Anwenderinnen im postmenopausalen Status notwendig und sinnvoll. /

Literatur bei den Verfassern