

Therapie des Mammakarzinoms mit Tamoxifen - genetischer Test gibt prognostischen Hinweis auf Wirksamkeit der Therapie

Tamoxifen wird zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinomen bei prä- und postmenopausalen Frauen eingesetzt. Dabei sind es die Abbauprodukte von Tamoxifen, die mit hoher Affinität an den Östrogenrezeptor binden und das Zellwachstum hemmen. Die körpereigene Kinetik des Tamoxifen-Abbaus ist daher von großer Wichtigkeit für den Effekt des Medikaments.

Therapeutisch wirksam sind die körpereigenen Abbauprodukte von Tamoxifen

Der Phase-1-Abbau von Tamoxifen wird durch Enzyme der Cytochrom P (CYP)-450-Familie katalysiert (Abb. 1). Ein Großteil wird zunächst durch CYP3A4 und CYP3A5 in N-Desmethyl-Tamoxifen umgewandelt. Sowohl dieser Metabolit als auch Tamoxifen selbst werden durch CYP2D6 weiter verstoffwechselt: Es entstehen Endoxifen und 4-Hydroxy-Tamoxifen. Beide Produkte haben eine wesentlich höhere Affinität für den Östrogenrezeptor. Da Endoxifen in höherer Plasmakonzentration vorliegt, stellt es die eigentlich pharmakologisch wirksame Substanz dar (Jin et al., 2005).

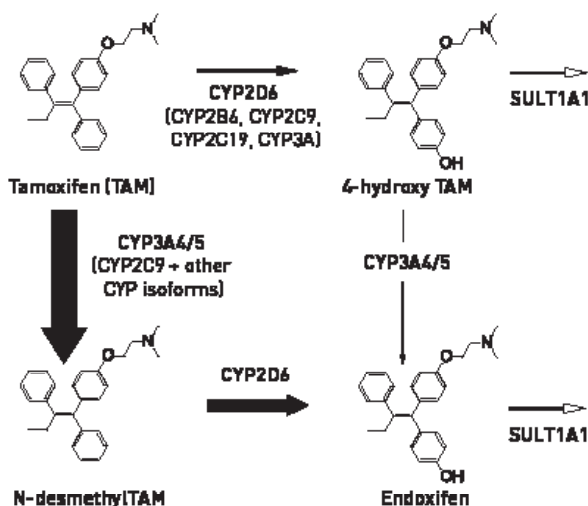


Abb. 1: Phase 1 des Metabolismus von Tamoxifen. Der Abbau wird durch die Enzyme CYP2D6 und CYP3A4/5 katalysiert. Der Metabolit Endoxifen ist die pharmakologisch wirksame Substanz (Abbildung aus Goetz et al., 2008).

Cytochrom P450 - Enzyme

Die Cytochrom P450-Enzymgruppe besteht aus Monoxygenasen, die nach einer Nomenklatur (z.B. CYP2D6 oder CYP1A2) verschlüsselt sind. Sie stellen die Enzyme dar, die in der Leber Medikamente und andere Fremdstoffe im Phase I-Metabolismus abbauen. Oftmals sind mehrere Enzyme am Abbau eines Medikamentes beteiligt. Genetische Varianten der CYP 450-Enzyme können die Geschwindigkeit mit der ein Wirkstoff abgebaut wird, deutlich verändern (Schnell-Metabolisierer, Langsam-Metabolisierer). Diese genetischen Polymorphismen können molekularbiologisch untersucht werden.

Genetische Varianten des CYP2D6-Enzyms reduzieren die Wirksamkeit von Tamoxifen (Pharmakogenetik)

Eine verminderte CYP2D6-Aktivität verringert die Endoxifen-Konzentration im Plasma und damit die Wirksamkeit der Tamoxifen-Therapie. Viele Menschen tragen genetische Varianten des CYP2D6-Gens, die die Enzymaktivität beeinflussen: 5-10% der Deutschen haben kein funktionelles CYP2D6-Enzym; weitere 10% verfügen über eine reduzierte CYP2D6-Aktivität.

Interaktionen mit anderen Medikamenten (Pharmakokinetik)

Die gleichzeitige Einnahme anderer CYP2D6-Substrate, wie z.B. der Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor Paroxetin, kann das Enzym zusätzlich kompetitiv hemmen und so die Endoxifen-Konzentration im Blut weiter verringern (Jin et al., 2005). Ein Einfluss von Inhibitoren der CYP3A4/5-Enzyme (z.B. Grapefruitsaft) auf den Endoxifenspiegel ist ebenfalls möglich, aber bisher noch nicht beschrieben worden.

Nutzen des Gentests für die Praxis

Die Kenntnis der CYP2D6-Varianten der Patientin gibt den Hinweis darauf, wie effektiv Tamoxifen in Endoxifen umgewandelt werden kann, und liefert einen Anhaltspunkt für die Wahl eventueller Ko-Medikationen. Für Patientinnen mit inaktiven Varianten des CYP2D6-Gens bieten Aromatase-Inhibitoren wie Anastrozol eine gute alternative Behandlungsmöglichkeit (ATAC 2008).

Diagnostik

Die Analyse des CYP2D6-Gens erfolgt molekulargenetisch durch Sequenzierung der Exons 1-6 sowie durch PCR-basierten Nachweis einer möglichen Deletion oder Multiplikation.

Indikation

- Therapie und Nachsorge Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome

Probenmaterial und Anforderung

2 ml EDTA-Blut

Bitte verwenden Sie für molekulargenetische Untersuchungen immer ein separates EDTA-Blutröhrchen. Der Transport der Proben ins Labor kann per Postversand erfolgen, da diese auch ohne Kühlung über mehrere Tage stabil sind. Die Abnahmematerialien sowie vorfrankierte und adressierte Versandtaschen stellen wir Ihnen bei Bedarf zur Verfügung und können kostenfrei unter der 030-77001-225 angefordert werden.

Bitte beachten Sie, dass (mit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010) genetische Untersuchungen nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt werden dürfen. Ein entsprechendes Formular stellen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Abrechnung

Private Krankenversicherungen übernehmen i.d.R. diese nach GOÄ abgerechnete Untersuchung. Wir empfehlen die Einholung einer Kostenübernahmeerklärung im Vorfeld der Untersuchung. Kassenpatienten erhalten diese Untersuchung als Selbstzahler.

Literatur

- The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, 2008. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 9:45-53.
- Goetz et al., 2008. Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 83:160-166.
- Jin et al., 2005. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute* 97:30-39.
- Schroth et al., 2009. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 302 (13):1429-36.

S. Bauer