

CAT
Critically Appraised Topic

Nut TDM en farmacogenetics van tamoxifen en endoxifen

Author: Apr. Christine Van Laer

Supervisor: Prof. Dr. Pieter Vermeersch

Search/methodology verified by: Prof. Dr. Pieter Vermeersch, Apr. S. Pauwels

Date: 11/3/2014

CLINICAL BOTTOM LINE

Tamoxifen wordt vaak gebruikt in de adjuvante, endocriene behandeling van oestrogeen-receptor positieve, borstkanker bij zowel pre- als postmenopauzale vrouwen. Het metabolisme door oa. *CYP2D6* en *CYP3A4*, tot de meest actieve metabooliet, endoxifen, kent een sterke interindividuele variabiliteit. Het *CYP2D6* enzym wordt gecodeerd door een sterk polymorf gen met grote invloed op de enzymatische-activiteit. In het kader van de belangstelling naar gepersonaliseerde geneeskunde wordt de toepassing van genotypering bestudeerd. Het gebruik van *CYP2D6* genotypering wordt daarom voorgesteld als mogelijke merker in de individuele voorspelling van de outcome van de tamoxifen behandeling. Hoewel er een verband beschreven is tussen de *CYP2D6* metabole activiteit en gemiddelde endoxifen plasma concentraties, zijn er discordante resultaten tussen *CYP2D6* genotype/fenotype en klinische outcome. Echter de resultaten van de verschillende studies zijn moeilijk vergelijkbaar door verschillende factoren: studiepopulatie (post- vs. premenopauzale patiënten, ...), het gebruik van *CYP2D6* inhibitoren, geteste variante *CYP2D6* allelen, definities voor verschillende metabolizer statussen, Omdat genotypering slechts partieel de interindividuele verschillen in endoxifen plasma/serum concentraties kan verklaren, lijkt de monitoring van endoxifen plasma concentraties een andere mogelijke strategie. De concentraties van tamoxifen en zijn metaboolieten worden mede beïnvloed worden door het gebruik van *CYP2D6* inhibitoren, zoals SSRI's, compliance en andere enzymen betrokken in de metabolisatie van tamoxifen. TDM wordt daarom voorgesteld als mogelijke alternatieve strategie voor de individuele optimalisatie van tamoxifen behandeling door het meten van de plasma concentraties i.p.v. deze te voorspellen o.b.v. genotypische testen. Zowel voor het gebruik van TDM als *CYP2D6* genotypering voor gepersonaliseerde behandeling met tamoxifen zijn echter nog bijkomende studies vereist. Voor TDM is er voornamelijk een bepaling van de optimale therapeutische cut-off waarde vereist; voor *CYP2D6* genotypering zijn welomschreven prospectieve studies nodig om het verband tussen genotype, endoxifen plasmaconcentraties en klinische outcome te bepalen. Nieuwe strategieën moeten opgesteld worden en vergeleken met de huidige behandelingsschema's.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Borstkanker is nog steeds de meest voorkomende kanker bij vrouwen en één van de voornaamste doodsoorzaken [Cancer Research UK]. De medicamenteuze behandeling kan bestaan uit verschillende behandelingsregimes waaronder endocriene en cytotoxische middelen, maar ook nieuwe gerichte middelen [NCCN guidelines v1.2014; Westbrook et al., 2013]. De huidige richtlijnen zijn nog steeds gebaseerd op histopathologische en klinische bevindingen voor de bepaling of aanpassing van de behandeling. Echter door de ontwikkeling van nieuwe technieken, waaronder human genoom sequencing en snelle DNA analyse, gaat er de laatste jaren meer aandacht naar een gepersonaliseerde geneeskunde. Deze richt zich op het principe "*the right patient, with the right drug, at the right dose, at the right time*". Verschillende studies onderzoeken de invloed van de genetische kenmerken van

een patiënt op de effectiviteit en veiligheid van de behandeling. Zo omschrijft de term *farmacogenetics* of *farmacogenomics* de studie van de invloed van de genetische kenmerken van de patiënt op de respons van de behandeling met als doel om een maximale effectiviteit te verkrijgen met minimale nevenwerkingen. Bij de behandeling van borstkanker is hiervoor een grote belangstelling, vnl. de adjuvante therapie met tamoxifen. Tamoxifen is onderhevig aan een sterke metabolisatie, o.a. door *CYP2D6*, tot de actieve metabolieten. Het nut van *CYP2D6* genotypering in de patiënt gerichte therapie zal verder bestudeerd worden evenals de mogelijkheid van TDM van tamoxifen / endoxifen.

QUESTION(S)

- 1) Is er een verband tussen *CYP2D6* genotype en tamoxifen / endoxifen concentratie?
- 2) Is er een verband tussen *CYP2D6* genotype en klinische effectiviteit van tamoxifen behandeling?
- 3) Wat is de plaats van TDM van tamoxifen / endoxifen?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: tamoxifen, endoxifen, *CYP2D6*, therapeutic drug monitoring, adherence, *CYP2D6* inhibitors, *CYP2D6* genotyping
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>), Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/hta.htm>)
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>), Westgard QC (<http://www.westgard.com>), Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA; <http://www.cms.hhs.gov/clia/>)
- 5) UpToDate Online version 12.2 (2014)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) Guidelines and Recommendations

Lyon E. et al., Laboratory testing of *CYP2D6* alleles in relation to tamoxifen therapy, *Genetics in Medicine* 2012, 14 (12): 990-1000

NCCN National Comprehensive Cancer Network®, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®, Breast Cancer, Version 1.2014.

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

Fleeman N. et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for *CYP2D6* for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review, *Health Technology Assessment* 2011, 15 (33)

Province MA., Goetz MP. et al., *CYP2D6* Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013 Sept,1-12

Seruga B. et al., Cytochrome P450 2D6 and outcomes of adjuvant tamoxifen therapy: results of a meta-analysis, *Breast Cancer Research and Treatment* 2010, 122: 609-617

Zeng Z. et al., *CYP2D6* polymorphisms influence tamoxifen treatment outcomes in breast cancer patients: a meta-analysis, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2013, 72: 287-303

3) Reviews

Binkhorst L. et al., Individualization of Tamoxifen Treatment for Breast Carcinoma, *Clinical pharmacology & therapeutics* 2012, 92 (4): 431-433

Chlebowski RT. et al., Adherence to Endocrine Therapy for Breast Cancer, *Oncology* 2006, 71:1-9

Dezentjè VO. et al., Clinical Implications of *CYP2D6* Genotyping in Tamoxifen Treatment for Breast Cancer, *Clinical Cancer Research* 2009, 15 (1): 15-21

Hoskins JM. et al., *CYP2D6* and tamoxifen: DNA matters in breast cancer, *Nature* 2009, 9: 576-586

Kuderer NM. et al, Pharmacogenetics of Tamoxifen: *CYP2D6* testing in Breast Cancer - Ready for Prime Time? *Oncology* 2009, 23 (14): 1223-1232

Lum DWK. et al., *CYP2D6* Genotype and Tamoxifen Response for Breast Cancer: A systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS ONE* 2013, 8 (10): e76648

Murphy CC. et al., Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review, *Breast Cancer Research and Treatment* 2012, 134: 459-478

Stearns V. et al., Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: *CYP2D6* as a predictive factor for Tamoxifen metabolism and drug response?, *Expert Reviews in molecular medicine* 2008, 10 (34): 1-13

Westbrook K. et al., Pharmacogenomics of breast cancer therapy: An update, *Pharmacology & Therapeutics* 2013, 139: 1-11

4) Original Articles

Beer B. et al, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of tamoxifen, anastrozole, and letrozole in human plasma and its application to a clinical study, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2010, 398: 1791-1800

Borges S. et al., Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006, 80: 61-74

Brauch H. et al., CYP2D6 and tamoxifen: awaiting the denouement, *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29 (34): 4589-4590

Brauch H. et al., Tamoxifen Use In Postmenopausal Breast Cancer: CYP2D6 Matters, *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31(2): 176-180

de Graan AJM. et al., Dextromethorphan As a Phenotyping Test to Predict Endoxifen Exposure in Patients on Tamoxifen Treatment, *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29 (24): 3240-3246

Goetz MP. et al, The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen, *Breast Cancer Research and Treatment* 2007, 101: 113-121

Irvin W. et al., Genotype-Guided Tamoxifen Dosing Increase Active Metabolite Exposure in Women With Reduced CYP2D6 Metabolism: A Multicenter Study, *Journal of Clinical Oncology* 2011, 29 (24): 3232-3239

Jager NG. et al., Tamoxifen dose and serum concentrations of tamoxifen and six of its metabolites in routine clinical outpatient care, *Breast Cancer Research and Treatment* 2014, 143: 477-483

Jin Y. et al., CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment, *Journal of the National Cancer Institute* 2005, 97 (1): 30-38

Lien E. et al., Serum concentrations of tamoxifen and its metabolites increase with age during steady-state treatment, *Breast Cancer Research and Treatment* 2013, 141: 243-248

Madlensky L. et al., Tamoxifen Metabolite Concentration, CYP2D6 Genotype, and Breast cancer outcomes, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011, 89 (5): 718-725

Mürdter TE. et al., Activity Levels of Tamoxifen Metabolites at the Estrogen Receptor and the Impact of Genetic Polymorphisms of Phase I and II Enzymes on Their Concentration Levels in Plasma, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2011, 89 (5):708-717

Thompson AM. et al., Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy, *Breast Cancer Research and Treatment* 2011, 125: 279-287

Ramón y Cajal T. et al., Impact of CYP2D6 polymorphisms in tamoxifen adjuvant breast cancer treatment, *Breast Cancer Research and Treatment* 2010, 119: 33-38

Rae JM. et al., *CYP2D6* and *UGT2B7* Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients, *Journal of the National Cancer Institute* 2012, 104: 452-460

Regen MM. et al., *CYP2D6* Genotype and Tamoxifen Respons in Postmenopausal Woman with Endocrine-Responsive Breast Cancer: The Breast International Group 1-98 Trial, *Journal of the National Cancer Institute* 2012, 104: 441-451

Schroth W. et al., Association Between CYP2D6 Polymorphisms and outcomes Among Women With Early Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen, Journal of the American Medical Association 2009, 302 (13): 1429-1436

Simon R. et al., Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers, Journal of the National Cancer Institute 2009, 101 (21): 1446-1452

Wu AH. et al., Tamoxifen, Soy, and Lifestyle Factors in Asian American Woman With Breast Cancer, Journal of Clinical Oncology 2007, 25 (21): 3024-3030

5) Reference Works, Handbooks and Databases

CYP2D6 allele nomenclature, <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>, (geraadpleegd op 21/2/2014)

Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/commoncancers/>, (geraadpleegd op 26/2/2014)

6) Posters, "grey literature", presentations

Goldberg P., The Cancer Letter 2012, Vol 38 (20): 1-11

ABBREVIATIONS

ATAC	Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination
AUC	area under the curve
AUC _{tau}	area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval
BIG	Breast International Group
BMI	Body Mass Index
CI	betrouwbaarheidsinterval
<i>CYP2D6</i>	cytochroom P450 2D6 enzym
<i>CYP3A4</i>	cytochroom P450 3A4 enzym
DFS	disease-free survival
EFS	event-free survival
EM	extensive metabolizer
ER	oestrogeen-receptor
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry
HWeq	Hardy-Weinberg evenwicht
IC90	vereiste concentratie voor 90% oestrogeen receptor inhibitie
IDFS	invasieve ziekte vrije overleving
IM	intermediate metabolizer
LC-MS/MS	liquid chromatography- tandem mass spectrometry
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	overall survival
PM	poor metabolizer
RFS	relapse-free survival
SNP	single nucleotide polymorphism
SSRI	selectieve serotonine re-uptake inhibitor
TDM	therapeutische drug monitoring
UM	ultrarapid metabolizer
WHEL	Women's Healthy Eating and Living study

Inleiding

Tamoxifen (Novaldex®), een selectieve oestrogeen-receptor (ER) modulator, wordt al meer dan 30 jaar gebruikt als adjuvante, medicamenteuze hormonale behandeling van zowel vroege als uitgebreide, ER-positieve borsttumoren. Het is nog steeds het eerste keuze middel bij premenopauzale borstkankerpatiënten met een ER-positieve tumor [Westbrook et al., 2013; NCCN guidelines v1.2014]. Bij postmenopauzale vrouwen wordt tamoxifen gebruikt in combinatie met aromatische inhibitoren of wanneer deze tegenaangewezen zijn. Tamoxifen zal, voornamelijk door de werking van zijn metabolieten, een oestrogeen antagonistisch effect uitoefenen. Hierdoor zal het risico op recidief en de mortaliteit bij patiënten met borstkanker verminderen [Binkhorst et al., 2012].

Tamoxifen heeft zelf slechts een zwakke binding met de ER en kan beschouwd worden als een prodrug [Stearns et al., 2008]. Het ondergaat een complexe metabolisatie door de hepatische cytochroom p450 enzymen, waaronder *CYP2D6* en *CYP3A4*, om zijn effectieve werking uit te voeren (fig 1). De belangrijkste metabolieten zijn endoxifen (*N*-desmethyl-4-hydroxy-tamoxifen) en 4-hydroxytamoxifen, doordat deze een 100 maal sterkere affiniteit hebben voor de ER dan tamoxifen [Mürdter et al., 2011]. Endoxifen heeft een vijf- tot tienmaal hogere plasmaconcentratie dan 4-hydroxytamoxifen, waardoor dit als het belangrijkste metaboliet wordt beschouwd. Het *CYP2D6* enzym, wat zorgt voor de 4-hydroxylatiestap, heeft bijgevolg een cruciale rol in de metabolisatie van tamoxifen tot de actieve metaboliet, endoxifen.

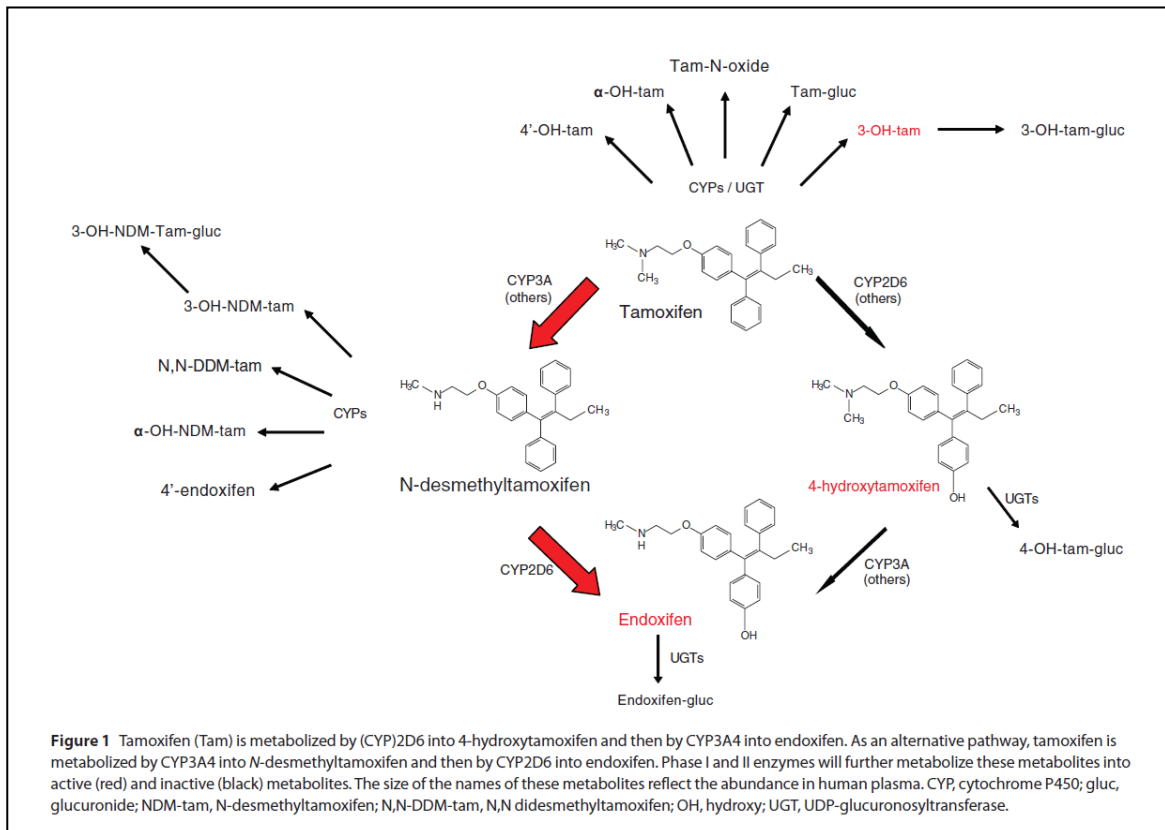


Fig 1. Tamoxifen metabolisme [Binkhorst L, Clinical pharmacology & therapeutics 2012]

Er is echter een sterke interindividuele variabele farmacokinetiek beschreven van tamoxifen dewelke onder meer te wijten is aan het variabele metabolisme. Hierdoor is er interesse voor verschillende genen, maar studies richten zich voornamelijk op de *CYP2D6* genotypes door zijn belangrijke rol in de metabolisatie van tamoxifen tot endoxifen [Westbrook et al., 2013]. De huidige richtlijnen stellen bij

het gebruik van tamoxifen een dagelijkse standaarddosering van 20 mg/dag voor [NCCN guidelines 1.2014; Binkhorst et al., 2012].

Het *CYP2D6* enzym wordt gecodeerd door een hoog polymorf gen waarvan de metabole activiteit tussen patiënten beïnvloed kan worden door de aanwezigheid van variante allelen. Er zijn verschillende *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs) beschreven (tabel 1): waaronder de functionele of wild-type allelen (*1, *2, ...), de niet-functionele (*3, *4, *5 en *6) of minder functionele allelen (*9, *10, *17 en *41) en andere polymorfismen die leiden tot een verhoogde metabole activiteit door een toename van het aantal copy nummers (bv. *2x2) [Ramón y Cajal et al., 2010]. Door genetische analyse van het *CYP2D6* gen kan de metabole activiteit onderverdeeld worden in de volgende vier fenotypische groepen: *poor metabolizer* (PM), *intermediate metabolizer* (IM), *extensive metabolizer* (EM) en *ultrarapid metabolizer* (UM) (tabel 2) [Stearns et al., 2008]. Er zijn meer dan 80 polymorfismen beschreven waarvan de frequenties sterk kunnen verschillen tussen bepaalde etnische groepen (tabel 1) [Ramón y Cajal et al., 2010; Dezentjè et al., 2009]. Het meest voorkomende variante allel in de Kaukasische populatie is het niet-functionele *CYP2D6**4 allel met een frequentie tot 25%. Ongeveer 6-10% van de Kaukasische populatie is homozygoot voor een niet-functioneel allel (bij *poor metabolizer*). Bij de Aziatische bevolking is *CYP2D6**10 het meest voorkomende variant allel.

CYP2D6 allele	Enzymatic activity	Caucasian (%)	African-American (%)	Asian (%)
*1	Functional	30–40	28–50	20–40
*2	Functional	20–35	10–80	9–20
*35	Functional	4–6	—	—
*3	Nonfunctional	1–4	0–0,5	0,8–1
*4	Nonfunctional	12–23	2–7	0,5–3
*5	Nonfunctional	1,5–7	0,5–6	4–6
*6	Nonfunctional	0,5–1	0	–
*4×n	Nonfunctional	0,1–0,5	0,9	–
*9	Reduced	0–3	0	3
*10	Reduced	2–8	3–8	40–70
*17	Reduced	0,1–0,3	10–30	0,5
*41	Reduced	8	–	–
*1×n	Increased	0,2–1	2–5	0,5
*2×n	Increased	0,5–1,5	1,5–2,5	0–1

Tabel 1. Frequenties van de meeste prevalentie CYP2D6 allelen in verschillende etnische groepen [Ramón y Cajal T. et al., 2010]

Metaboliser status	Activity	Genotype and CYP2D6 inhibitor status ^a
Poor metabolisers	No activity	Two null alleles (<i>CYP2D6</i> *3, *4, *5, *6, *11), or one null allele and a strong inhibitor
Intermediate metabolisers	Reduced activity	One null allele (<i>CYP2D6</i> *3, *4, *5, *6, *11) or one or two variants *9, *10, *17, *41, and/or a moderate inhibitor
Extensive metabolisers	Normal activity	Two 'wild-type' or normal alleles (<i>CYP2D6</i> *1, *2, *35) and no inhibitor
Ultrarapid metabolisers	Excess activity	*1xN, *2xN, *35xN, *41xN and no inhibitor

^aInhibitor status refers to the coadministration of drugs that may affect CYP2D6 activity (see Table 2). Abbreviation: N, number of gene duplication alleles.

Tabel 2. Classificatie CYP2D6 fenotypes [Stearns V. et al., 2008]

Naast het *CYP2D6* genotype zijn er nog andere factoren die het tamoxifen metabolisme beïnvloeden: gebruik van comedicaatie, waaronder antidepressiva met een *CYP2D6* inhiberende werking; het *CYP3A4* genotype;

Gezien het belang van CYP2D6 in het tamoxifen metabolisme, claimen een aantal studies een belangrijke klinische impact van het CYP2D6 genotype op de klinische outcome van tamoxifen behandeling [Binkhorst et al., 2012]. Zou genotypering van CYP2D6 voor de start van behandeling met tamoxifen aangeraden moeten worden met het doel om de tamoxifen behandeling te individualiseren?

1. CYP2D6 genotype vs. tamoxifen en metabolieten (oa. endoxifen) concentraties

Doordat dat werking van tamoxifen voornamelijk afhankelijk is van de metabolisatie tot endoxifen, wordt in verschillende studies de invloed van het CYP2D6 genotype nagegaan op de plasmaconcentraties van endoxifen (tabel 4). De meeste van deze studies zijn prospectieve studies.

Jin et al. toonde bij 80 borstkanker patiënten een correlatie tussen CYP2D6 activiteit en gemiddelde plasma endoxifen concentraties na 4 maanden tamoxifen behandeling ($P < 0.001$) (fig 2) [Jin et al., 2005]. Er werden echter wel een sterk variabele endoxifen plasmaconcentraties waargenomen bij *Wt/Wt* patiënten. Er was geen statistisch significant verband tussen de CYP2D6 activiteit en de gemiddelde plasmaconcentraties van tamoxifen, 4-OH-tamoxifen en N-desmethyltamoxifen. Echter minder frequent voorkomende variante allelen werden in deze studie niet in acht genomen. Ook patiënten met een gelijktijdige SSRI behandeling zijn in deze groep omvat, maar worden afzonderlijk bestudeerd (zie verder). Ook **Borges et al.** toonde een verband tussen de metabole ratio, endoxifen plasma concentraties en het CYP2D6 fenotype (fig 4) [Borges et al., 2006]. De **WHEL studie** van Madlensky et al. bestudeerde de concentraties van tamoxifen en de voornaamste metabolieten bij 1370 borstkanker patiënten [Madlensky et al., 2011]. Ze toonden aan dat er een correlatie is tussen plasma concentraties voor endoxifen, 4-hydroxytamoxifen en N-demethyltamoxifen en het CYP2D6 fenotype (tabel 3). De tamoxifen concentraties varieerden niet volgens dit fenotype. **Mürdter et al.** toonde bij 236 patiënten een verband tussen het aantal functionele allelen en hogere (Z)-endoxifen plasmaconcentraties (fig 3) [Mürdter et al., 2011]. Van de groep PM/PM patiënten had 93% een (Z)-endoxifen plasmaconcentratie onder de grens die vereist is voor 90% ER inhibitie (IC90), bepaald met een in-vitro *estrogen respons element reporter* assay. Alle patiënten met een functionele CYP2D6 activiteit hebben alle een concentratie boven IC90.

CYP2D6 phenotype		Concentration (ng/ml)			
		Endoxifen	Tamoxifen	4OH-tam	ND-tam
Ultraprapid metabolizer N = 27	Mean	22.8	143.4	2.7	230.8
	SD	11.3	58.4	1.2	71.1
	Median	24.5	137.0	2.7	226.0
Extensive metabolizer N = 1,097	Mean	15.9	136.4	2.3	242.1
	SD	9.2	64.3	1.1	95.3
	Median	14.3	127.0	2.1	230.0
Intermediate metabolizer N = 164	Mean	8.1	142.9	1.7	295.7
	SD	4.9	70.8	0.8	112.6
	Median	6.7	134.0	1.6	286.0
Poor metabolizer N = 82	Mean	5.6	142.3	1.7	312.7
	SD	3.8	63.1	0.9	114.2
	Median	4.7	140.5	1.5	291.5
ANOVA F statistic		77.1	0.69	20.6	25.3
P		<0.001	0.55	<0.001	<0.001

Boldface values are the means within each of the metabolizer groups.
 4OH-tam, 4-hydroxytamoxifen; ANOVA, analysis of variance; ND-tam, N-desmethyltamoxifen.

Tabel 3. Tamoxifen en metabolieten concentraties (ng/mL) in vergelijking met CYP2D6 fenotypes [Madlensky et al., 2011]

Uit deze verschillende studies kan afgeleid worden dat er een verband is tussen het *CYP2D6* genotype en metabolisatie van tamoxifen: bij de aanwezigheid van een minder of niet-functioneel allel van het *CYP2D6* enzym worden er lagere endoxifen plasma concentraties waargenomen.

Studie	Patiënten kenmerken	Studie opstelling	Behandeling	Geteste <i>CYP2D6</i> allelen	Relatieve verdeling genotype / fenotype	Resultaten
Jin et al., 2005 n = 80	nieuwe diagnose borstCa, ER+ pre/postmenop 91.2% 'blanke' pt	Prospect., observat.	TM: 20 mg/d <i>CYP2D6</i> inh: registratie + aparte bepalingen	*1, *3, *4, *5, *6 (Vt: *3, *4, *5, *6)	Wt/Wt: 60% Wt/Vt: 36.25% Vt/Vt: 3.75% HWeq = OK	<i>CYP2D6</i> genotype & gemiddelde endoxifen plasma concentratie (95% CI interval): - Wt/Wt: 78.0 nM (65.9-90.1) - Wt/Vt: 43.1 nM (33.3-52.9) - Vt/Vt: 20.0 nM (11.1-28.9) P<0.001
Borges et al., 2006, n = 158	nieuwe diagnose borstCa, TM als adjuvante therapie 91.1% 'blanke' pt	Prospect., observat.	TM: 20 mg/d <i>CYP2D6</i> inh: registratie + aparte bepalingen	*3, *4, *6, *7, *8, *11, *14A, *14B, *15, *17, *19, *19, *20, *25, *26, *29-*31, *35, *36, *40, *41, *1xN, *2xN, *4xN, *10xN, *17xN, *35xN, *41xN PM (*3,*4,*5,*6) IM (*9,*10,*17,*29,*41) EM (*1,*2,*35)	fenotype: geen functioneel allel 1 actief allel ≥2 actieve allelen	<i>endoxifen/NDM plasma ratio</i> : - 0 functioneel allel: 0.04 ± 0.02 - 1 functioneel allel: 0.08 ± 0.04 - ≥2 actieve allelen: 0.15 ± 0.09 P<0.001 <i>endoxifen plasma concentratie</i> : fig 4
Madlensky et al., 2011 n = 1370	vroeg stadium borstCa, ER+	Retrosop	geen info <i>CYP2D6</i> inh: registratie + aparte bepalingen	*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *14A, *15, *19, *20, *40, *9, *10, *17, *29, *36, *41, *1, *2, *35	HW eq = OK (df = 22, P=0.35)	zie tabel 3
Mürdter et al., 2011 n = 236	primair borstCa, postmenop., ER+, Duitse populatie	Prospect., observ.	TM: 20 mg/d registratie co-medicatie	*3, *4, *5, *6, *7,*8 (PM allelen) *9, *10, *41 (IM allelen) EM allelen (afw. van PM of IM allel)	PM/PM: 5.9% PM/IM: 7.6% IM/IM: 3.0% PM/EM: 27.5% IM/EM: 17.4% EM/EM: 38.1% EM/UM: <1% HW eq = OK (uitz. <i>CYP2D6</i> *5)	<i>correlatie (Z)-endoxifen gen-plasma concentratie effect (r² = 0.68, P <10⁻¹⁶)</i> : - PM/PM: 9.9 ± 3.6 nmol/L - EM/EM: 36.9 ± 13.4 nmol/L - EM/UM: 77 nmol/L <i>(Z)-endoxifen plasmaconcentratie tov IC90</i> : - PM/PM: 93% met (Z)-endoxifen plasmaconcentratie <IC90 - EM/EM of EM/UM: >99% met (Z)-endoxifen plasmaconc >IC90

Tabel 4. Kenmerken studies analyse *CYP2D6* genotypering vs. tamoxifen en metabolieten plasma concentratie (HWeq = Hardy-Weinberg eq)

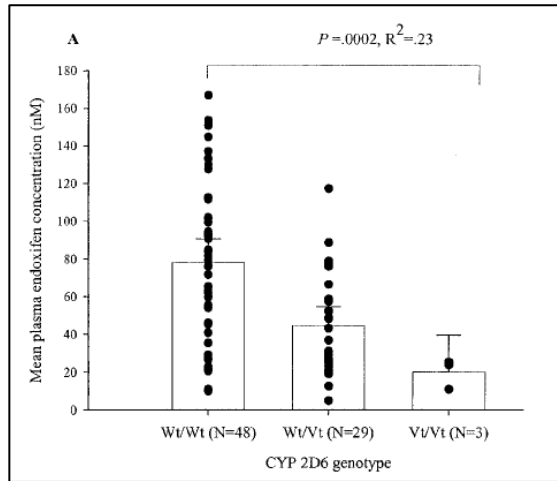


Fig 2. Verband tussen CYP2D6 genotype en gelijktijdig gebruik van CYP2D6 inhibitoren op plasma endoxifen concentraties [Jin et al., 2005] Punten stellen individuele plasma concentraties voor, error bars komen overeen met 95% CI.

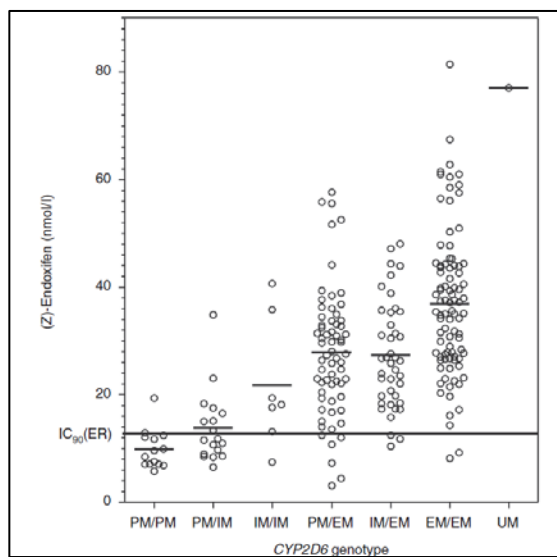


Fig 3. CYP2D6 genotype geassocieerde (Z)-endoxifen plasma levels (nmol/L) en ER-inhiberende activiteit. De ER-inhiberende capaciteit van de meerderheid van de PM/PM patiënten bedraagt geen 90%. [Mürdter et al., 2011]

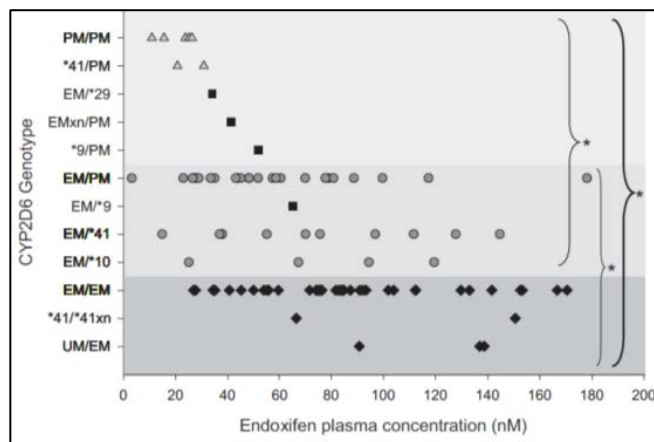


Fig 4. Effect van het CYP2D6 genotype op endoxifen plasma concentraties (nM) in borstkanker patiënten (n=94) na 4 maanden behandeling met tamoxifen en geen concomitant gebruik van CYP2D6 inhibitoren [Borges et al., 2006]

2. *CYP2D6* genotype vs. klinische effectiviteit / patiënten outcome

Als er een verband is tussen lagere endoxifen plasma concentraties en *CYP2D6* genotype, kan de vraag gesteld worden of *CYP2D6* genotypering kan bijdragen tot de individualisatie en optimalisatie van de tamoxifen behandeling [Lyon et al., 2012]. Zou het *CYP2D6* genotype als biomerker gebruikt kunnen worden om de klinische respons op tamoxifen therapie te voorspellen?

Verschillende groepen bestudeerden dit verband tussen *CYP2D6* genotype en de klinische effectiviteit van de tamoxifen behandeling [Schroth et al., 2009; Goetz et al., 2007; Thompson et al., 2011; Rae et al., 2012; Regan et al., 2012]. Studies die dit verband onderzochten zijn echter (meestal) retrospectieve studies van eerder kleine studie populaties met zeer variabele resultaten. Verschillende reviews beschrijven de reeds verschenen studies: er werden hazard ratio's (HR) bepaald voor oa. *overall survival* (OS), *event-free survival* (EFS), *relapse-free survival* (RFS) en *disease-free survival* (DFS).

Reviews / meta-analyses

Seruga et al. bestudeerde de data van 10 studies bij patiënten met vroeg-stadium borstkanker waarin gegevens over DFS, EFS, RFS en OS beschikbaar waren [Seruga et al., 2010]. In vergelijking met een normale *CYP2D6* functionaliteit, is er een niet-significante trend in de richting van een toegenomen risico voor herval en risico op overlijden bij patiënten met een verminderde *CYP2D6* functionaliteit, met een HR van 1.41 (95% CI 0.94-2.10, P=0.08) en HR van 1.25 (95% CI 0.93-1.67, P=0.14) respectievelijk. **Province en Goetz et al.** bestudeerden de invloed van het *CYP2D6* genotype en klinische outcomes van tamoxifen therapie [Province, Goetz et al., 2013]. Bij strenge inclusie criteria, namelijk postmenopauzale vrouwen met ER+ borsttumoren met 20 mg tamoxifen per dag over een periode van 5 jaar, is er een significant verband tussen *CYP2D6* PM status en een slechtere invasieve ziekte vrije overleving (IDFS) (HR 1.25, 95% CI 1.06-1.47, P=0.009). Wanneer niet voldaan is aan deze strikte inclusie criteria was de invloed van de *CYP2D6* status niet statistisch significant. Dit kan te wijten zijn aan een substantiële toename van de heterogeniteit van de studiepopulatie. Er is echter ook een zekere bias mogelijk doordat de "negatieve" studies voornamelijk deze zijn die niet aan de strikte inclusiecriteria voldoen. Een systematische review van **Lum et al.** bestudeerde 25 studies. Ze besloten dat er tot nu toe onvoldoende evidentie is om de *CYP2D6* genotypering aan te bevelen om tamoxifen behandelingen te sturen [Lum et al., 2013]. Ook de groep van **Stearns et al.** bestudeerde 9 retrospectieve studies [Stearns et al., 2008]. Over het algemeen is er de suggestie dat patiënten met *CYP2D6* null-allelen een slechtere prognose hebben in vergelijking met de patiënten met één of twee normale allelen. Echter de data zijn niet consistent over de verschillende studies. De groep van **Zeng et al.** bestudeerde in een recente meta-analyse (2013) 20 studies. Ze besloten dat de "loss of function" *CYP2D6* allelen geassocieerd zouden zijn met een slechtere DFS in de Aziatische populatie [Zeng Z. et al., 2013]. Het besluit van een grote systematische review van **Health Technology Assessment** in 2011 is dat het nog niet mogelijk is om routine *CYP2D6* genotypering in klinische praktijk aan te bevelen [Fleeman et al., 2011].

Prospectieve studies

Recent zijn er echter twee grote studies verschenen (ATAC en BIG 1-98 trial) die deze positieve associatie tussen *CYP2D6* genotype en klinische effectiviteit niet konden bevestigen [Rae et al., 2012; Regan et al., 2012]. De ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) studie kon in een prospectieve studie bij 588 borstkankerpatiënten met tamoxifen behandeling geen statistisch

significant verband aantonen tussen het *CYP2D6* genotype en herval (PM vs. EM: HR voor metastatisch herval = 1.25, 95% CI = 0.55-3.15, P=0.64; HR voor elk herval = 0.99, 95% CI = 0.48-2.08, P=0.99) [Rae et al., 2012]. Ook de BIG (Breast International Group) 1-98 trial kon geen verband aantonen tussen *CYP2D6* metabolisatiefenotypes en borstkanker vrij-interval bij 1243 postmenopauzale borstkankerpatiënten onder tamoxifen monotherapie zonder voorafgaande chemotherapie (PM vs. EM, HR voor herval = 0.58, 95% CI = 0.28-1.21; IM vs. EM, HR voor herval = 0.95, 95% CI = 0.50-1.40; PM + IM vs. EM, HR voor herval = 0.86, 95% CI = 0.60-1.24, P=0.35) en met voorafgaande chemotherapie (P=0.23) [Regan et al., 2012]. Beide studies analyseerden het *CYP2D6* genotype op tumoraal DNA.

Echter verschillende groepen reageerden op beide studies [Brauch et al., 2011; The Cancer Letter, 2012, Brauch et al., 2013]. De BIG 1-98 studie werd in twijfel getrokken doordat er niet voldaan werd aan de verwachte verdeling van de genotypes over de bestudeerde populatie, er was geen Hardy-Weinberg evenwicht van *CYP2D6**4 allelen [Westbrook et al., 2013; Brauch et al., 2011]. Er was een grote groep *4/*4 homozygote patiënten (8.9%), wat overeen zou moeten komen met een voorkomen van heterozygote *4 patiënten bij 30.5%, hoewel de beschreven frequentie slechts 19.7% was. Verder werd er ook geen rekening gehouden met al dan niet geassocieerd gebruik van *CYP2D6* inhibitoren. In de ATAC studie includeerde slechts 19% van de oorspronkelijk gerandomiseerde studiep populatie (588 van de 3116 patiënten), waardoor er niet voldaan werd aan het minimum criteria van 2/3 opgesteld door Simon. et al [Simon et al., 2009]. Tevens werden enkel patiënten afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk wat een mogelijk bias voor de resultaten kan teweegbrengen. Beide studies maakten gebruik van DNA geïsoleerd uit tumoraal weefsel.

Bemerkingen

Bij de resultaten van deze reviews kunnen verschillende bemerkingen gemaakt worden. Vooreerst is er nog geen consensus over de definities van de verschillende *CYP2D6* metabolisatiefenotypes en hoe deze verschillende classificaties best vergeleken kunnen worden. Hieruit volgt dat de resultaten vaak gepoold worden om te kunnen vergelijken. Zo worden bijvoorbeeld soms resultaten van *IM* en *PM* gegroepeerd. De reeds gepubliceerde studies zijn sterk variërend in studieopzet, waarbij verschillende patiëntenpopulaties bestudeerd worden (pre- vs. postmenopauzale, verschillende etnische origine, primair vs. gemetastaseerd borstca, ...). Hieruit kan afgeleid worden dat er grotere en prospectieve studies vereist zijn met goed omschreven studiep populaties. Naast de studiep populatie speelt de *CYP2D6* genotypering op zich een grote rol. Genotypering van *CYP2D6* is moeilijk door het grote aantal polymorfismen [Province MA, Goetz MP et al., 2013]. Tevens bestudeerden de verschillende studiegroepen niet steeds dezelfde polymorfismen en werd hiervoor gebruik gemaakt van verschillende bronnen voor het DNA materiaal (bloed vs tumorweefsel). Het tumoraal borstweefsel kan gebruikt worden als *fresh-frozen weefsel* of als *formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE)* weefsel. De *CYP2D6* genotypes die bepaald worden op DNA materiaal uit tumorweefsel zijn onderhevig aan fouten door '*loss of heterozygosity*' door somatische mutaties in het tumorweefsel. De locus thv 22q13 zou in meer dan 30% van de borsttumoren 'aangetast' zijn. Verder is het tamoxifen metabolisme complexer dan de vorming van endoxifen door *CYP2D6*. De klinische respons van tamoxifen behandeling zal bijgevolg het resultaat zijn van een gecombineerd effect van een serie van verschillende metaboliëten met elk hun eigen plasmaconcentratie, affiniteit voor ER en een agonist/antagonist effect [Mürdter et al., 2011]. Verder is er een grote invloed op het al dan niet gebruik van *CYP2D6* inhibitoren en de registratie ervan. Tot slot wordt de patiënten compliance meer en meer beschouwd als een kritische factor in de effectiviteit van tamoxifen [Thompson et al., 2011; Murphy et al., 2012]. Murphy et al. toonde in een systematische review aan dat 15-20% van de patiënten in het eerste jaar van tamoxifen behandeling de therapie onderbreken. Chlebowski et al. toonde een vroegtijdige beëindiging van de therapie bij 20-46% van de studiep populatie [Chlebowski et

al., 2006]. Op het einde van de 5 jaar behandeling is beschreven dat 31-60% van de patiënten de behandeling beëindigd [Murphy et al., 2012]. De meeste studies die tamoxifen biomerkers bestuderen, zoals *CYP2D6* genotype, houden echter geen rekening met de compliance van de patiënten.

Besluit

Algemeen kan gesteld worden dat er een mogelijk nut zou kunnen zijn voor het gebruik van *CYP2D6* genotypering voor de bepaling van lange-termijn outcomes van borstkanker patiënten met tamoxifen behandeling. Grotere, prospectieve studies met welomschreven studiepopulaties (menopauzale status, etnische afkomst), goed gedefinieerde outcomes en gestandaardiseerde genotypering (te analyseren allelen, definities fenotypes voor tamoxifen metabolisme) methoden zijn vereist om de vermoedens van de verschillende meta-analyses verder te bestuderen [Fleeman et al., 2011]. Verder moeten de resultaten steeds geanalyseerd worden in functie van de klinische setting waarin invloed van compliance zeer belangrijk is [Thompson et al., 2011]. Tevens moeten goede richtlijnen opgesteld worden om *CYP2D6* genetische analyse aan te bevelen bij borstkanker patiënten [Zeng et al., 2013]. *CYP2D6* genotypering zou aangeraden kunnen worden bij hoog-risico postmenopauzale vrouwen waarbij de meeste nevenwerkingen te verwachten zijn of waarbij de start van tamoxifen behandeling uitmaakt van de “switching” behandelingsstrategie [Zeng et al., 2013].

3. Tamoxifen dosage

In de huidige NCCN guidelines voor borstkanker (v1.2014) bestaat een behandeling met tamoxifen steeds uit een standaarddosis van 20 mg/dag. Echter hierbij wordt geen rekening gehouden met de metabole capaciteit van de patiënten. Irvin et al. toonde bij 119 patiënten aan dat een *CYP2D6* genotype-afhankelijke dosering van tamoxifen een positief effect heeft op de endoxifen plasmaconcentraties [Irvin et al., 2011]. Een verdubbeling van de tamoxifen dosis tot 40 mg/dag bij IM en PM patiënten leidt tot een verhoging van de endoxifen plasma concentraties, respectievelijk +7.6 ng/mL (-0.6 – 23.9 ng/mL, $P < 0.001$) en + 6.1 ng/mL (2.6 – 12.5 ng/mL, $P = 0.020$).

Bij de individualisering van tamoxifen behandeling wordt de aandacht voornamelijk gevestigd op *CYP2D6* genotypering. Echter het *CYP2D6* polymorfisme kan slechts 38% van de interindividuele variabiliteit in endoxifen plasma concentraties verklaren; voor wat betreft de metabole ratio is dit 68% [Mürdter et al., 2011]. Andere factoren die het tamoxifen metabolisme kunnen beïnvloeden zijn onder meer het gebruik van comedicaatie en compliance. Hiervoor kan meer aandacht geschonken worden alternatieve of eventueel bijkomende methoden voor een optimale individualisatie van de tamoxifen behandeling [Binkhorst et al., 2012]. In dit kader wordt het gebruik van therapeutische drug monitoring (TDM) en fenotypische testen verder bestudeerd.

1. Comedicatie

Vrouwen met endocriene adjuvante therapie (oa. tamoxifen) ondervinden vaak bijwerkingen dewelke vaak symptomatisch behandeld worden. Dit houdt onder meer een behandeling van opvliegers en depressie in, waarvoor frequent SSRI's worden voorschreven [NCCN guidelines, v1.2014]. De kennis van de invloed van het gebruik van *CYP2D6* inhibitoren op het tamoxifen metabolisme is zeer belangrijk doordat $\pm 30\%$ van de borstkanker patiënten met tamoxifen behandeling SSRI antidepressiva nemen [Jin et al., 2005].

Jin et al. onderzocht in een prospectieve, observationele studie bij 80 patiënten met borstkanker het effect van het gebruik van *CYP2D6* inhibitoren, waaronder SSRI's, op de endoxifen plasma concentraties [Jin et al., 2005]. Van de 80 patiënten waren er 24 (30.8%) die een behandeling met *CYP2D6* inhibitoren kregen tijdens de tamoxifen-therapie. Enerzijds werd er aangetoond dat het concomitant gebruik van *CYP2D6* inhibitoren geassocieerd is met een reductie in plasma concentraties van endoxifen: patiënten met *Wt/Wt* genotype die een *CYP2D6* inhibitor nemen hebben een gemiddelde endoxifen plasmaconcentratie 58% ($P=0.0025$) lager dan deze zonder *CYP2D6* inhibitor, bij de patiënten met *Wt/Vt* genotype was dit een reductie van 38% ($P=0.08$) (fig 5a). Tevens was de inhiberende werking van de *CYP2D6* inhibitor gerelateerd met de reducerende invloed op de endoxifen plasma concentratie (fig 5b). Het gebruik van venlafaxine, een zwakke inhibitor, geeft slechts een lichte daling in de endoxifen spiegels, terwijl paroxetine, een sterke inhibitor, een sterke daling van de endoxifen concentratie geeft (vergelijkbaar met deze van de *CYP2D6* *Vt/Vt* genotype).

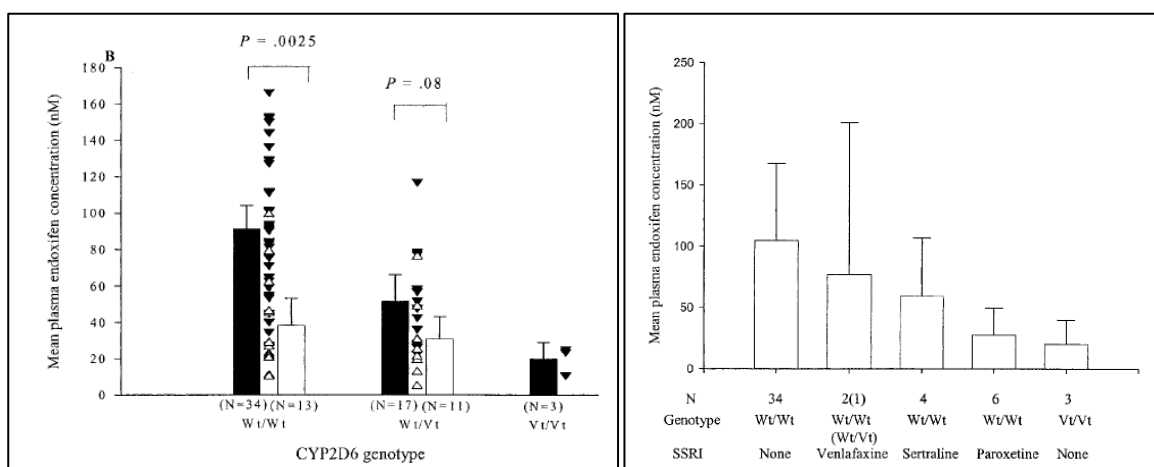


Fig 5a. Verband tussen *CYP2D6* genotype en concomitant gebruikt van *CYP2D6* inhibitoren op de plasma endoxifen concentraties (Links)
Fig 5b. Verband tussen endoxifen concentratie en frequent gebruikte antidepressiva (Rechts) [Jin et al., 2005]

Solid bars and inverted filled triangles represent group means and individual concentrations, respectively, for subjects who were not receiving any *CYP2D6* inh.; open bars and open triangles represent group means and individual concentrations, respectively, subjects with *CYP2D6* inh.

Wt/Wt: not carried *3, *4, *5, *6 alleles; Wt/Vt group: carried one *3, *4, *5, *6 allele; Vt/Vt : homozygotes *4/*4 genotype. Error bars indicate 95% CI

Ook Borges et al. bestudeerde het kwantitatieve effect van verschillende *CYP2D6* inhibitoren op de endoxifen plasma concentraties na 4 maanden behandeling met tamoxifen (20 mg/dag) in een prospectieve studie bij 158 patiënten [Borges et al., 2006]. Het simultaan gebruik van venlafaxine en tamoxifen heeft geen significant effect op de gemiddelde endoxifen plasma concentraties, zowel op de gehele studiepopulatie (71.7 ± 41.3 nmol/L vs. 80.8 ± 39.3 nmol/L, $P=0.60$) als op deze met EM/EM genotype (93.6 ± 38.6 nmol/L vs. 84.1 ± 39.4 nmol/L, $P=0.72$) (fig 6). Zwakke *CYP2D6* inhibitoren (waaronder citalopram en sertraline) geven een lichtere daling van de gemiddelde endoxifen plasma concentraties dan de sterke inhibitoren (24.6 ± 16.6 nmol/L vs. 50.1 ± 30.4 nmol/L, $P<0.01$). De uitgesproken daling van de gemiddelde endoxifen plasma concentraties bij het concomitant gebruik van sterke *CYP2D6* inhibitoren is vergelijkbaar met de verandering van *CYP2D6* EM fenotype naar een PM fenotype.

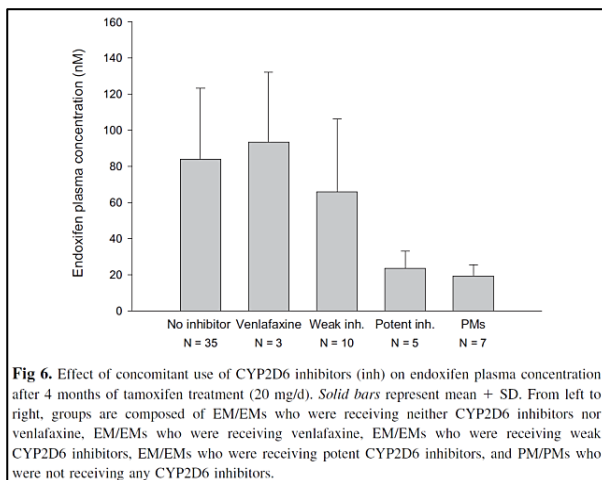


Fig 6. Effect of concomitant use of *CYP2D6* inhibitors (inh) on endoxifen plasma concentration after 4 months of tamoxifen treatment (20 mg/d). Solid bars represent mean + SD. From left to right, groups are composed of EM/EMs who were receiving neither *CYP2D6* inhibitors nor venlafaxine, EM/EMs who were receiving venlafaxine, EM/EMs who were receiving weak *CYP2D6* inhibitors, EM/EMs who were receiving potent *CYP2D6* inhibitors, and PM/PMs who were not receiving any *CYP2D6* inhibitors.

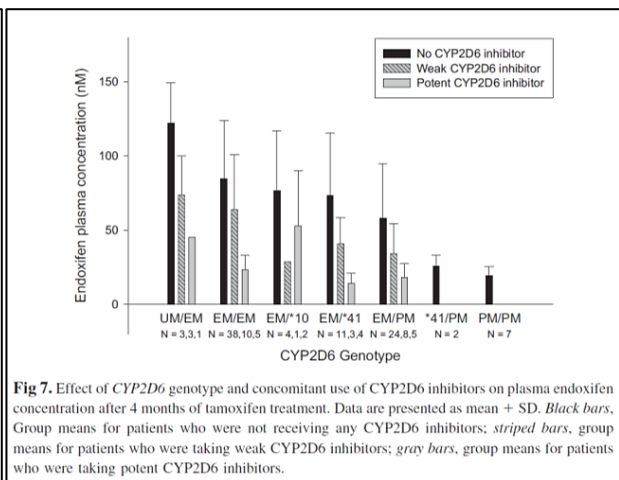


Fig 7. Effect of *CYP2D6* genotype and concomitant use of *CYP2D6* inhibitors on plasma endoxifen concentration after 4 months of tamoxifen treatment. Data are presented as mean + SD. Black bars, group means for patients who were not receiving any *CYP2D6* inhibitors; striped bars, group means for patients who were taking weak *CYP2D6* inhibitors; gray bars, group means for patients who were taking potent *CYP2D6* inhibitors.

Fig 6. Effect van gebruik van *CYP2D6* inhibitoren op endoxifen plasma concentraties bij patiënten met EM/EM genotype (links) en effect van *CYP2D6* inhibitor bij verschillende genotypes (rechts) [Borges et al. 2006]

De NCCN guidelines voor borstkanker (1.2014) nemen deze bevindingen op in de volgende nota in hun richtlijnen: “Some SSRIs like fluoxetine and paroxetine decrease the formation of endoxifen and 4-OH-tamoxifen, active metabolites of tamoxifen, and may impact efficacy. Caution is advised about coadministration of these drugs with tamoxifen. However, citalopram and venlafaxine appear to have minimal impact on tamoxifen metabolism. At this time, based on current data the panel recommends against *CYP2D6* testing for women being considered for tamoxifen therapy. Coadministration of strong inhibitors of *CYP2D6* should be used with caution.”

Goetz et al. die het gecombineerde effect van het *CYP2D6* genotype en het gebruik van *CYP2D6* inhibitoren bestudeerde, suggereert een mogelijk negatief effect op de werking van tamoxifen [Goetz et al, 2007]. Het mogelijke risico op herval van borstkanker door de inhiberende werking op de optimale metabole activatie van tamoxifen moet hierdoor steeds in acht genomen worden. Echter dit verband dient verder bestudeerd te worden.

2. TDM

De adjuvante behandeling van borstkanker patiënten met tamoxifen is een mogelijke kandidaat voor TDM. Door de majeure interindividuele variatie van het metabolisme, de mogelijke interactie met comedicaatie, de mogelijke problemen met compliance en door de moeilijkheden met het objectieve waarnemen van toxiciteit en nevenwerkingen zou TDM van tamoxifen en/of endoxifen waardevol kunnen zijn [Lien et al., 2013]. Op deze manier zou de tamoxifen behandeling verder geoptimaliseerd kunnen worden door dosisaanpassingen op basis van directe kwantificatie van de actieve metabolieten [Lien et al., 2013].

Er zijn verschillende analytische methoden ontwikkeld voor de bepaling van tamoxifen en endoxifen plasmaconcentraties, waaronder LC-MS/MS en GC-MS [Beer et al, 2010]. Steady-state plasmaconcentraties van tamoxifen zijn beschreven in een zeer brede range (20 tot 377 ng/mL) [Beer et al, 2010]. Fig 7 geeft de cumulatieve plasmaconcentraties van tamoxifen weer bij 106 borstkankerpatiënten [Beer et al, 2010].

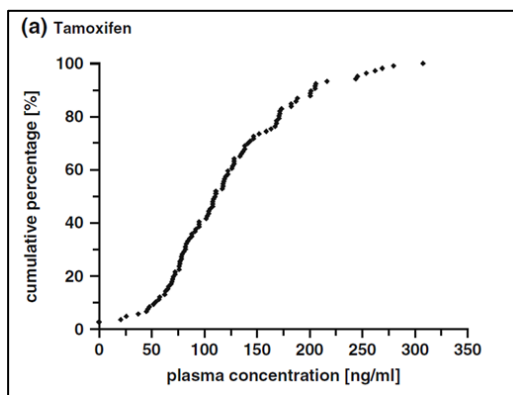


Fig 7. Cumulatieve frequenties tamoxifen concentraties [Beer et al., 2010]

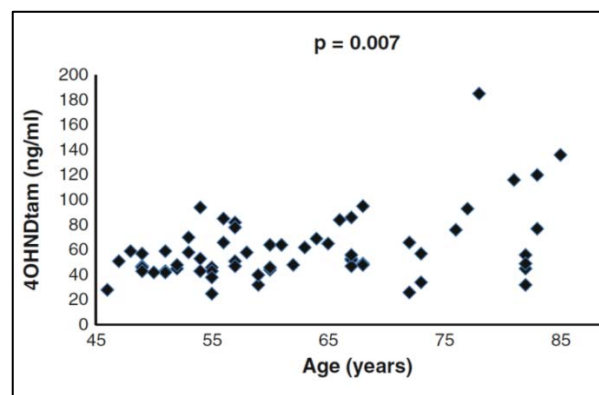


Fig 8. Serum concentraties van 4OHNDtam (endoxifen) in functie van de leeftijd bij postmenopauzale patiënten met Wt/Wt CYP2D6 allelen (EM) [Lien et al., 2013]

Naast een sterke interindividuele variatie van het tamoxifen metabolisme, zijn er nog andere factoren die de endoxifen plasmaconcentraties kunnen beïnvloeden. Zo toonde Lien et al. aan dat de endoxifen plasmaconcentraties tijdens een steady-state behandeling toenemen naarmate de patiënten ouder worden (fig 8) [Lien et al., 2013]. Verder is er een verband beschreven tussen de BMI (Body Mass Index) en endoxifen plasmaconcentraties [Madlensky et al., 2011; Wu et al., 2007]. Een hogere BMI (>24.4kg/m²) is geassocieerd met lagere 4-hydroxytamoxifen en endoxifen plasmaconcentraties (P=0.080, P=0.080) in een studie met Aziatische en Amerikaanse patiënten.

Literatuurgegevens over toepassing van TDM bij tamoxifen therapie is echter beperkt. Jager et al. toonde aan dat het aanpassen van de dosis tamoxifen in op basis van (Z)-endoxifen serumconcentraties nuttig is voor de optimalisatie van de endoxifen concentraties [Jager et al., 2014]. Er werd aangetoond dat de dosis tamoxifen gerelateerd is met de steady-state (Z)-endoxifen serumconcentratie. Een dosisverhoging van tamoxifen van 20 mg/dag naar 30 of 40 mg/dag bij patiënten met (Z)-endoxifen serumconcentraties <5.9 ng/mL leidt tot een significante stijging in de gemiddelde serumconcentraties (p<0.001). De therapeutische cut-off waarde van 5.9 ng/mL is vooropgesteld door Madlensky et al. [Madlensky et al., 2011].

De monitoring van endoxifen plasmaconcentraties in plaats van de voorspelling ervan aan de hand van CYP2D6 genotypering lijkt voorlopig de meest optimale methode in de individualisatie van tamoxifen behandeling [Hoskins et al., 2009; Binkhorst et al., 2012]. Meerdere bijkomende studies zijn

echter nog vereist. Ten eerste is er nog geen exacte endoxifen plasma concentratie bepaald die nodig is voor een optimaal therapeutisch effect, evenals een concentratie waarboven nevenwerkingen zullen voorkomen [Lien et al., 2013]. Ten tweede is er de mogelijkheid dat de concentraties in het plasma niet volledig correleren met deze in het doelweefsel. Ten derde brengt TDM ook praktische nadelen met zich mee: er worden pas steady-state concentraties bereikt ongeveer 4 maanden na het starten van de behandeling of een dosisaanpassing [Jin et al., 2005]. Jin et al. toonde bij 80 patiënten met borstkanker aan dat een steady-state plasma concentratie voor de tamoxifen metabolieten pas na een langere periode bereikt wordt dan deze van tamoxifen zelf. [Jin et al., 2005]. Verder is het belangrijk dat de plasmaconcentratie bepaling gebeurt op specifiek vastgestelde tijdstippen in de behandeling en dal vs. piekmeting. De patiënten compliance zal tevens een belangrijke rol spelen in de interpretatie van de plasmaconcentraties.

3. Fenotypering

Fenotypering steunt op de bepaling van een “probe” geneesmiddel dat het tamoxifen metabolisme zal voorspellen in farmacokinetische studies [de Graan et al., 2011; Binkhorst et al., 2012]. Dextromethorfan komt hiervoor in aanmerking gezien het, zoals tamoxifen, gemetaboliseerd wordt door een gecombineerde werking van *CYP2D6* en *CYP3A4* (fig 9).

de Graan et al. (n=40) toonde een verband tussen de plasma concentraties van dextromethorfan en endoxifen [de Graan et al., 2011]. Er was een goede correlatie tussen dextromethorfan *area under the curve* (AUC) concentraties 0 tot 6 u na inname en AUC_{τ} voor endoxifen ($r > 0.090$, $P < 0.001$). Tevens is er een significante correlatie tussen de dextromethorfan blootstelling en steady-state AUC_{τ} endoxifen en dal-concentraties ($r > -0.63$, $P < 0.001$) (fig 10). Dergelijke farmacokinetische strategie over een periode van 6 uur kan gebruikt worden de voorspelling van endoxifen plasma concentraties, echter een optimaal protocol voor staalafname moet hiervoor nog opgesteld worden. Echter deze analyses bestuderen slechts één moment in de patiënt. Het gebruik van comedicaatie en compliance op latere tijdstippen zal hierin niet betrokken worden.

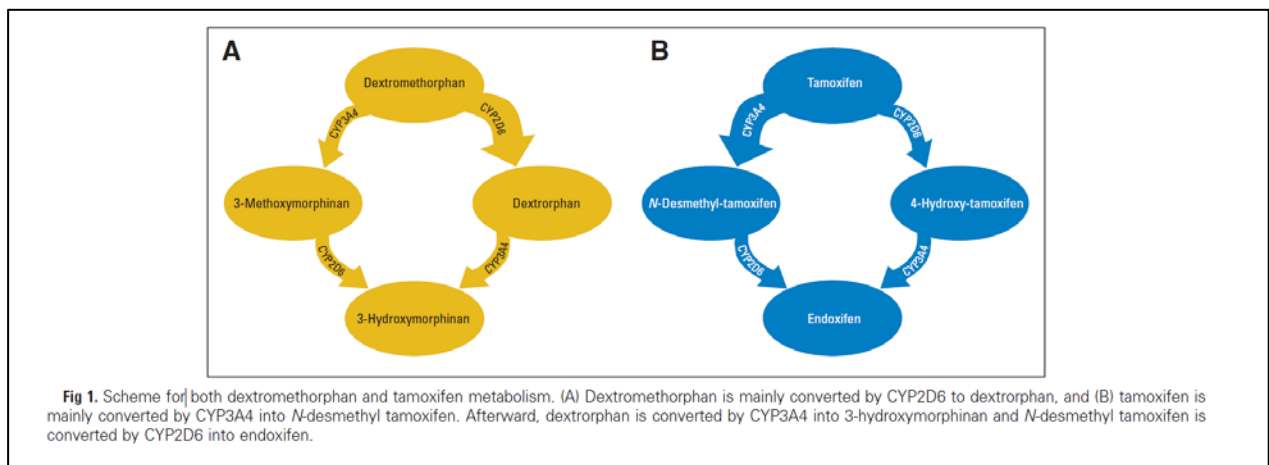


Fig 9. Schematische voorstelling dextromethorfan en tamoxifen metabolisme [de Graan AJM, 2011]

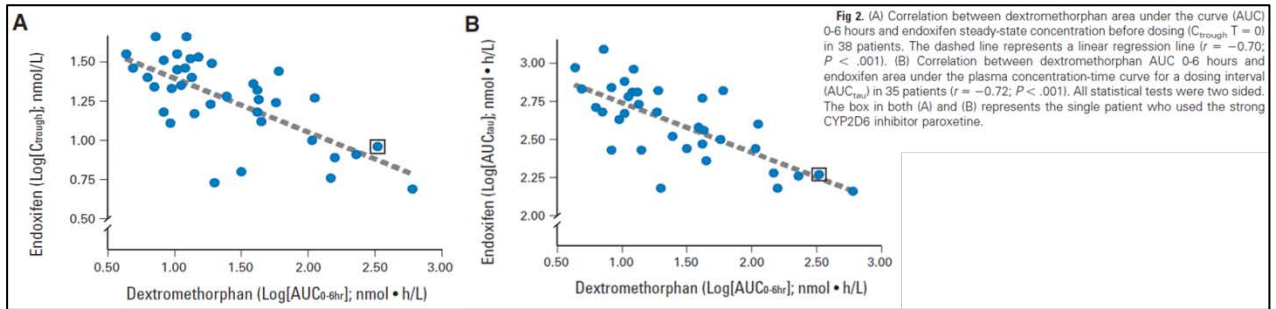


Fig 10. Correlatie dextromethorfan AUC 0-6u en endoxifen dal-concentratie (A) en endoxifen AUC_{tau} (B) [de Graan et al, 2011]

To do/ACTIONS

- 1) Prospectieve studies i.v.m. verband tussen *CYP2D6* genotypering en klinische outcome?
- 2) TDM: optimale therapeutische minimale endoxifen plasma/serum concentratie?
- 3) Andere CYP enzymen?
- 4) Gebruik endoxifen?