

# STADA Diagnostik

## Tamoxifen Schulungsunterlagen



# STADA Diagnostik Tamoxifen

## Beschreibung

**Diagnostisches Testsystem zur Bestimmung,  
ob Tamoxifen wirkt**

## Name

**STADA Diagnostik Tamoxifen**

## Indikation des Testes

**Brustkrebspatientinnen, die eine adjuvante  
antihormonelle Therapie erhalten**

## Wissenschaftlicher Hintergrund

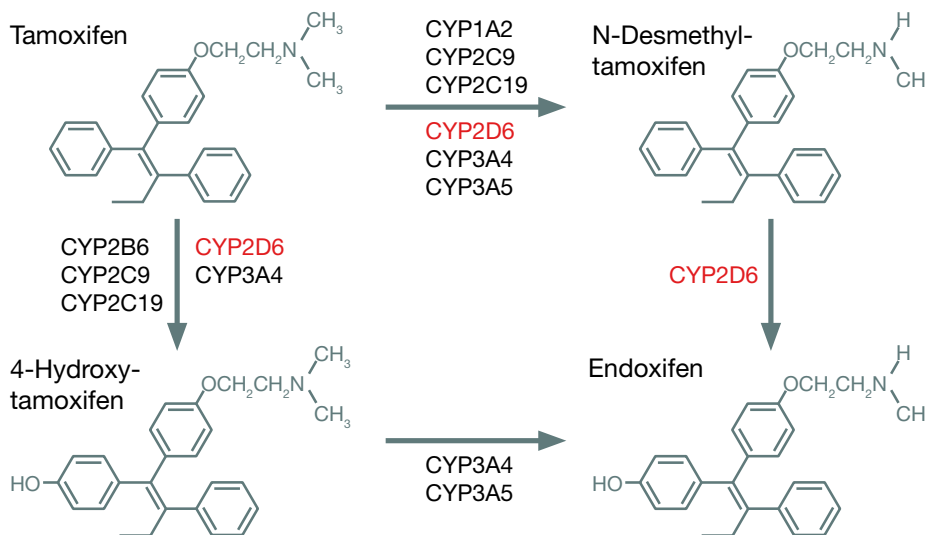
### Physiologische Grundlagen

In Deutschland erkranken aktuell jährlich ca. 58.000 Frauen an Brustkrebs. 70 - 80 % der betroffenen Frauen haben einen sog. hormonabhängigen Tumor. Das bedeutet, dass das Wachstum des Tumors stark vom körpereigenen Hormon Östrogen abhängt. In diesem Fall wird nach der operativen Entfernung des Tumors adjuvant eine antihormonelle Therapie durchgeführt.



In der antihormonellen adjuvanten Brustkrebstherapie wird der Wirkstoff Tamoxifen von vielen Ärzten standardmäßig allein oder in Kombination mit sog. Aromatasehemmern (z. B. Letrozol, Exemestan, Anastrozol) verordnet.

Tamoxifen ist ein sog. Hormonrezeptorblocker. Das bedeutet, dass Tamoxifen spezifisch die Hormonrezeptoren auf den eventuell postoperativ im Körper verbliebenen Tumorzellen blockiert und damit das Wachstum der Krebszellen gezielt unterbindet. Doch nicht alle Frauen können von der Behandlung mit Tamoxifen gleichermaßen profitieren. Dies wird schon seit vielen Jahren beobachtet, doch heute kennt man die molekulargenetischen Ursachen dafür. Tamoxifen ist ein Prodrug, d. h. das eingenommene Medikament ist an sich unwirksam und muss in der Leber von einem bestimmten Enzym erst in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen umgebaut werden. Das für den Umbau wichtige Enzym CYP2D6 unterliegt genetischen Variationen, die sich auf dessen Aktivität auswirken.

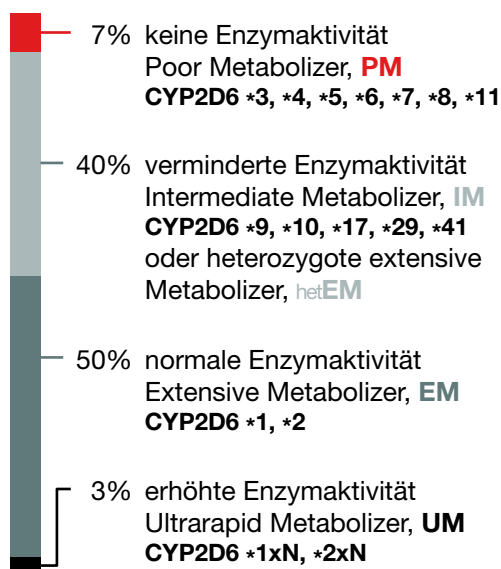


Umbau von Tamoxifen zu Endoxifen

Jede zweite Frau weist im genetischen Bauplan dieses Enzyms Variationen auf, die dessen Aktivität bremsen. Bei ca. 7 % ist die Aktivität gar so gering, dass der Umbau von Tamoxifen in Endoxifen so gut wie nicht stattfindet. Die Therapie bleibt weitgehend wirkungslos.

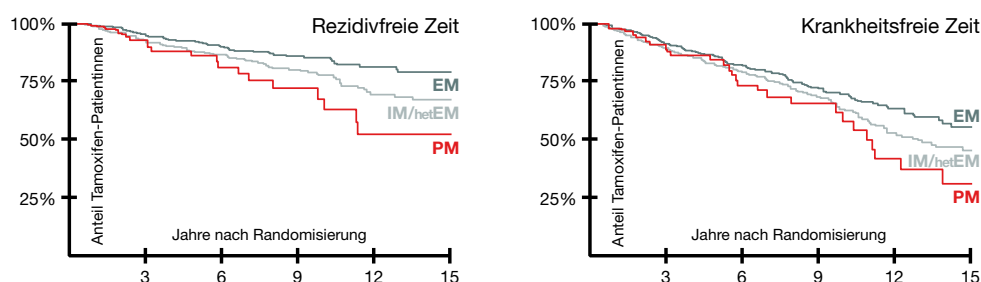
### Metabolisierungstypen

Es sind über 80 Typen (Allele) des CYP2D6 bekannt. Je nach Auswirkung auf die Enzymaktivität lassen sich diese in fünf Metabolisierungstypen einteilen. Durch die genetische Untersuchung von 16 Variationen des CYP2D6-Gens können nahezu 100% der metabolisch relevanten Allele identifiziert werden. Somit kann der Metabolisierungstyp jeder Patientin exakt bestimmt werden.



CYP2D6-Metabolisierungstypen

Der Vergleich der CYP2D6-Metabolisierungstypen in der Überlebenszeitanalyse zeigt einen deutlich verschlechterten klinischen Outcome für Tamoxifen-Patientinnen mit verminderter CYP2D6-Aktivität.



Vergleich der CYP2D6-Metabolisierungstypen in der Überlebenszeitanalyse

## Konsequenzen für die adjuvante Therapie

Nach Bestimmung des Metabolisierungstyps kann die für die Patientin optimale antihormonelle Therapie empfohlen werden:

STATUS	OHNE TYPISIERUNG	NACH TYPISIERUNG
prämenopausal*	<p><b>hohes Risiko:</b> Chemotherapie → Tamoxifen für 5 Jahre <small>Oxford LoE: 1a GR: A AGO: ++, Stand: März 2011</small></p> <p><b>niedriges Risiko:</b> Tamoxifen für 5 Jahre <small>Oxford LoE: 1a GR: A AGO: ++, Stand: März 2011</small></p>	<p><b>PM</b> bei Tamoxifen bleiben; ggf. Chemotherapie/ Bestrahlung intensivieren</p> <p><b>IM/hetEM</b> keine Änderung der empfohlenen Therapie</p> <p><b>EM</b> keine Änderung der empfohlenen Therapie</p> <p><b>UM</b> Tamoxifen-Dosisanpassung bei auftretenden Nebenwirkungen</p>
postmenopausal	<p>Sequentielle Therapie für 5 Jahre</p> <p><b>nodal negativ:</b> Tamoxifen → Aromatasehemmer <small>Oxford LoE: 1a GR: A AGO: ++, Stand: März 2011</small></p> <p><b>nodal positiv:</b> Aromatasehemmer → Tamoxifen <small>Oxford LoE: 1b GR: C AGO: ++, Stand: März 2011</small></p>	<p><b>PM</b> Aromatasehemmer für 5 Jahre</p> <p><b>IM/hetEM</b> keine Änderung der empfohlenen Therapie</p> <p><b>EM</b> Tamoxifen für 5 Jahre</p> <p><b>UM</b> Tamoxifen-Dosisanpassung bei auftretenden Nebenwirkungen</p>

\*Prämenopausale Patientinnen sollten im Vorfeld der Untersuchung darauf hingewiesen werden, dass für sie keine adäquate antihormonelle Alternativtherapie zu Tamoxifen besteht.

## Epidemiologie

### Prävalenz und Inzidenz in Deutschland

Im Jahr 2004 lebten rund 386.500 Frauen mit Brustkrebs, deren Diagnose in den zehn Jahren zuvor erfolgt war (10-Jahres-Prävalenz): Dies entspricht **nahezu einem Prozent der weiblichen Bevölkerung** in Deutschland. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei etwa 235.800 Frauen. Seit 1990 waren damit Steigerungen von ca. 40 % zu verzeichnen. Die größte Zunahme der Prävalenzen um mehr als 50 % ergab sich für 50- bis 69-jährige Frauen, in erster Linie bedingt durch den deutlichen Anstieg der Inzidenzraten in dieser Altersgruppe. Für das Jahr 2010 ist mit einer 5-Jahres-Prävalenz von 249.600 Frauen zu rechnen.

Die altersstandardisierte Inzidenz von Krebserkrankungen der weiblichen Brustdrüse (Mammakarzinom) ist seit den 1980er-Jahren um etwa 50 % angestiegen. Die Zahl aufgetretener Neuerkrankungen stieg bis 2004 um mehr als 65 % auf jährlich ca. 58.000 Erkrankungen. Bei leicht rückläufigen altersstandardisierten Sterberaten war die absolute Zahl an durch Brustkrebs bedingten Sterbefällen mit etwa 18.000 Frauen jährlich seit 1990 nahezu konstant.

Quelle: „Robert Koch-Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010“



## Entwicklung der Prävalenz

Steigend (Steigerung der Prävalenz von 1990 zu 2004 um 40 %)

## Prävalenz nach Altersgruppen

Höchste Prävalenz in der Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen Frauen, zweit-höchste Prävalenz bei den 50- bis 59-jährigen Frauen:

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz		2-Jahres-Prävalenz		3-Jahres-Prävalenz		5-Jahres-Prävalenz		10-Jahres-Prävalenz	
	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil	Anzahl	%-Anteil
<b>Frauen</b>										
0-39	2.700	<0,1	4.900	<0,1	6.800	<0,1	9.600	<0,1	13.200	<0,1
40-49	8.500	0,1	16.000	0,2	22.600	0,4	33.000	0,5	46.800	0,7
50-59	12.300	0,2	23.400	0,5	33.500	0,7	51.200	1,0	81.900	1,6
60-69	15.700	0,3	30.200	0,6	43.500	0,8	66.900	1,2	109.100	2,0
70-79	9.800	0,3	19.100	0,5	28.100	0,7	45.000	1,2	79.100	2,1
80+	6.100	0,2	12.200	0,5	18.300	0,7	30.200	1,2	56.400	2,2
<b>Gesamt</b>	<b>55.000</b>	<b>0,1</b>	<b>105.800</b>	<b>0,3</b>	<b>152.800</b>	<b>0,4</b>	<b>235.800</b>	<b>0,6</b>	<b>386.500</b>	<b>0,9</b>

Prävalenzen nach Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004, ICD-10 C50  
Quelle: „Robert Koch-Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010“

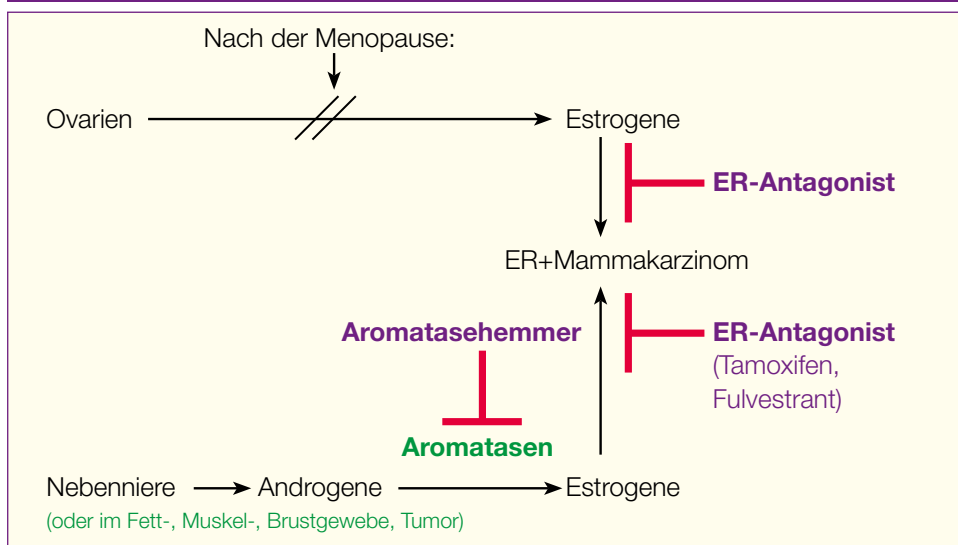
## Therapiemöglichkeiten

Für die adjuvante antihormonelle Brustkrebstherapie eines hormonrezeptorpositiven Tumors stehen unterschiedliche Therapiestrategien zur Verfügung.

Früher war hier einzig Tamoxifen (Hormonrezeptorblocker) das Mittel der Wahl. Tamoxifen blockiert selektiv die Östrogenrezeptoren und hemmt dadurch die Bindung des Östrogens an den Rezeptor. Ein hormonrezeptorpositiver Tumor benötigt die Bindung des Östrogens an die Krebszelle, um sich zu teilen. Durch die Blockade des Östrogenrezeptors auf den Krebszellen wird somit die Vermehrung/das Wachstum der Krebszellen unterdrückt. Vor einigen Jahren wurden dann die Aromatasehemmer entwickelt.



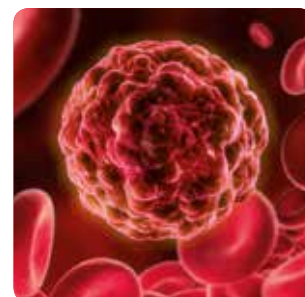
### Antiöstrogeneffekte auf das Mammakarzinom



Die Produktion von Östrogen in den Eierstöcken endet nach den Wechseljahren (Menopause). Östrogene werden aber noch in den Nebennieren sowie im Fett- und Muskelgewebe produziert. Aromatasen ermöglichen (→) die Östrogenbiosynthese, Hemmstoffe der Aromatase verhindern (⊥) sie. Anders die Östrogenrezeptor (ER)-Antagonisten: Sie verhindern (⊥) das Andocken von Östrogen an seine Rezeptoren. Den ER+Tumorzellen fehlt dann das Signal zum Weiterwachsen.

Aromatasehemmer unterdrücken die Bildung von Östrogen (durch die Hemmung des Enzyms Aromatase) und senken somit den Östrogenspiegel. Aromatasehemmer können jedoch nur bei Patientinnen eingesetzt werden, deren Eierstöcke kein Östrogen mehr produzieren können (postmenopausale

Frauen bzw. Frauen, deren Eierstöcke durch die Chemotherapie funktionslos geworden sind). Frauen vor den Wechseljahren sollten keine Aromatasehemmer bekommen, weil sie sonst die typischen Beschwerden der Wechseljahre erleiden könnten. Die Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol hemmen außerdem nicht die in den Eierstöcken gebildete Aromatase. Da ihr Effekt auf die Aromatase der übrigen Körperzellen beschränkt ist, wären sie vor den Wechseljahren wirkungslos.



In der Vergangenheit konnte man beobachten, dass Tamoxifen als Monotherapie nicht bei allen Patientinnen gleich gut wirkt. Aus diesem Grund wird Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen heute über 5 Jahre in einer sequenziellen Kombinationstherapie verabreicht.

Frauen, deren Lymphknoten nicht mit Krebszellen befallen waren, erhalten zuerst Tamoxifen, gefolgt von Aromatasehemmer. Frauen, deren Lymphknoten von Krebszellen befallen waren, erhalten zuerst Aromatasehemmer, gefolgt von Tamoxifen.

Befindet sich eine zu therapierende Patientin unmittelbar vor den Wechseljahren, kann ein Aromatasehemmer in Kombination mit einem GnRH-Analogen eingesetzt werden. GnRH-Analoga (z. B. Leuprorelin) sind Arzneistoffe, die eine ähnliche chemische („analoge“) Struktur haben wie das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und dadurch an GnRH-Rezeptoren der Hypophyse binden können und die gleiche Wirkung erzielen. Bei anfänglicher Gabe kommt es dadurch zum LH-, FSH- und somit Testosteronanstieg (Flare-up-Phänomen). Erst bei kontinuierlicher Gabe führen die GnRH-Analoga aufgrund einer Dauerstimulation zu einer Downregulation der hypophysären GnRH-Rezeptoren. LH-, FSH- und demzufolge auch Testosteronspiegel sinken nach ca. 3 - 5 Wochen unter die Kastrationsschwelle ab (Eierstöcke stellen Funktion ein). GnRH-Analoga unterdrücken somit die Östrogenproduktion in den Eierstöcken durch die Blockade von Botenstoffen im Gehirn.

Als Alternative zu Tamoxifen kommt für prämenopausale Patientinnen theoretisch auch Toremifen (ebenfalls ein Hormonrezeptorblocker, der jedoch nicht über CYP2D6 aktiviert werden muss) in Frage. Toremifen ist jedoch für prämenopausale Frauen in Deutschland nicht zugelassen (Off-Label-Use).



## Auszug aus der aktuellen S3-Leitlinie zur Therapie des Mammakarzinoms

### 4.7.2 Endokrine Therapie

Adj-6	Indikationen für eine endokrine Therapie
Empfehlungsgrad <b>A</b>	a. Bei Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptorpositiven Tumoren ist eine endokrine Behandlung indiziert.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001)
Empfehlungsgrad <b>A</b>	b. Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011; Fisher, B et al. 1997; NICE 2009; Thuerlimann B et al. 2001)

Adj-7	Therapie bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen die endokrine Therapie der Wahl. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll über eine Zeitdauer von 5 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen.
Level of Evidence <b>1a</b>	(EBCTCG 1998; EBCTCG: Davies, C et al. 2011)

Adj-8	Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
	a. Bei der sicher postmenopausalen Frau sind Aromatasehemmer der 3. Generation dem Tamoxifen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens überlegen.
Level of Evidence <b>1b</b>	(Burstein, HJ et al. 2010; NZGG 2009)
	b. Es können folgende endokrine Therapieschemata zum Einsatz kommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Jahre Tamoxifen</li> <li>• 5 Jahre Aromatasehemmer</li> <li>• 2 – 3 Jahre Tamoxifen, gefolgt von Aromatasehemmer, bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren</li> <li>• 2 – 3 Jahre Aromatasehemmer, gefolgt von Tamoxifen, bis zu einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren</li> <li>• 5 Jahre Tamoxifen, gefolgt von 5 Jahren Aromatasehemmer</li> </ul>
<b>GCP</b>	



## Informationen über den Gentest

### Diagnoseprinzip des Gentests

Der Test untersucht das CYP2D6-Gen und ermöglicht hierdurch die Bestimmung des Metabolisierungstyps der Patientin.

### Bestandteile des Gentests

Der Test ist nicht zu Hause durchführbar. Zur Testauswertung muss eine Blutprobe in das humatrix Labor geschickt werden. Aus diesem Grund besteht der Test aus einem Probenversandkarton.

### Durchführung des Gentests

Der Test wird in der Apotheke verkauft, ist jedoch zur Durchführung in der ärztlichen Praxis bestimmt. Die Patientin erfährt von ihrem Apotheker (oder Arzt) von dem Test, erwirbt ihn in der Apotheke und geht damit zu ihrem Arzt, der – nach erfolgter genetischer Beratung – eine Blutprobe (1 ml gerinnungsgemittetes Blut aus der Vene) entnimmt und an das humatrix Labor einsendet. humatrix isoliert aus der Blutprobe die DNA und analysiert diese im CYP2D6-Gen. Das ermöglicht die Bestimmung des Metabolisierungstyps der Patientin. Das Wissen um den Metabolisierungstyp wiederum erlaubt eine individualisierte Therapieempfehlung. humatrix erstellt einen Befund und schickt diesen an den Arzt, der die Patientin dann individualisiert therapieren kann.

### Zielgruppe des Gentests

Alle Brustkrebspatientinnen, die eine adjuvante antihormonelle Therapie erhalten (prinzipiell egal, ob Tamoxifen oder Aromatasehemmer).

### In welcher Situation ist der Gentest angebracht?

Eigentlich zu jedem Zeitpunkt der Therapie, da sich das Ergebnis der Genanalyse durch die Einnahme des Medikaments nicht verändert.




### Was passiert nach dem Gentest?

Die Therapie wird eventuell angepasst.




## Nutzen des DNA-Tests **STADA Diagnostik Tamoxifen**

Die Aussage darüber, in welchem Maß der Körper Tamoxifen in den eigentlichen Wirkstoff Endoxifen umwandeln kann, ermöglicht:

- 
**Optimierung der adjuvanten Brustkrebstherapie**
- 
**Entscheidungsgrundlage für eine Mono- oder Kombitherapie**
- 
**Erkennung einer Überreagibilität auf Tamoxifen**

Der DNA-Test **STADA Diagnostik Tamoxifen** ermittelt den Metabolisierungstyp der Patientinnen. Im detaillierten Analyseergebnis für den Arzt sind konkrete Empfehlungen für die Individualisierung der Therapie enthalten.

- 
**Abstimmung der Brustkrebstherapie auf den individuellen DNA-Code!**

**STADA  
Diagnostik**   
**Tamoxifen** **DNA**

PZN **07125704**      **395,49 €** AVP  
Art. Nr. **152743**

Laboranalyse und Kosten für Proben- und Ergebnisversand sind enthalten.  
Individuelle Arztleistungen werden je nach Aufwand separat abgerechnet.

## Quellen

- Y. Jin et al. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1; 30–39
- M. P. Goetz et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101:1; 113–121
- H. Brauch et al. Clinical Relevance of CYP2D6 Genetics for Tamoxifen Response in Breast Cancer. *Breast Care* 2008; 3; 43–50
- M. P. Goetz et al. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:1; 160–166
- W. Kämmerer Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von und mit Zytostatika. *Arzneimitteltherapie* 2008; 2; 51–61
- W. Schroth et al. Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Tamoxifen. *JAMA* 2009; 302:13; 1429–1436
- H. Brauch et al. Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy. *Clinical Chemistry* 2009; 55:10; 1770–1782
- J. M. Hoskins et al. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9; 576–586
- I. Dahabreh CYP2D6 testing to predict response to tamoxifen in women with breast cancer. *PLoS Curr* 2010; 2
- M. Lorenz et al. Translation of CYP2D6 Human Genetic Variation into Medical Practice: Lessons Learned and the Way Forward. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2010; 8; 306–319
- A. M. Thompson et al. Comprehensive CYP2D6 genotype and adherence affect outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen monotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125; 279–287
- M. Higgins, V. Stearns Pharmacogenetics of Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Annu Rev Med* 2011; 62; 281–293
- Robert Koch-Institut: Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010
- IMS Pharnascope (Sell-out), MAT 12/2012
- IMS VIP 12/2012

## Sonstige Informationen

### Leitlinien

#### **S3-Leitlinie Therapie Mamma CA**

([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf))

(Seite 54+55)

### Weblinks

- **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.**  
<http://www.senologie.org/>
- **Deutsche Krebsgesellschaft e. V.**  
[http://www.krebsgesellschaft.de/pat\\_ka\\_brustkrebs\\_uebersicht,107685.html](http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_brustkrebs_uebersicht,107685.html)
- **Deutsche Krebshilfe e. V.**  
<http://www.krebshilfe.de/brustkrebs.html>
- **Brustkrebs und andere Brusterkrankungen**  
<http://www.brustkrebs-info.de/>

## Organisationen und Gesellschaften

- **Deutsche Krebsgesellschaft e. V.**  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin  
Tel.: 030 3229329-0
- **Deutsche Krebshilfe e. V.**  
Buschstraße 32  
53113 Bonn  
Tel.: 0228 72990-0

## Selbsthilfegruppen

- [www.frauenselbsthilfe.de](http://www.frauenselbsthilfe.de)
- [www.mamazone.de](http://www.mamazone.de)
- [www.brca-netzwerk.de](http://www.brca-netzwerk.de)

### **Selbsthilfegruppen finden:**

[http://www.brustkrebs-web.de/hilfe/hilfe\\_selbsthilfe.php](http://www.brustkrebs-web.de/hilfe/hilfe_selbsthilfe.php)

<http://www.krebshilfe.de/krebs-selbsthilfe.html>

## Service

### Patientenbroschüre STADA Diagnostik Tamoxifen



#### **Patientenflyer Tamoxifen DNA**

Artikelnr. 9703665 (1 = 20)

### Empfehlungskarte STADA Diagnostik Tamoxifen



#### **Empfehlungskarte Tamoxifen DNA**

Artikelnr. 9703692 (1 = 5)