

Liebe Leserin, lieber Leser,

eine Testung des CYP2D6-Gens zur Identifikation von Risikoträgern für Nichtwirksamkeit und als Entscheidungsgrundlage für eine individualisierte Therapieoptimierung der antihormonellen Brustkrebsbehandlung wird in Deutschland immer noch kritisch diskutiert. Das ist schwer zu verstehen, da internationale Fachgremien die Evidenzlage dazu eindeutig als belegt sehen. Auf Grundlage der gerade aktualisierten CPIC-Leitlinie wollen wir daher die Sach- sowie die Studienlage noch einmal beleuchten (Seite 2 und 3). Auf Seite 6 werden für den praktischen Einsatz des Tamoxifentests die W-Fragen (Was? Wozu? Wann? Wie?) kurz und übersichtlich beantwortet.

Zum Thema kardiovaskuläre Prävention ist die Wirksamkeit von Statinen bei zu hohen Cholesterinwerten vielfach nachgewiesen worden. Wenn Patienten eine effektive Statintherapie erhalten und diese

über 5 Jahre einnehmen, könne man sekundärpräventiv rund 10 % und primärpräventiv etwa 5 % der Patienten vor schweren vaskulären Ereignissen schützen, konstatierte ein Lancet-Review. Doch viele Patienten kommen aufgrund mangelnder Einnahmedauer und -konsequenz nicht in den Genuss dieser Schutzwirkung. Hauptursache sind Statinnebenwirkungen, und zwar sowohl die nachweislich auf das Statin zurückführbaren unerwünschten Wirkungen als auch die nur befürchteten Nebenwirkungen. Hier spiele die im Internet verbreitete „bizarre und unwissenschaftliche, aber offenbar überzeugende Statinkritik“ eine unrühmliche Rolle, stellte Prof. Dr. Steven Nissen fest. Er kommentierte und analysierte eine aktuelle Kohortenstudie, die untersuchte, wie sich das Absetzen der Statintherapie nach einer vermuteten statinbedingten Nebenwirkung auf die Häufigkeit der kardiovaskulären Ereignisse auswirkte. Wir stellen Ihnen diese

AUS DEM INHALT

Aktuelle Leitlinie zur CYP2D6-Genotypisierung:

Testung vor der Tamoxifentherapie wird empfohlen Seite 2

Statintherapie:

neue Studiendaten zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse Seite 4

Studie, das begleitende Editorial von Nissen sowie das genannte Lancet-Review auf Seite 4 und 5 vor.

Ihr



Patrick Schlebrowski

Geschäftsführer
STADAPHARM GmbH

TERMINE

Allgemeinmedizin

17th European Congress of Internal Medicine (ECIM)

Wiesbaden, 30.08. – 01.09.2018

Gynäkologie

92. Kongress der Bayerischen Gesellschaft für Geburtshilfe und

Frauenheilkunde e. V. (BGGF)

München, 19.07. – 21.07.2018

3rd Neonatology Summer School

Wiesbaden, 23.08. – 25.08.2018

XI. Internationaler Dialog – Geburtshilfe, Hebammen, Anästhesie und

Neonatologie im Gespräch

Wien, 13.09. – 15.09.2018

Kardiologie und Phlebologie

European Society of Cardiology Congress 2018 (ESC)

München, 25.08. – 29.08.2018

Aktuelle Leitlinie zur CYP2D6-Genotypisierung: Testung vor der Tamoxifentherapie wird empfohlen

Tamoxifen wird zur Rezidivprophylaxe von hormonrezeptorpositivem Brustkrebs eingesetzt. Doch nicht alle der Patientinnen profitieren von einer Therapie mit Tamoxifen. Für einen Teil der Patientinnen sind Dosisanpassungen bzw. alternative Medikamente eine wirksamere Behandlung. Hierfür spielt die genetisch determinierte Aktivität des CYP2D6-Enzyms eine entscheidende Rolle. Denn dieses ist maßgeblich für die Umwandlung des Prodrugs Tamoxifen in den aktiven Metaboliten Endoxifen verantwortlich. Ob und wie gut CYP2D6 bei einer Patientin funktioniert, lässt sich mit einem entsprechenden DNA-Test ermitteln. Zu dieser CYP2D6-Testung liegt nun eine aktuelle Leitlinie vor, die die Relevanz für die Therapieplanung beschreibt, Test-Qualitätskriterien nennt und Therapieempfehlungen gibt. [1]

Ziel der Leitlinie ist es, klare Interpretationshilfen zu liefern, um die Ergebnisse einer entsprechenden Gentestung für eine individualisierte Therapieoptimierung leichter berücksichtigen zu können.

CYP2D6-Test-Qualitätskriterien

Soll eine Gentestung valide Ergebnisse liefern, so müssen unbedingt bestimmte Faktoren berücksichtigt werden:

• Der Test muss eine Mindestanzahl von Varianten testen

Ein valider Gentest muss eine Mindestanzahl von Varianten testen, um den CYP2D6-Phänotyp überhaupt akkurat vorhersagen zu können. [2]

• Genduplikationen: Bestimmung der Allel-Anzahl erforderlich

Neben der ausreichenden Anzahl von Stern-Allelen muss eine valide genetische Testung auch eine Aussage zur Anzahl der Allel-Kopien treffen können. Nur das garantiert, dass eine gute Prädiktion des Phänotyps ableitbar ist.

• Gefahr der Fehlinterpretation von Studien bei Tests an Tumorgewebe

Eine weitere Grundvoraussetzung für die Interpretation von Studiendaten zum Thema CYP2D6 und Tamoxifen ist, dass kein Tumorgewebe zur Analyse des CYP2D6 herangezogen wird. Dies liegt daran, dass gerade in Brustkrebsgewebe nachgewiesene Chromosomeninstabilität (z. B. Loss of Heterozygosity) [3, 4] exakt am Genlocus des CYP2D6 auftreten kann.

Die Leitlinienkommission betont explizit, dass daher Krebsgewebe v. a. auch bei der Therapieplanung auf keinen Fall für eine Einschätzung der CYP2D6-Funktionsqualität herangezogen werden darf.

Worauf beruhte die Testkritik?

Die kritische Sichtweise auf den Test wurde v. a. durch die Veröffentlichungen von BIG1-98 [5] und ATAC [6] 2012 befördert. Die Ergebnisse dieser Studien haben aufgrund der fehlenden Korrelation zwischen CYP2D6-Metabolisierungstyp und Outcome der Patientinnen viele verunsichert. In der Aufbereitung durch die

internationale Arbeitsgruppe CPIC wurde aber deutlich, was bei der Interpretation solcher Daten dringend berücksichtigt werden muss (siehe oben), um grobe Fehlinterpretationen zu verhindern. [7] Obwohl diese Studien (v. a. auch in Metaanalysen) immer wieder als scheinbarer „Beleg“ gegen eine genotypenadjustierte Therapieplanung verwendet werden, sind die Kritikpunkte an deren Aussagequalität seit mehreren Jahren bekannt. Warum dieser Informationsstand bei den Kritikern einer Gentestung nicht berücksichtigt wird und warum man immer noch aktuelle Studien z. B. an Krebsgewebe durchführt [8], ist gerade angesichts der Kenntnis des Konsensus, welche Details für die Interpretation solcher Studien relevant sind [9], nicht nachzuvollziehen.

Fazit

Obwohl auch die Studien, die die Grundlage der Kritik an einer CYP2D6-Testung bilden [5–7], vom CPIC voll mitberücksichtigt wurden, ist nach dieser internationalen Arbeitsgruppe keinerlei Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer Testung erkennbar.

Zuordnung eines „Activity Scores“ nach neuer CPIC-Leitlinie

Der Metabolisierungstyp (d. h. die Funktionsqualität) wird nun durch einen Activity Score (AS) ausgedrückt. Jedes Einzel-Allel erhält Werte nach folgendem Schema:

- keine Enzymfunktion: AS = 0
- eingeschränkte Enzymfunktion: AS = 0,5
- normale Enzymfunktion: AS = 1

Zusammen mit der Anzahl der Allele (i. d. R. sind es 2) summieren sich diese wie folgt:

- Poor Metabolizer (ohne Funktion): AS = 0
- Intermediäre Metabolizer (eingeschränkt): AS = 1
- Normale Metabolizer: AS = 1,5–2
- Ultraschnelle Metabolizer: AS > 2

Empfehlungen für die Tamoxifentherapie



Poor Metabolizer ohne CYP2D6- Enzymfunktion

- Therapie mit Aromataseinhibitor (AI; postmenopausale Patientin)
- Therapie mit GnRH-Analoga + AI (prämenopausale Patientin)
- Dosiserhöhung von Tamoxifen gleicht Funktionslosigkeit nicht vollständig aus



Intermediäre Metabolizer mit eingeschränkter CYP2D6-Funktion

- Therapie mit AI (postmenopausale Patientin)
- Therapie mit GnRH-Analoga + AI (prämenopausale Patientin)
- Dosiserhöhung von Tamoxifen bis 40 mg bei AI-Kontraindikation



Normale Metabolizer

- Tamoxifen 20 mg



Ultraschnelle Metabolizer

- Tamoxifen 20 mg

Quellen:

1. CPIC. CPIC Guideline for Tamoxifen based on CYP2D6 genotype. abrufbar unter: <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-tamoxifen-based-on-cyp2d6-genotype/>.

2. Schroth et al. Clin Cancer Res. 2010; 16: 4468–4477

3. Goetz et al. J Natl Cancer Inst. 2014; 107(2). doi: 10.1093/jnci/dju401

4. Johnson et al. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(2). doi: 10.1093/jnci/dju437

5. Regan et al. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 441–451

6. Rea et al. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 452–460

7. Goetz et al. Clin Pharmacol Ther. 2014; 96(2): 141–144

8. Hetz et al. Breast Cancer Res Treat. 2017; 166(1): 277–287

9. Ratain et al. Clin Pharmacol Ther. 2013; 94(2): 185–187

Statintherapie: neue Studiendaten zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

Um kardiovaskuläre Erkrankungen zu verhindern, sind Statine eine wirksame medikamentöse Strategie. Das ist wissenschaftlich belegt. Eine aktuell publizierte große Kohortenstudie mit 28.266 Patienten liefert Daten, die zeigen, wie sich ein Therapieabbruch auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt. Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach dem Auftreten einer statinbedingten Nebenwirkung ihre Behandlung weiterführten, hatten innerhalb der nächsten 4 Jahre signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten, die die Statine absetzten.

Statine sind hochwirksame Medikamente zur Therapie der Hypercholesterinämie. Sie hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase und vermindern damit die körpereigene Cholesterinsynthese. Damit schützen sie nachweislich nicht nur in der Sekundärprävention, sondern bereits in der Primärprävention vor kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Darauf hat auch ein in Lancet publiziertes Review erneut hingewiesen. [1]

Die potenzielle Schutzwirkung wird zu wenig genutzt

In Zahlen ausgedrückt, zeigten die Metaanalysen aus großen randomisierten und kontrollierten Studien zur Statintherapie gemäß Lancet-Review, dass bereits die Absenkung des LDL-Cholesterinwerts um 1 mmol/l (39 mg/dl) das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse (Tod nach Herzinfarkt, Herzinfarkt, Schlaganfall sowie erforderliche operative koronare Revaskularisierungen) um 25 %

pro Jahr senkt. Die Senkung des LDL-Cholesterinwerts um 2 mmol/l (77 mg/dl) reduziert das Risiko um 45 %. Eine effektive Statintherapie über 5 Jahre, die den LDL-Cholesterinwert um 2 mmol/l absenkt, könnte sekundärpräventiv rund 10 % und primärpräventiv etwa 5 % der Patienten vor schweren vaskulären Ereignissen schützen, rechneten die Lancet-Autoren vor. [1]

Studiendaten und auch die Praxiserfahrungen zeigen jedoch, dass viele Patienten ihr Statin nicht so lange und/oder auch nicht regelmäßig genug einnehmen, um diese volle Schutzwirkung zu erzielen. Ein Hilfsmittel, um in der Praxis bei mangelnder Compliance gegenzusteuern, kann die personalisierte Diagnostik sein (siehe Box).

Wie positiv sich die Fortführung der Statintherapie auswirkt, hat eine aktuell publizierte große retrospektive Kohortenstudie belegt [2]:

- Patienten, bei denen innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten einer angenommenen statinbedingten Nebenwirkung die Statintherapie fortgeführt wurde, hatten danach innerhalb der nächsten 4 Jahre signifikant um absolut 1,7 % weniger kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod) als Patienten, bei denen es abgesetzt wurde (12,2 % vs. 13,9 %, $p < 0,001$).
- Nach 4-jährigem Follow-up waren 5,4 % der Patienten gestorben, die die Statintherapie fortgesetzt hatten, und 6,6 % der Patienten ohne weiterführende Statinverschreibung ($p < 0,001$).
- 7,6 % der Patienten mit weitergeführter und 8,5 % ohne fortgesetzte Statinverordnung erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis ($p = 0,024$).

Vermutete Statinnebenwirkungen bei mehr als 20 % der Patienten

Für diese Kohortenstudie wurden zunächst die Daten von 201.645 Patienten mit Statinrezeptierung auf

BKK-UNTERSUCHUNG: MIT DEM DNA-TEST STATINE THERAPIETREUE, PATIENTENZUFRIEDENHEIT UND THERAPEUTISCHE VIELFALT VERBESSERN

Ein Pilotprojekt der Brandenburgischen BKK lieferte Hinweise darauf, dass der STADA Diagnostik Statine DNA-Test zu einem guten Verhältnis zwischen Arzt und Patienten beiträgt, die Erwartung des Patienten an den präventiven Nutzen der Therapie stärkt und sein Vertrauen in die individuell richtige Dosierung seines Statins verbessert. Zudem zeigte die Analyse der Verordnungsdaten, dass der DNA-Test eine signifikante Reduktion der Abbruchraten sowie eine differenziertere Statinverordnung ermöglicht (siehe Newsletter 3/2017).

das dokumentierte Vorhandensein einer mutmaßlichen Statinnebenwirkung gescreent (2000–2011).

- Bei 44.940 dieser Patienten wurde mindestens eine solche Nebenwirkung berichtet. Das sind 22,3 %.
- Von diesen wurden insgesamt 28.266 Patienten in die Studie aufgenommen.
- 19.989 Patienten (70,7 %) erhielten trotz Nebenwirkungen weiterhin Statinverordnungen.
- Von diesen wurde 12.385 Patienten (43,8 %) dasselbe Statin weiterhin verschrieben.
- Bei 7.604 Patienten (26,9 %) wechselte der Arzt auf ein anderes Statin.
- Von diesen 7.604 Patienten hatten 2014 (26,5 %) eine dokumentierte Nebenwirkung aufgrund des zweiten Statins.

„Tödliche Auswirkungen der Statinverweigerung“

„Statinverweigerung: ein internetgesteuerter Kult mit tödlichen Folgen“, titelte das begleitende Editorial von Prof. Dr. Steven Nissen zu dieser Studie [3]. Die Adhärenzraten bei der Statinbehandlung seien trotz der nachgewiesenen Effekte auf Mortalität und Morbidität erschreckend niedrig, schrieb Nissen. Er führte dazu eine aktuelle retrospektive Adhärenzstudie an, die zeigte, dass selbst bei Hochrisikopatienten nach einem schweren kardiovaskulären Ereignis die Einnahmetreue mehr als dürftig ist [4]: Nach 3 Monaten nahmen nur noch 61 % die verordneten Statine zur Sekundärprävention ein, nach 6 Monaten waren es nur noch 55 %.

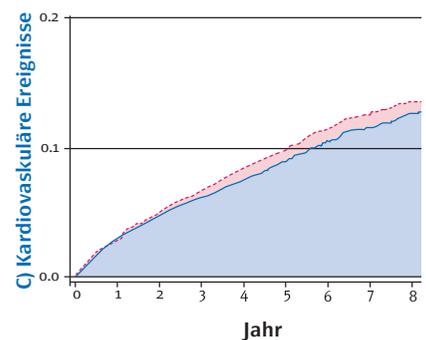
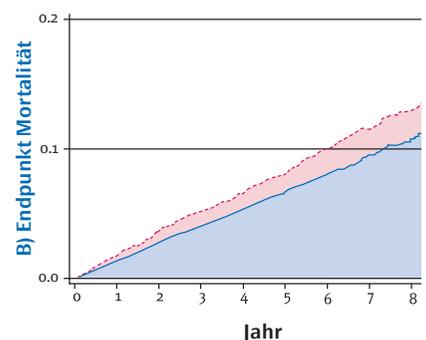
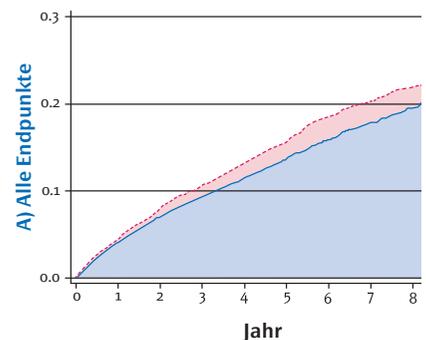
Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen sieht Nissen im

schlechten Ruf der Statine, der seiner Ansicht nach vor allem durch bizarre und unwissenschaftliche, aber offenbar überzeugende Medikamentenschelte im Internet entstanden sei. Hier werden häufig die möglichen Nebenwirkungen thematisiert und seltener die positiven Effekte der Lipidsenkung mit Statinen: Die Google-Suche nach „Statin Nebenwirkungen“ ergibt 1.180.000 Treffer, die nach „Statin Nutzen“ oder „Statin Wirkung“ nur 14.700 (Stand: 03.03.2018). Die Kritik im Internet stamme häufig von Menschen mit wenig oder keiner wissenschaftlichen Expertise, die zur Senkung erhöhter Cholesterinspiegel natürliche oder medikamentenfreie Mittel propagierten, so Nissen. Die negativen Auswirkungen habe die oben beschriebene Kohortenstudie klar belegt. Der primäre Endpunkt „Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod“ trat bei 12,2 % der Patienten auf, die das Statin trotz Nebenwirkung weiternahmen, im Vergleich zu 13,9 % bei Patienten, die es absetzten. Diese 1,7 %-Differenz entspreche einer „number needed to harm“ von einem zusätzlichen Ereignis pro 59 Patienten, die ihre Statintherapie beendeten, rechnete Nissen vor. In Bezug auf die Mortalität ergebe sich eine „number needed to harm“ von einem zusätzlichen Todesfall pro 83 Patienten, die ihr Statin absetzten. Ärzte müssten ihren Patienten erklären, dass das Beenden der Statinbehandlung ein tödlicher Fehler sein könnte, forderte er. Die stillschweigende Akzeptanz der gefährlichen, im Internet verbreiteten Pseudowissenschaft sei dagegen keine Option, resümierte Nissen.

Unterschiede der kumulativen Ereignisrate bei Patienten, die Statine abgesetzt haben (rot: -) und Patienten, die Statine kontinuierlich eingenommen haben (blau: -).

Kontinuierliche Einnahme von Statinen: n = 19989

Diskontinuierliche Einnahme von Statinen: n = 8277



Kumulative Inzidenz:

- A) $p < 0.0001$
- B) $p < 0.0001$
- C) $p = 0.047$

Abb.: Modifiziert nach Zhang et al. 2017

Quellen:

1. Collins R et al. Lancet. 2016; 388: 2532–2561
2. Zhang H et al. Ann Intern Med. 2017; 167(4): 221–227
3. Nissen SE. Ann Intern Med. 2017; 167(4): 281–282
4. Guglielmi V et al. Atherosclerosis. 2017; 263: 36–41

STADA Diagnostik Tamoxifen DNA-Test: Nichtwirksamkeit erkennen

Was?

- Tamoxifen soll Patientinnen nach der operativen Entfernung von hormonrezeptorpositivem Brustkrebs vor Rezidiven schützen.
- Tamoxifen muss als Prodrug zunächst in den aktiven Metaboliten Endoxifen umgewandelt werden.
- Dafür ist vor allem das CYP2D6-Enzym verantwortlich.
- Dessen Aktivität zeigt große individuelle, genetisch determinierte Unterschiede.
- Genau diese CYP2D6-Polymorphismen werden bei der Anwendung des DNA-Tests Tamoxifen von STADA Diagnostik analysiert.
- Durch die hohe Anzahl von getesteten Mutationen zeigt der Tamoxifen DNA-Test valide und ethnienübergreifend den Metabolisierungstyp der Patientin auf.

Wozu?

- Nach der Quellenliteratur (CYP2D6 frequency table) der internationalen CPIC-Leitlinie sind ca. 70–75 % der Euro-Kaukasier Normal-Metabolizer.
- Für diese Patientinnen und für Ultraschnelle Metabolizer ist die Behandlung mit der Standarddosis von 20 mg Tamoxifen/Tag laut Leitlinie die optimale Therapie.
- Bei den anderen Patientinnen bedarf es einer Dosisanpassung oder einer alternativen Therapie (z. B. Aromatasehemmer), um sie nach aktuellen Studienerkenntnissen (siehe Seite 2 und 3) möglichst optimal vor Rezidiven zu schützen.

Wann?

- Der Test sollte möglichst vor Therapiebeginn bei jeder Patientin durchgeführt werden.
- Er kann jedoch zu jedem beliebigen Zeitpunkt – z. B. bei auftretenden Patientenbedenken auch im Verlauf der Therapie – durchgeführt werden.
- Das Testergebnis – die CYP2D6-Genetik – ist völlig unabhängig von einer Medikamenteneinnahme und verändert sich nicht (muss also auch nur einmal im Leben bestimmt werden).

Wie?

- Jede Patientin, bei der eine Tamoxifentherapie geplant ist, sollte über die Testmöglichkeit informiert werden.
- Beim Test handelt es sich um eine IGeL, die privatärztlich abgerechnet wird.
- Das Testkit wird von der Patientin in der Apotheke erworben und zur Blutentnahme in die Arztpraxis mitgebracht.
- Aus dem Bericht zum Testergebnis sind detaillierte Empfehlungen zur bestmöglichen Prophylaxe aufgrund des individuellen Metabolisierungstyps der Patientin ableitbar.
- Diese Empfehlungen basieren auf Leitlinien sowie aktuellen Studienerkenntnissen (siehe Seite 2 und 3).
- Die Ergebnisse werden sowohl fachlich detailliert als auch noch einmal laienverständlich für das Gespräch mit der Patientin dargestellt.

SERVICE RUND UM DEN TAMOXIFEN DNA-TEST VON STADA DIAGNOSTIK

- Für den DNA-Test von STADA Diagnostik erhalten Arzt und Apotheker alle erforderlichen Materialien wie Patientenbroschüren, Schulungsunterlagen oder Vordrucke zur Beantragung einer Kostenerstattung bei den Kassen etc. kostenfrei unter www.stada-diagnostik.de/dnaunterlagen.
- Zusätzlich erhält der Arzt bei Bedarf kostenlose Beratung oder Erklärungen rund um den Test allgemein sowie individuelle Testergebnisse (telefonisch von Herrn Wiener aus dem Labor humatrix AG unter 0170/4605684 oder elektronisch unter diagnostik@stadapharm.de).
- Umfangreiche Informationen sowohl für den behandelnden Arzt als auch für die betroffene Patientin finden Sie unter: www.stadapharm.de/tamoxifen.

