

Test statt Blindflug

Der Tamoxifen Stoffwechsel

VON GERTRUD RUST

„Woran erkenne ich, dass Tamoxifen bei mir wirkt?“ Auf diese Frage erhielt eine Brustkrebspatientin folgende Antwort: „Wenn Sie typische Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Muskel- und Knochenschmerzen bekommen.“ Sind wir damit zufrieden? Nein.

Von einer personalisierten Medizin darf man erwarten, dass das Prinzip „Versuch und Irrtum“ der Vergangenheit angehört, denn auf der Basis gentechnischer und molekularbiologischer Untersuchungsmethoden lässt sich mit hoher Treffsicherheit die Wirksamkeit eines Medikaments einschätzen. Die Aussicht, therapeutisch auf dem richtigen Weg zu sein, beruhigt und steigert die Therapietreue von Patientinnen und Patienten.

Ziel einer adjuvanten (vorbeugenden) Therapie nach Erstbehandlung ist die Verringerung des Rückfallrisikos und die Lebensverlängerung. Das Ausmaß zu erwartender Nebenwirkungen sollte dabei den therapeutischen Nutzen nicht übersteigen. Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Brustkrebs erhalten seit vielen Jahren den selektiven Östrogen-Modulator (SERM) Tamoxifen, der einerseits die Östrogenrezeptoren (Anlagerungsstellen) auf Brustzellen blockiert, andererseits diejenigen auf Knochen, Gefäßen und Teilen des Nervensystems anregt und hier eine stabilisierende Wirkung entfaltet. Da im Fall einer Metastasierung häufig zuerst das Skelett betroffen und die Anfälligkeit bei osteoporotischen und instabilen Knochen deutlich erhöht ist, kommt der Schutzwirkung von Tamoxifen

eine besondere Bedeutung zu. Eine Hormonblockade mit Aromatasehemmern vermindert dagegen die Knochendichte (sekundäre Osteoporose), was einen Knochenschutz mit Bisphosphonaten oder Denosumab erforderlich machen kann.

Gentest vor Tamoxifeneinnahme

Professor J. Matthias Wenderlein von der Universität Ulm bewertet in einer aktuellen Stellungnahme die Tamoxifen-Therapie aufgrund ihres Zusatznutzens als

die verträglichere Alternative, vorausgesetzt die persönlichen Stoffwechselbedingungen bei dieser

Patientin lassen eine gute Wirksamkeit erwarten. Dafür ist 1. eine ausreichende Menge von Östrogenrezeptoren auf den Krebszellen notwendig und 2. die Fähigkeit des

Organismus, Tamoxifen mit Hilfe des Enzyms CYP2D6 in der Leber in sein 100-fach wirksames Stoffwechselprodukt Endoxifen umwandeln zu können. Die CYP2D6-Aktivität liegt nur bei etwa der Hälfte der Patientinnen im Normalbereich (Extensive Metabolisierer), und nur diese profitieren uneingeschränkt von der Standardbehandlung mit 20 mg Tamoxifen/Tag.

Stoffwechselltypen

Außerhalb des Normbereichs sind verschiedene Stoffwechseleigenschaften (Metabolisierungstypen) zu unterscheiden:

- **Nonresponder**, die aufgrund ihrer genetischen Ausstattung überhaupt nicht zur Herstellung von Endoxifen in der Lage sind,

- **Poor Metabolizer** mit extrem verlangsamter Stoffwechselung, wobei es zu einer Wirkstoffanreicherung mit vermehrten Nebenwirkungen kommen kann,

- **Ultraprapid Metabolizer** mit stark beschleunigter Stoffwechselung und schnellem Abbau des Tamoxifen, sodass die Standarddosis kaum wirken kann und

- **Intermediate Metabolizer** mit einem zwar nachweisbaren, aber reduzierten Stoffwechsel.

Die unterschiedlichen Stoffwechselltypen bilden sich auch in der Rückfallhäufigkeit ab: In einer Studie des Instituts für Klinische Pharmakologie in Stuttgart lag sie bei Poor Metabolizern nach neun Jahren bei 29 Prozent, im Vergleich zu 14,9 Prozent bei Extensive Metabolizern. Ähnliche Ergebnisse fand die Charité in Berlin: Frauen mit genetisch gestörter Tamoxifen-Stoffwechselung profitierten 50 Prozent weniger von der Therapie, elf Prozent der Teilnehmerinnen waren Poor Metabolizer.

Die beiden älteren Studien ATAC und BIG 1-98 fanden zwar keinen Zusammenhang zwischen Stoffwechselltyp und Therapieergebnis, jedoch wurden bei einer Neubewertung grundlegende Mängel entdeckt: Zur Ermittlung des Stoffwechselltyps wurde Tumorgewebe verwendet, obwohl sich dessen Genauigkeit (Tumorgenom) bedeutsam (signifikant) von derjenigen der Patientin unterscheidet. Die Stoffwechselung von Tamoxifen erfolgt zudem statt in Tumorzellen in der Leber, und an Stelle des Erbguts der Tumorzellen wäre die Genauigkeit der Patientinnen zu testen gewesen.

Wenderleins Ratschlag zu einer qualitativ hochwertigen routinemäßigen CYP2D6-Testung leuchtet deshalb ein, und als Patientin hofft man auf die Einsicht der Krankenkassen in Sinn und Zweck der Kostenübernahme.

