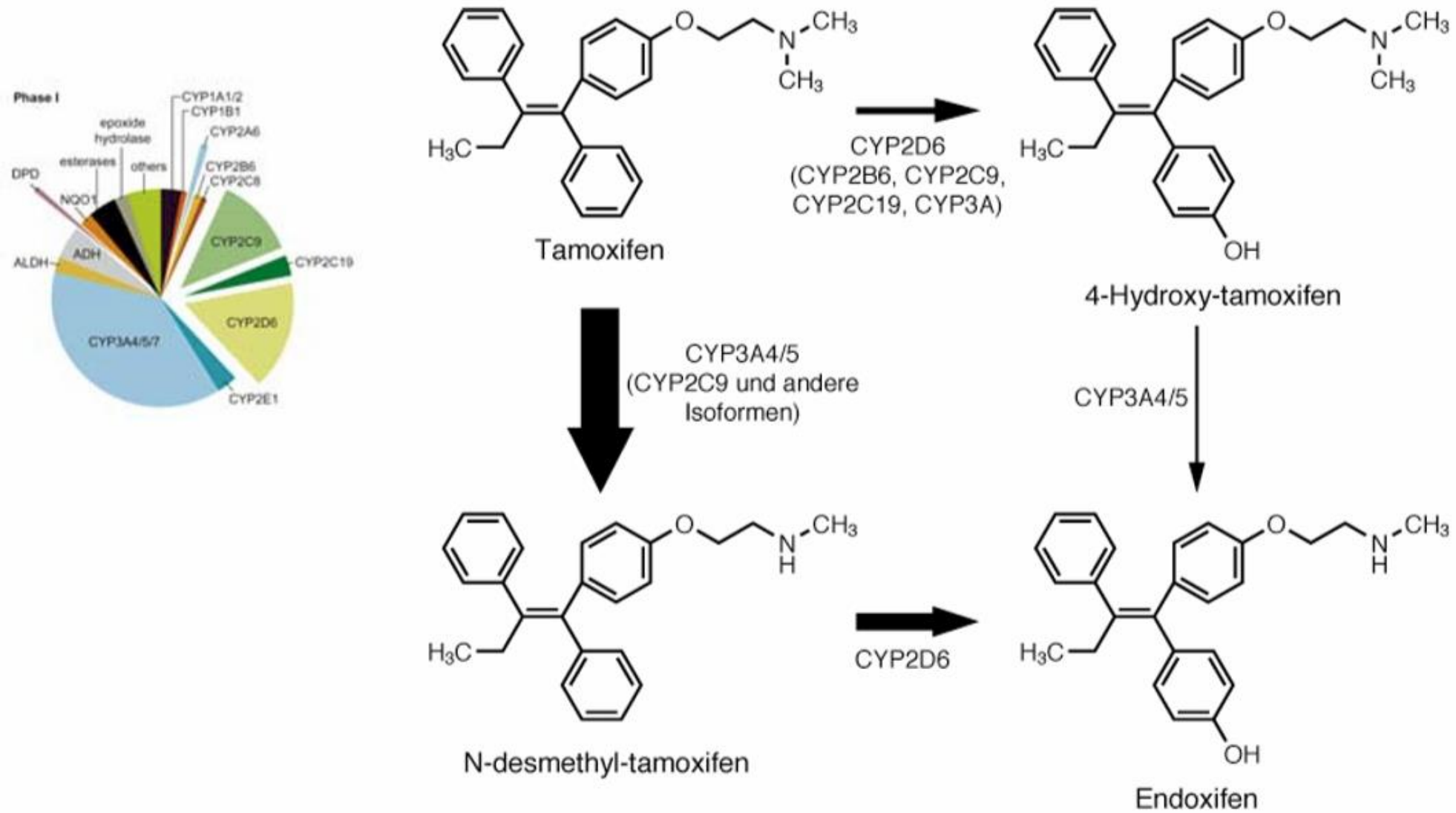


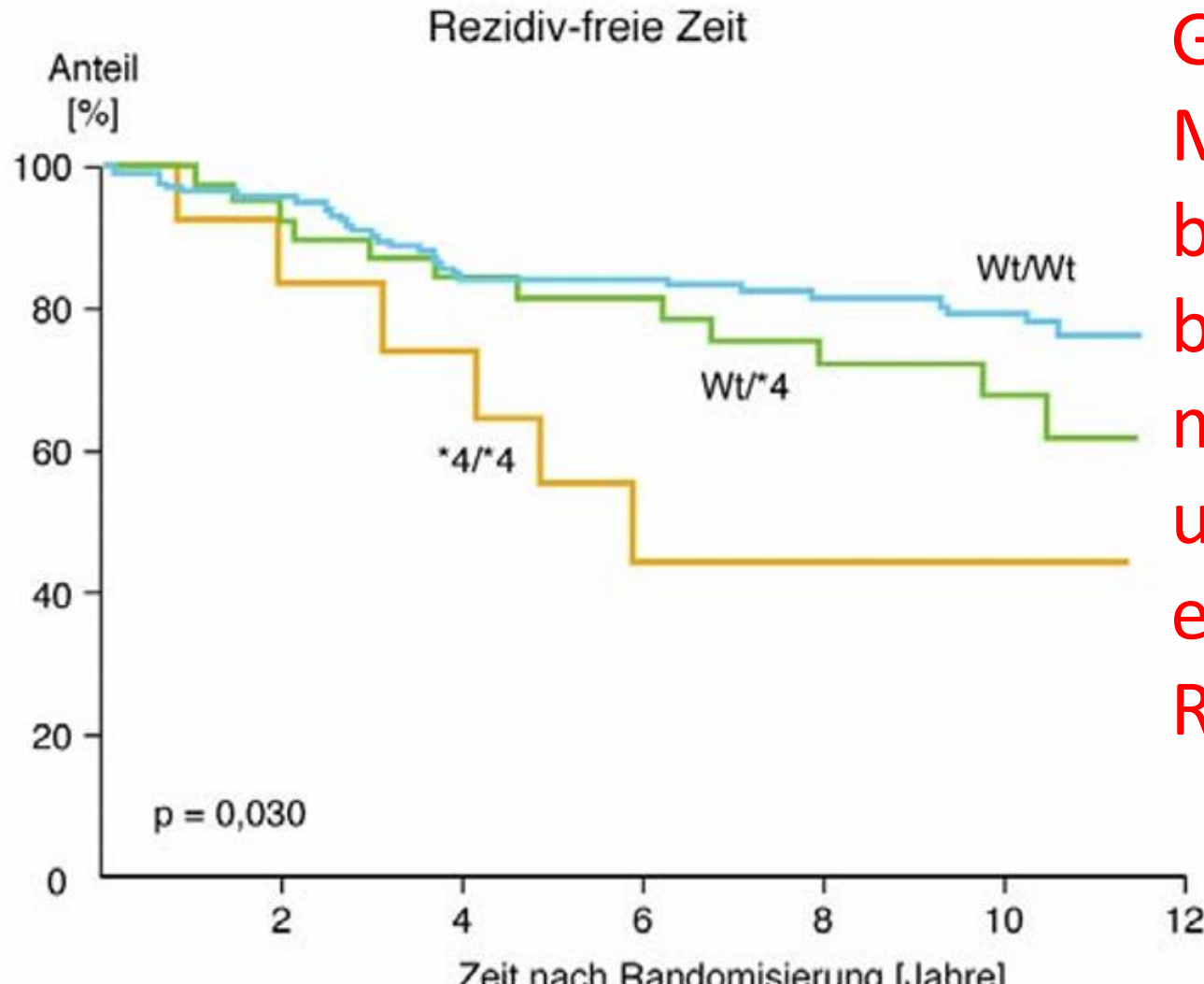
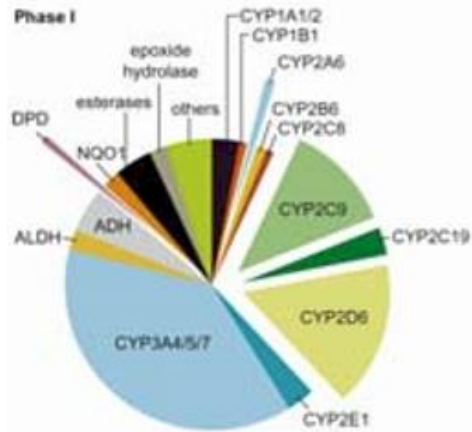
Aus dem Vortrag 2010:

NON-RESPONSE IM FALL VON PRO-DRUGS



Aus dem Vortrag 2010:

NON-RESPONSE IM FALL VON PRO-DRUGS



Gelbe Linie: 4*-
Mutationen an
beiden Allelen
bedeutet ein poor
metabolizer-Status
und ein wesentlich
erhöhtes
Rezidivrisiko

Meine eigene Krebsdiagnose 2015:

Onkologischer Arztbrief

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

ICD-Nummer	Entlassungsdiagnose
------------	---------------------

C50.1	Mammacarcinom links zentral pT2(22mm)NO(0/6)MOG2LOV0
-------	--

Patient wiederbestellt am: **04.09.2015, 08:40** / Labor am Vortag ambulant

Bemerkung:

Mit Tamoxifen dürfen folgenden Medikamente nicht kombiniert werden, da es sonst zu einem Wirkungsverlust kommt: Bupropion (Wellbutrin®, Zyban®, Budeprion®, Zyban®); Fluoxetine (Felicium®, Mutan®); Paroxetine (Seroxat®, Paxil®); Quinidine

Es wird vor starken CYP2D6 –Hemmern gewarnt – siehe auch Arztbrief vorher:

DAS PROBLEM IST NICHT NEU:

Z.B. Inhibitoren für CYP2D6 (Tamoxifen-Relevanz)

Starke CYP2D6 Inhibitoren	Moderate CYP2D6 Inhibitoren
Fluoxetin (Fluctin®)	Duloxetin (Cymbalta®)
Paroxetin (Seroxat®)	Diphenhydramin (Betadorm®)
Chinidin (Cordichin®)	Thioridazin (Melleril®)
Bupropion (Elontril®, Zyban®)	Amiodaron (Cordarex®)
	Cimetidin (Cimetidin-CT®)
	Sertralin (Zoloft®)

SSRIs und SNRIs die CYP2D6 nicht inhibieren

Venlafaxin (Trevilor®)

Citalopram (Cipramil®)

Escitalopram (Cipralex®)

Datum: 03. November 2010
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43(0)505 55 -36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-101019-20930-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Tamoxifen – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf Daten aus Spontanberichten kam die CHMP Pharmacovigilance Working Party in der Sitzung vom September 2010 zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Tamoxifen**-hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

1. Fachinformation

Abschnitt 4.4

In der Literatur wurde beschrieben, dass Personen mit einem schwachen CYP2D6-vermittelten Metabolismus („poor metabolisers“) verringerte Plasmaspiegel von Endoxifen, einem der wichtigsten aktiven Metaboliten von Tamoxifen, aufweisen (siehe Abschnitt 5.2). Eine Begleitmedikation, die CYP2D6 hemmt, kann zu verringerten Konzentrationen des aktiven Metaboliten Endoxifen führen. Daher sollen starke CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion) wenn möglich während der Behandlung mit Tamoxifen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Abschnitt 4.5

Es wurde in der Literatur über pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP2D6-Inhibitoren berichtet, die eine Reduktion der Plasmakonzentration eines der aktiveren Metaboliten von Tamoxifen (i.e. Endoxifen) um 65-75% bewirkten. Eine verringerte Wirksamkeit von Tamoxifen wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von einigen SSRI Antidepressiva (z.B. Paroxetin) in einigen Studien beobachtet. Da eine verringerte Wirksamkeit von Tamoxifen nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP2D6-Inhibitoren (z.B. Paroxetin, Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion) wenn möglich zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Auch die Pharmakovigilanzabteilung der EMA warnte 2010 vor einer Co-Medikation mit starken CYP2D6 Hemmern, aber *auch* vor dem Problem des *Polymorphismus der CYP2D6*.

Abschnitt 5.1

Ein Polymorphismus von CYP2D6 kann mit einer Variabilität in Bezug auf das klinische Ansprechen auf Tamoxifen einhergehen. Der schwache Metabolismus kann mit einem verringerten klinischen Ansprechen einhergehen. Die Konsequenzen dieser Ergebnisse für die Behandlung von Personen mit einem schwachen CYP2D6-vermittelten Metabolismus („poor metabolisers“) sind noch nicht vollständig geklärt (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

CYP2D6 Genotyp

Vorhandene klinische Daten weisen darauf hin, dass bei Personen, die homozygote Anlagen für nicht-funktionelle CYP2D6 Allele aufweisen, Tamoxifen eine geringere Wirkung in der Behandlung von Brustkrebs haben kann.

Die vorhandenen Studien wurden hauptsächlich an post-menopausalen Frauen durchgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Abschnitt 5.2

Tamoxifen wird zum größten Teil über CYP3A4 in N-Desmethyl-Tamoxifen metabolisiert, das in weiterer Folge von CYP2D6 in einen anderen aktiven Metaboliten, Endoxifen, umgewandelt wird. Bei Patienten, die einen Mangel an CYP2D6 aufweisen, sind die Konzentrationen von Endoxifen um ungefähr 75% geringer als bei Patienten mit normaler Aktivität von CYP2D6. Die Verabreichung von starken CYP2D6-Inhibitoren reduziert die Spiegel von zirkulierendem Endoxifen in einem ähnlichen Ausmaß.

Endoxifen-Spiegel werden bei Frauen mit einem Mangel an CYP2D6 ähnlich reduziert wie bei Verabreichung von starken CYP2D6-Inhibitoren.

In der Gebrauchsinformation wird im Gegensatz zur Fachinformation das Problem mit dem Polymorphismus von CYP2D6 gar nicht angesprochen:

2. Gebrauchsinformation

Abschnitt 2:

Was müssen Sie vor der< Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

Besondere Vorsicht bei der <Einnahme><Anwendung> von X ist erforderlich,

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Medikamente ist zu vermeiden, da eine Reduktion der Wirksamkeit von Tamoxifen ansonsten nicht ausgeschlossen werden kann: Paroxetin, Fluoxetin (z.B. enthalten in manchen Antidepressiva), Bupropion (z.B. in Antidepressiva oder in Medikamenten zur Raucherentwöhnung), Chinidin (z.B. verwendet zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) und Cincalet/Cinacalcet (zur Behandlung von Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse).

Bei < Einnahme> <Anwendung> von X mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie weitere Medikamente einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, auch jene, die Sie rezeptfrei in der Apotheke gekauft haben. Sie sollten Ihren Arzt vor allem dann informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- ...

- Paroxetin, Fluoxetin (z.B. enthalten in manchen Antidepressiva)
- Bupropion (z.B. in Antidepressiva oder in Medikamenten zur Raucherentwöhnung)
- Chinidin (z.B. verwendet zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- Cincalet/Cinacalcet (zur Behandlung von Funktionsstörungen der Nebenschilddrüse)

PharmGKB



The Pharmacogenomics Knowledgebase is a publicly available, online knowledgebase responsible for the aggregation, curation, integration and dissemination of knowledge regarding the impact of human genetic variation on drug response. [Wikipedia](#)

Data types captured: [Pharmacogenomics](#) and Pharmacogenetics

Description: The [Pharmacogenomics](#) Knowledgebase

Date launched: 2000

Organisms: Human

Research center: [Stanford University](#)

Owner: [Stanford University](#)

Das Wissen ist gut in pharmakogenetischen Datenbanken abrufbar und die Studien sind in dieser hier bewertet und nach level of evidence gelistet. Es gibt auch die entsprechenden dosing guidelines.

<https://www.pharmgkb.org/search/guidelineList.action>

Prof. Dingermann 2012 – „AWARENESS-BUILDING“

Das war 2012!

- Pharmakogenetisches Wissen sollte heute so breit wie möglich eingesetzt werden, um mögliche Probleme antizipieren zu können.
- Vielfach fehlt noch harte klinische Evidenzbasis, was aber nicht bedeuten sollte, dieses Wissen zu ignorieren.
- Plausibilität kann in vielen Fällen ein Evidenzdefizit ausgleichen.
- Die Evidenz reicht mindestens bis zu dem Grad, wie Interaktionen heute als klinisch relevant angesehen werden.
- <http://fda.gov/drugs/scienceresearch/ucm572698.htm>

The screenshot shows the FDA website interface. At the top, the FDA logo and 'U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION' are visible. A search bar labeled 'Search FDA' is on the right. Below the header is a navigation menu with links: Home, Food, Drugs, Medical Devices, Radiation-Emitting Products, Vaccines, Blood & Biologics, Animal & Veterinary, Cosmetics, and Tobacco Products. The 'Drugs' section is highlighted. Below the navigation menu, a breadcrumb trail reads 'Home > Drugs > Science & Research (Drugs)'. The main content area features a blue box with the text 'Science & Research (Drugs)' and 'Regulatory Science at CDER'. To the right of this box, the title 'Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling' is displayed in large, bold, black text.

Tamoxifen guidelines (CYP2D6)

Guidelines aus der
Datenbank PharmGKB 2016
zu Tamoxifen

Phenotype (Genotype)	Therapeutic Dose Recommendation	Level of Evidence	Clinical Relevance
PM (two inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) alleles)	Increased risk for relapse of breast cancer. Consider aromatase inhibitor for postmenopausal women.	Published controlled studies of good quality* relating to phenotyped and/or genotyped patients or healthy volunteers, and having relevant pharmacokinetic or clinical endpoints.	Clinical effect (S): <u>Failure of lifesaving therapy</u> e.g. anticipated myelosuppression; prevention of breast cancer relapse; arrhythmia; neutropenia < $0.5 \times 10^9/l$; leucopenia < $1.0 \times 10^9/l$; thrombocytopenia < $25 \times 10^9/l$; life-threatening complications from diarrhea.
IM (two decreased-activity (*9, *10, *17, *29, *36, *41) alleles or carrying one active (*1, *2, *33, *35) and one inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) allele, or carrying one decreased-activity (*9, *10, *17, *29, *36, *41) allele and one inactive (*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42) allele)	Increased risk for relapse of breast cancer. Avoid concomitant use of CYP2D6 inhibitors. Consider aromatase inhibitor for postmenopausal women.	Published controlled studies of good quality* relating to phenotyped and/or genotyped patients or healthy volunteers, and having relevant pharmacokinetic or clinical endpoints.	Clinical effect (S): <u>Failure of lifesaving therapy</u> e.g. anticipated myelosuppression; prevention of breast cancer relapse; arrhythmia; neutropenia < $0.5 \times 10^9/l$; leucopenia < $1.0 \times 10^9/l$; thrombocytopenia < $25 \times 10^9/l$; life-threatening complications from diarrhea.

CYP2D6-Gen Chromosom 22q13.1

Allgemeine Informationen

Auch im CYP2D6-Gen unterscheidet man aufgrund der genetischen Variabilität zwischen den vier Metabolisierungstypen EM, IM, PM und UM. Letzteres kommt im Falle des CYP2D6 durch eine oder mehrere zusätzliche Genkopien zustande, die betroffenen Personen haben also den Bauplan mehr als zweimal vorliegen und bilden daher auch mehr des Enzyms.

CYP2D6 ist eines der wichtigsten und am besten verstandenen, pharmakogenetisch relevanten Enzyme. Ca. 25% aller gängigen Arzneimittel werden durch CYP2D6 metabolisiert, darunter viele Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika, Betablocker, Opioid-Analgetika und Krebsmedikamente.

Details zu den getesteten Genorten

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOTYP	GENOTYP	
-	-	copy number variation	*6, *XN	Anzahl Genkopien:	2
rs4986774	-	NM_000106.4:c.775delA	*3	A/A	A/-
rs3892097	-	NM_000106.4:c.508-1G>A	*4	G/G	G/A
rs5030855	-	NM_000106.4:c.454delT	*8	T/T	T/-
rs5030887	H324P	NM_000106.4:c.971A>C	*7	A/A	A/C
rs5030885	G169X	NM_000106.4:c.505G>T	*8	G/G	G/T
rs5030885	G169R	NM_000106.4:c.505G>A	*14	G/G	G/A
rs28371720	-	NM_000106.4:c.841delAinsAGA	*9	AGA/AGA	AGA/-
rs1065852	P34S	NM_000106.4:c.100C>T	*10	C/C	C/T
rs5030883	-	NM_000106.4:c.181-1G>C	*11	G/G	G/C
rs28371708	T107I	NM_000106.4:c.320C>T	*17	C/C	C/T
rs59421388	V338M	NM_000106.4:c.1012G>A	*29	G/G	G/A
rs28371725	-	NM_000106.4:c.985+39G>A	*41	G/G	G/A

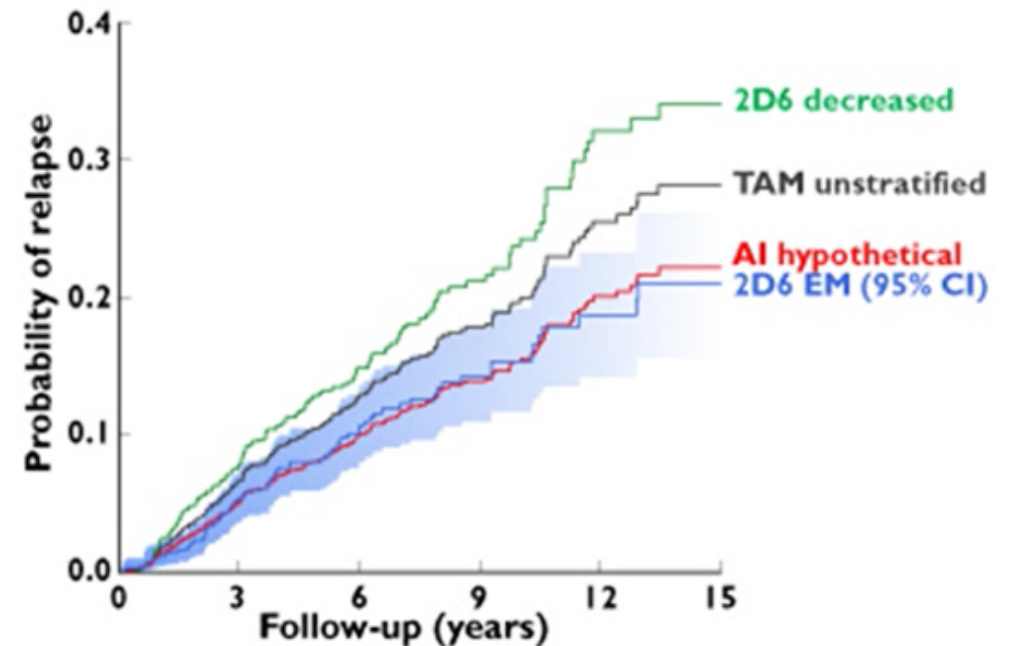
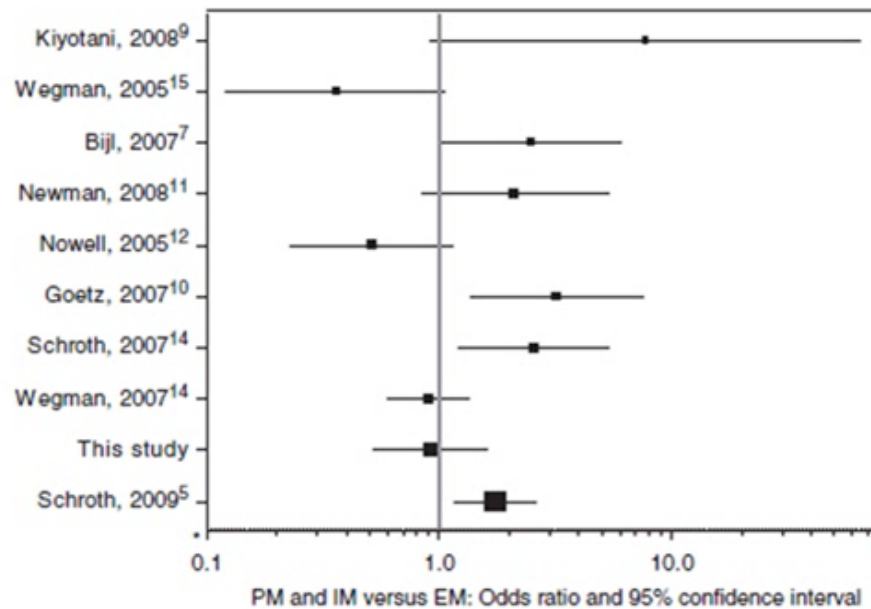
Wirkstoffunabhängige Auswertung

Die untersuchten Variationen liegen in der Wildtypform des Referenzhaplotyps *1 vor. Der daraus resultierende Extensive Metabolizer-Status (EM) kommt mit einer Häufigkeit von ca. 60-85% in der Bevölkerung vor.

Mein eigenes
Genprofil. Ich bin ein
Extensive Metabolizer,
d.h. Tamoxifen wirkt
bei mir optimal.

Disease progression and CYP2D6

- risk for disease progression in dependence of CYP2D6 activity



Ich hatte keinen Onkologen in Linz gefunden, der die Aktivität der CYP2D6 überprüfen lässt, weil es nicht in den Leitlinien steht. Im Gegenteil die Aktivität der CYP2D6 wurde als irrelevant eingestuft!

Ergebnis der untersuchten Variationen

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOTYP	GENOTYP			
-	-	copy number variation	*5, *XN	Anzahl Genkopien:			
				0	1	2	3+
rs35742686	-	NM_000106.4:c.775delA	*3	A/A	A/-	-/-	neg.
rs3892097	-	NM_000106.4:c.506-1G>A	*4	G/G	G/A	A/A	neg.
rs5030655	-	NM_000106.4:c.454delT	*6	T/T	T/-	-/-	neg.
rs5030867	H324P	NM_000106.4:c.971A>C	*7	A/A	A/C	C/C	neg.
rs5030865	G169X	NM_000106.4:c.505G>T	*8	G/G	G/T	T/T	neg.
rs5030865	G169R	NM_000106.4:c.505G>A	*14	G/G	G/A	A/A	neg.
rs5030656	K281del	NM_000106.5:c.841_843delAAG	*9	AAG/AAG	AAG/-	-/-	neg.
rs1065852	P34S	NM_000106.4:c.100C>T	*4, *10	C/C	C/T	T/T	neg.
rs201377835	-	NM_000106.5:c.181-1G>C	*11	G/G	G/C	C/C	neg.
rs28371706	T107I	NM_000106.4:c.320C>T	*17	C/C	C/T	T/T	neg.
rs59421388	V338M	NM_000106.4:c.1012G>A	*29	G/G	G/A	A/A	neg.
rs28371725	-	NM_000106.4:c.985+39G>A	*41	G/G	G/A	A/A	neg.



CYP2D6-Gen Chromosom 22q13.1

Allgemeine Informationen

Auch im CYP2D6-Gen unterscheidet man aufgrund der genetischen Variabilität zwischen den vier Metabolisierungstypen EM, IM, PM und UM. Letzteres kommt im Falle des CYP2D6 durch eine oder mehrere zusätzliche Genkopien zustande, die betroffenen Personen haben also den Bauplan mehr als zweimal vorliegen und bilden daher auch mehr des Enzyms.

CYP2D6 ist eines der wichtigsten und am besten verstandenen, pharmakogenetisch relevanten Enzyme. Ca. 25% aller gängigen Arzneimittel werden durch CYP2D6 metabolisiert, darunter viele Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika, Betablocker, Opioid-Analgetika und Krebsmedikamente.

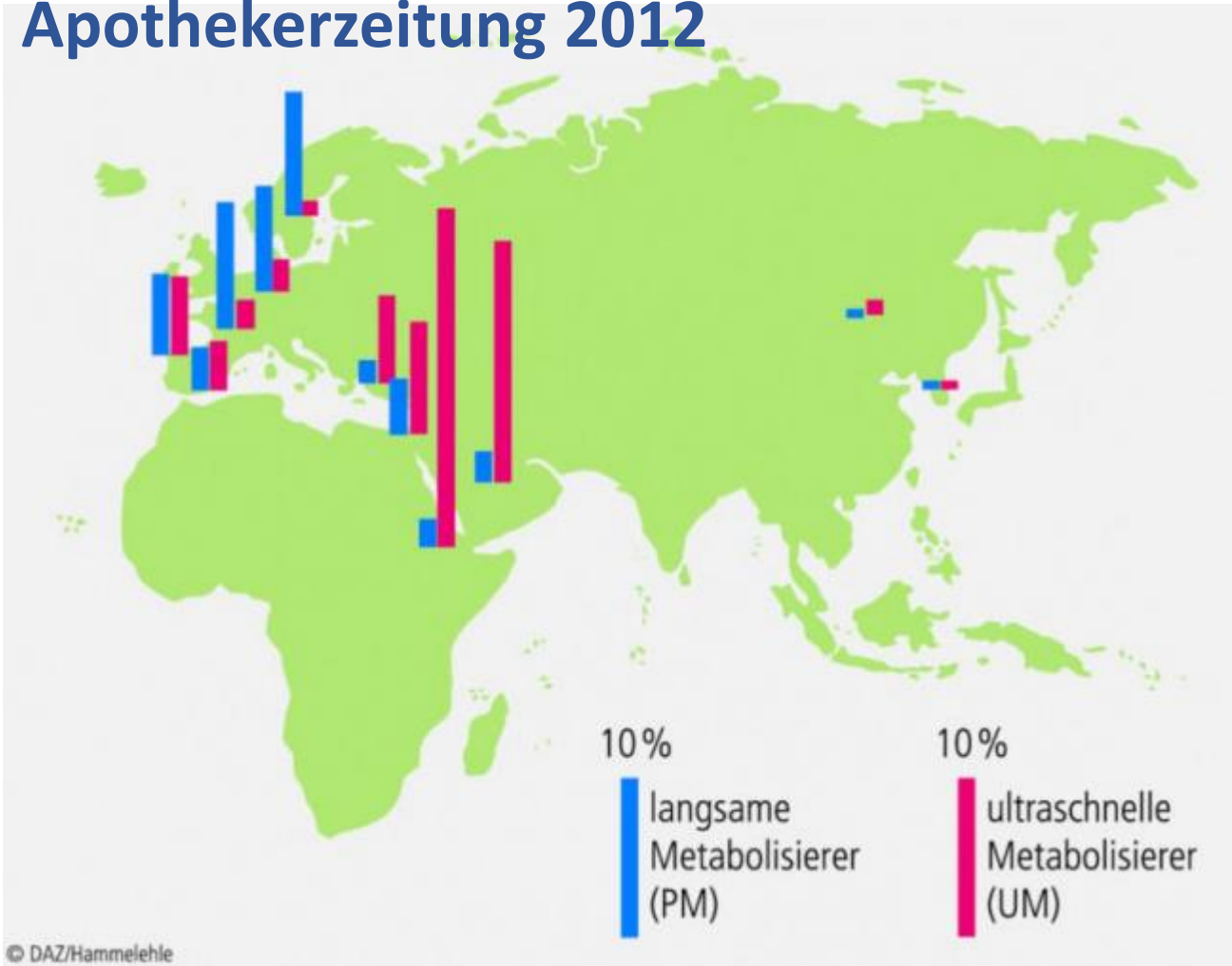
Wirkstoffunabhängige Auswertung

Aus der vorliegenden genetischen Konstellation (zwei inaktive Genkopien) resultiert der Poor Metabolizer-Status (PM), der mit einer Häufigkeit von ca. 5-10% in der Bevölkerung vorkommt.

 Dieses Ergebnis haben 7.4% der STRATIPHARM Patienten

Vor so einem Untersuchungsergebnis hätte ich wirklich Angst gehabt, da ich Tamoxifen schon ein Jahr genommen hatte, bevor ich durch den „Selbstversuch der Apotheker“ herausgefunden hatte, wo es sinnvoll ist, mich selbst zu testen.

Deutsche Apothekerzeitung 2012



J.J.Swen (2017)

Ethnische Unterschiede z.B. bei CYP2D6

- Entgiftung von Pflanzentoxinen
- Nordafrika: UM 29% - 56%
- Österreich: UM 2%
- Skandinavien: UM 0,5%

DAZ 2012:

- CYP2D6 verstoffwechselt keine essenziellen endogenen Substanzen
- Notwendige Voraussetzung, dass es individuell sehr unterschiedlich exprimiert wird

CYP2D6 ist hoch polymorph!

KLINISCH RELEVANTE SUBSTRATE FÜR CYP2D6

Antiarrhythmika

- Amiodaron
- Encainid
- Flecainid
- Mexilitin
- N-Propylamalin
- Sparteïn

Antidepressiva

Imipramin
Desipramin
Amitriptylin
Nortriptylin
Clomipramin
Paroxetin

Beta-Blocker

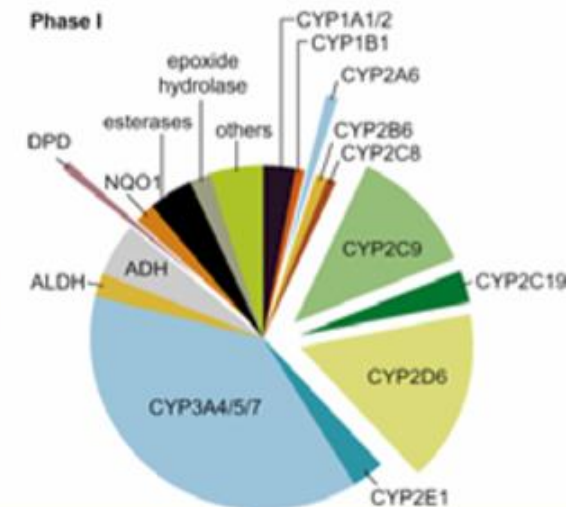
- Propranolol
- Timolol
- Bufuralol
- Metoprolol
- Carvedilol
- Propafenon

Neuroleptika

- Perphenazin
- Thioridazin
- Haloperidol
- Risperidon

Andere

- Codein
- Debrisoquin
- Amphetamine (Ecstasy!)
- Phenformin
- Tamoxifen



Selbst bei den Ultrarapid Metabolizern gibt es Unterschiede, je nachdem wie viele Genkopien exprimiert werden:

CYP2D6 Ultrarapid Metabolizer (UM) phenotype

For the purposes of this summary, we are using *CYP2D6UM* as a generic term to indicate multiple *CYP2D6* copies (which can range from 2-13) [Article:12571261] that cause the ultrarapid metabolizer phenotype. Gene duplications have been seen to occur with many different *CYP2D6* haplotypes, including *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, and *CYP2D6*41* [Article:17301689]. For the purposes of this summary, we are only referring to *CYP2D6*1xN* and *CYP2D6*2xN*. These gene copies can cause a lack of efficacy by quickly metabolizing a parent drug [Article:15492763]. The speed of metabolism is well correlated with number of functional *CYP2D6* copies that the patient possesses [Article:12571261]. Even though it is somewhat counterintuitive, UMs can suffer from similar problems as PMs, despite having opposite phenotypes. For instance, both can experience a lack of efficacy, but in the case of UMs it would be from quickly metabolizing a parent drug, whereas in the case of PMs it would be the inability to form an active metabolite [Article:15492763]. Similarly, both can experience toxicities, but the UMs would experience toxicities resulting from a high level of metabolite, whereas the PMs would experience toxicities resulting from a high level of parent drug [Article:16968950]. In the allele frequency table at the *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* haplotype page descriptions, we have listed the combined allele frequency of multiple copies of *CYP2D6*1* and *CYP2D6*2* under the generic heading of *CYP2D6UM*.

Lots of studies and articles...

Ich hatte viele Studien
gelesen, um vielleicht
herausfinden zu können, was
hier falsch gelaufen ist!

1. Tamoxifen Pharmacogenomics: The Role of CYP2D6 as a Predictor of Drug Response

Goetz et al. 2008

Association Between CYP2D6 Polymorphisms and Outcomes Among Women With Early Stage
Breast Cancer Treated With Tamoxifen

Schroth et al. 2009

2. **No statistically significant associations?**

CYP2D6 and UGT2B7 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer
Patients

Rae et al. 2012

CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response in Postmenopausal Women with Endocrine-
Responsive Breast Cancer: The Breast International Group 1-98 Trial

Regan et al. 2012

3. Cancer Letter 2012

More studies and articles...

4. Tamoxifen Use in Postmenopausal Breast Cancer: CYP2D6 Matters
Brauch et al 2013
5. Two Meta-analyses: Lum et al 2013, Jung et al 2012
6. CYP2D6 Metabolism and Patient Outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial (ABCSCG)⁸
Goetz et al. 2013
7. Genotype-Guided Tamoxifen Dosing Increases Active Metabolite Exposure in Women With Reduced CYP2D6 Metabolism:
A Multicenter Study – Irvin et al. 2011

More studies and articles...

Adjusting the dose of tamoxifen in patients with early breast cancer and CYP2D6 poor metabolizer phenotype

Martinez de Duenas et al. 2014

Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer

Saladores et al. 2015

8. Influence of CYP2D6-genotype on tamoxifen efficacy in advanced breast cancer

Karle et al. 2013

9. Comprehensive articles:

Prediction of tamoxifen outcome by genetic variation of CYP2D6 in post-menopausal women with early breast cancer

Brauch et Schwab 2013 Genotypisierung vor Tamoxifen-Start Wenderlein – Frauenarzt 2015

Biomarkers

**Experts Claim Errors in Breast Cancer Study,
Demand Retraction of Practice-Changing Paper**

By Paul Goldberg

A group of experts in pharmacogenomics has reopened a scientific question that affects therapy for millions of breast cancer patients worldwide: is it possible to measure how a breast cancer patient metabolizes the drug tamoxifen and tailor the therapy to improve clinical outcomes?

This question first surfaced in 2005, when doctors started to investigate the role of a mutation, called CYP2D6, in the metabolism of tamoxifen. By predicting response or resistance to this inexpensive, widely used drug, doctors were hoping to be able to decide whether a patient would do better on tamoxifen or another therapy—such as aromatase inhibitors.

The ability to make this decision intelligently is of paramount importance to an estimated 150,000 newly diagnosed estrogen receptor-positive breast cancer patients a year in the U.S. alone, many of whom take such drugs for as long as five years.

(Continued to page 2)

The Science Behind the Controversy

**Ratain: Data that Killed CYP2D6 Testing
Contradict Fundamental Law of Nature**

The Cancer Letter asked Mark Ratain, an expert in pharmacogenomics at the University of Chicago, to explain his rationale for challenging a study that suggests that testing for CYP2D6 has no value in clinical practice.

The interview was conducted by Editor and Publisher Paul Goldberg.

PG: *Why would someone hypothesize that there is a relationship between variation in the CYP2D6 gene and response to tamoxifen*

MR: Tamoxifen is a prodrug, and requires activation by the hepatic P450 system to its antiestrogenic metabolites. The most potent metabolite, endoxifen, is primarily formed by CYP2D6, which is highly polymorphic.

(Continued to page 6)

In Brief

ECOG, ACRIN Form Single Cooperative Group

THE ECOG-ACRIN CANCER RESEARCH GROUP was officially founded May 17, after leaders of the Eastern Cooperative Oncology Group and the American College of Radiology Imaging Network separately approved the new group's constitution.

In March 2011, the two groups signed a letter of intent announcing their plans to merge.

(Continued to page 7)

Biomarkers

**CYP2D6 Testing and
Clinical Implications**

... Page 3

**Methods: Google the
Hardy-Weinberg
Equilibrium Calculator**

... Page 4

**The Critics' Case
At a Glance**

... Page 5

In Brief

**ASCO Announces Awards
To Be Presented at
June Annual Meeting**

... Page 8

Nachdem bei den großen Meta-Studien 2012 die Analyse retrospektiv erfolgte, hatte man zum Teil kein gesundes Gewebe zur Verfügung, sondern nur mehr das Krebsgewebe für die Analyse.

Eine Genotypisierung darf aber nur aus gesundem Gewebe erfolgen!

Im folgenden Artikel errechneten später Genetiker mit dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht die Plausibilität der gemessenen Genotypen-Häufigkeiten. Sie ist:

1:10⁹²

Tamoxifen-Therapie und CYP2D6-Genotypisierung

Erläuterungen genetischer Prinzipien zur Diskussion über genom-basierte Therapieentscheidungen

Stephan Fees-Leopold¹, Daniela Steinberger^{1,2}

Zur Behandlung von östrogenrezeptor(ER)positivem Brustkrebs wird als eine klinische Option seit vielen Jahren Tamoxifen eingesetzt. Tamoxifen selbst ist hinsichtlich des therapeutischen Effekts für diese Indikation ein nicht optimal wirksames Prodrug. Die eigentliche Wirksubstanz ist sein Metabolit Endoxifen. Für die Metabolisierung in Endoxifen spielt das Enzym CYP2D6 eine Schlüsselrolle. Die Identifizierung von CYP2D6-Genvarianten, die mit reduzierten Endoxifen-Plasmaspiegeln assoziiert sind, kann zur Vorhersage der Tamoxifen-Wirksamkeit dienen. Die Kenntnis einer putativ reduzierten Tamoxifen-Wirkung kann verschiedene therapeutische Optionen zur Folge haben. Eine CYP2D6-Genotypisierung könnte somit einen Beitrag zur individuellen Optimierung der Tamoxifen-Therapie leisten. Ein Diskurs darüber wird seit einigen Jahren ausgetragen. Um die Relevanz und auch Schwächen in der Argumentation entsprechender Studien zu verstehen, ist das Verständnis elementarer genetischer Prinzipien wichtig. Diese sollen im Folgenden in einer Übersichtsarbeit dargestellt und erläutert werden.

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM) und wird als First-Line-Therapie zur adjuvanten Behandlung des Östrogenrezeptor (ER)-positiven Mammakarzinoms bei prä- und postmenopausalen Frauen sowie zur präventiven Behandlung von Hochrisikopatientinnen für Brustkrebs eingesetzt (1, 2). Es sind die Abbauprodukte von Tamoxifen, die mit hoher Affinität an den Östrogenrezeptor binden und die Zellproliferation hemmen (3). Die Schlüsselrolle beim Metabolismus und der Biotransformation von Tamoxifen in die eigentliche Wirksubstanz Endoxifen fällt dem Leberenzym CYP2D6 zu (4). Eine durch genetische Varianten im Bauplan des Enzyms bedingte verringerte CYP2D6-Enzymaktivität führt zu einer reduzierten Metabolisierung von Tamoxifen und zu niedrigeren Plasmaspiegeln der aktiven Metabolite (5). Reduzierte CYP2D6-Enzymaktivität und niedrige Endoxifen-Plasmaspiegel werden mit einer verminderten klinischen Wirksamkeit

von Tamoxifen in Verbindung gebracht (6, 7). Über ein Dutzend Publikationen belegen diese Hypothese. Dem gegenüber stehen Arbeiten, die einen solchen Zusammenhang nicht nachweisen konnten. Bei eingehender Betrachtung zeigen sich erhebliche Unterschiede im Design und der Ausführung der Studien, so dass letztlich eine Vergleichbarkeit der verschiedenen Arbeiten als ein kritischer Faktor anzusehen ist. So wird in jüngeren Arbeiten insbesondere auf die Bedeutung strengerer Einschlusskriterien bzw. auf ein einheitliches klinisches Staging zur adäquaten Interpretation der Bedeutung des CYP2D6-Genotyps für die Tamoxifen-Wirksamkeit hingewiesen (8).

Brustkrebs und adjuvante Hormontherapie

Brustkrebs ist mit jährlich weltweit 1,67 Millionen Neuerkrankungen und einer Sterberate von etwa 520.000 Patientinnen die häufigste Tumorerkrankung bei Frauen (9). Für Deutschland bedeutet das eine Inzidenz von bis zu 70.000 und eine Sterberate von etwa 17.000 Patientinnen pro Jahr (10, 11). Gut zwei Drittel der Mammakarzinome werden als ER-positiv klassifiziert.

Für Frauen in der prämenopausalen Phase ist die Tamoxifen-Therapie ein zentraler Bestandteil der adjuvanten Tumorerkrankung. In den letzten Jahren Tamoxifen zur Vorhersage der Tumorerkrankung nahezu alle Patientinnen nach der Diagnose schließlich in die adjuvante Postmenopausaltherapie und Aromataseinhibitoren oder in Kombination mit anderen Hormontherapien zur Anwendung (1, 2). Tamoxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator und reduziert durch kompetitive Hemmung des Östrogenrezeptors die Zellteilungsrate in östrogensensiblen Mammakarzinomen. Hierdurch wird das Rezidivrisiko um 40–50 % und die Mortalitätsrate um etwa 30 % gesenkt (12). Die Einnahme von Tamoxifen über einen Zeitraum von 10 Jahren führt zu einer weiteren Reduktion der Rezidiv- und Mortalitätsrate um weitere 2,8 % (13).

Bedeutung von CYP2D6 für die Metabolisierung von Tamoxifen

Tamoxifen hat die Eigenschaften eines sogenannten Prodrugs. Es wird in

Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWG) zur Überprüfung der Plausibilität gemessener Genotyp-Häufigkeiten

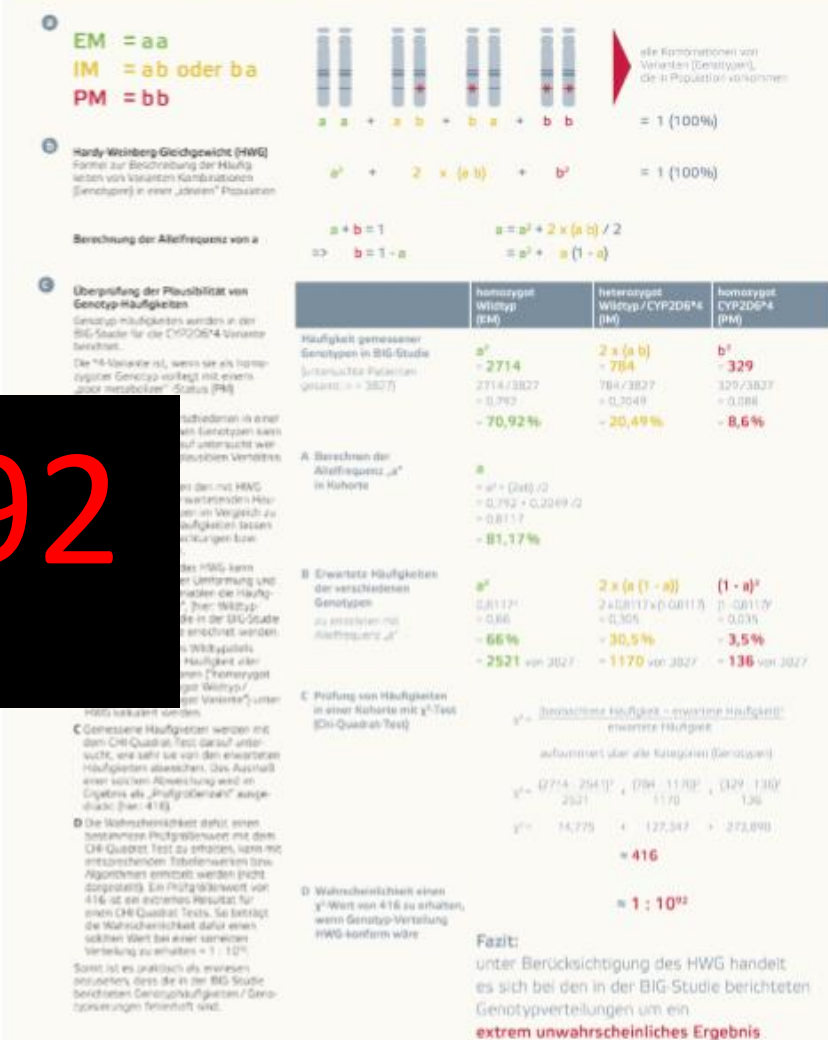


Abb. 4: Eine solche Analyse der z. B. in der BIG-Studie berichteten Genotypen lässt darauf schließen, ob die Ergebnisse einer Genotypisierung den zu erwartenden Genotypverhältnissen entsprechen oder nicht. Die hier aufgeführten Berechnungen wurden mittels eines öffentlich verfügbaren Online-Kalkulators durchgeführt (54, 60).

¹ bio.logis Zentrum für Humangenetik, Frankfurt a. Main

² Institut für Humangenetik, Justus-Liebig-Universität, Gießen

“For me the ethical way to treat patients is to inform them about pharmacogenomic testing.”

Sabine Obrecht-Pock is a self-employed pharmacist working in a rural municipality of Upper Austria who has dedicated herself to advocate the vision of personalized medicine and pharmacogenomics. She has recently started to offer a pharmacogenetic test in her pharmacy but also knows being on the patient side: After she was diagnosed with breast cancer she decided to get tested for CYP2D6 to determine her optimal drug therapy. Mrs. Obrecht-Pock has kindly agreed to tell us about her motivation to advance the adoption of pharmacogenomics-guided prescribing, the challenges she has faced so far both as a pharmacist and patient, and her expectations regarding the U-PGx project.




What makes pharmacogenomics particularly interesting to you?

I love the pure logic behind it. It shifts treating patients with medicines from “trial and error” to a science. Why should we only care about possible interactions between medicines, presuming that each medicine has the same effect on each person and denying genetic variability? We know that there are differences in the effectivity of medicines. This explains the existence of non-responders and leads to the fact that there for example are poor, intermediate, extensive and ultrarapid metabolizers. So why should we not test people for their genetic profile? I am sure it will get more affordable when it becomes more common.

You decided to get tested for the most important pharmacogenes with a commercially available pharmacogenomic test. What was your motivation behind this?

Because I had estrogen positive breast cancer the board of oncologists recommended that I first take Tamoxifen and then after two years switch to aromatase inhibitors. Since variations in the CYP2D6 gene are known to influence the efficacy of Tamoxifen, putting poor and intermediate metabolizers at an increased risk for relapse of breast cancer, first of all, I wanted to know what kind of metabolizer I am. Fortunately, I am a CYP2D6 extensive metabolizer. After reading a lot of studies on the role of CYP2D6 in breast cancer medication, in my mind the question arose why I should change a treatment that was optimal and well tolerated by my body to other drugs that have many more side-effects.

Ich suchte im Internet nach Mediziner*innen, die sich überhaupt mit der Pharmakogenetik beschäftigen und stieß hier auf das *EU-Projekt „Ubiquitous Pharmacogenomics“*. Mein Interview dazu.



Making personalized medicine available to every citizen

2nd U-PGx Personalized Medicine Day

12. Mai 2017, 9.30 – 16.30

Hörsaalzentrum der MedUni Wien

MedUni Campus AKH Wien

www.meduniwien.ac.at

My journey as a pharmacist-gone-patient



Ich hatte hier auch einen Vortrag gehalten, weil ich es als sehr problematisch finde, dass dieses Wissen ignoriert wird und verstehen wollte, warum dieses Wissen nicht von der universitären Ebene in den medizinischen Alltag ankommt!

Der zweite Punkt betrifft nicht die Wirksamkeit, sondern die Verträglichkeit von Tamoxifen und somit auch die Compliance der betroffenen Patientinnen.

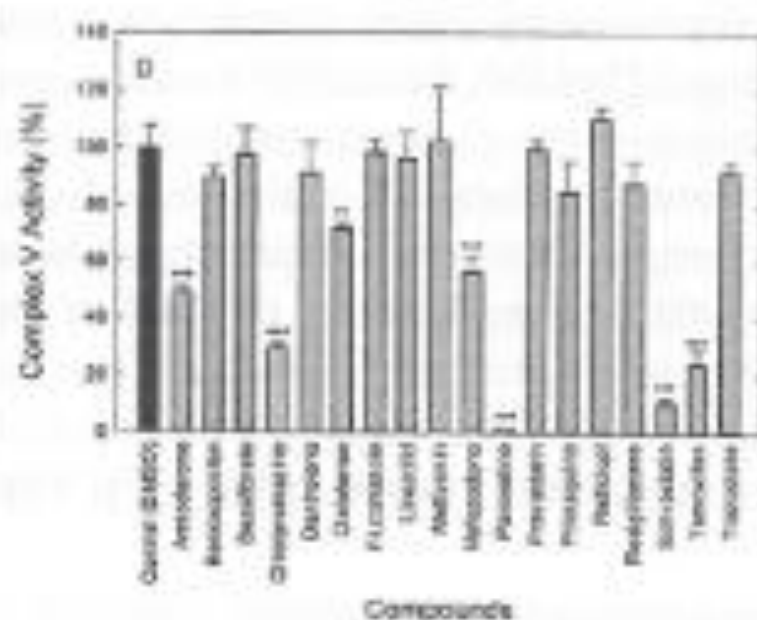
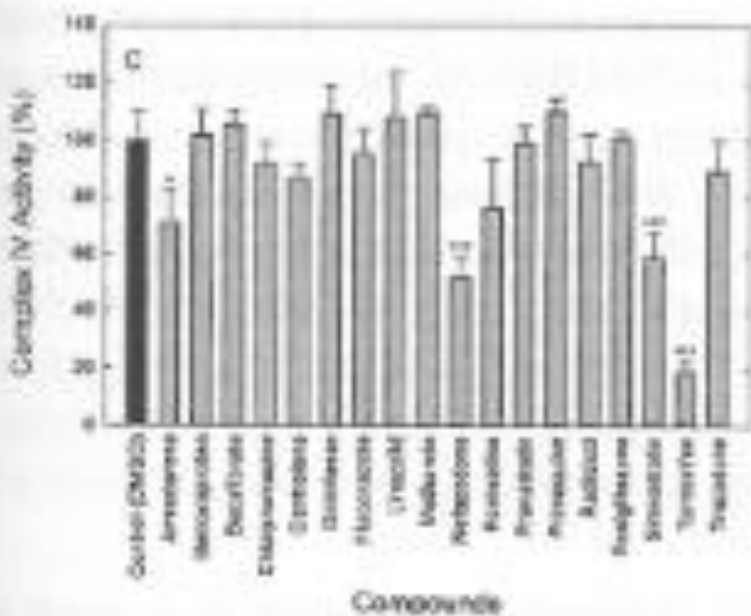
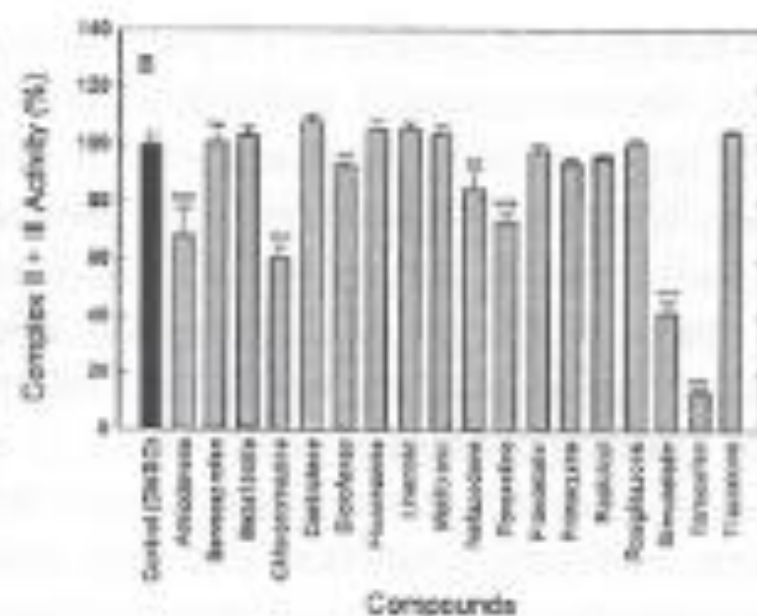
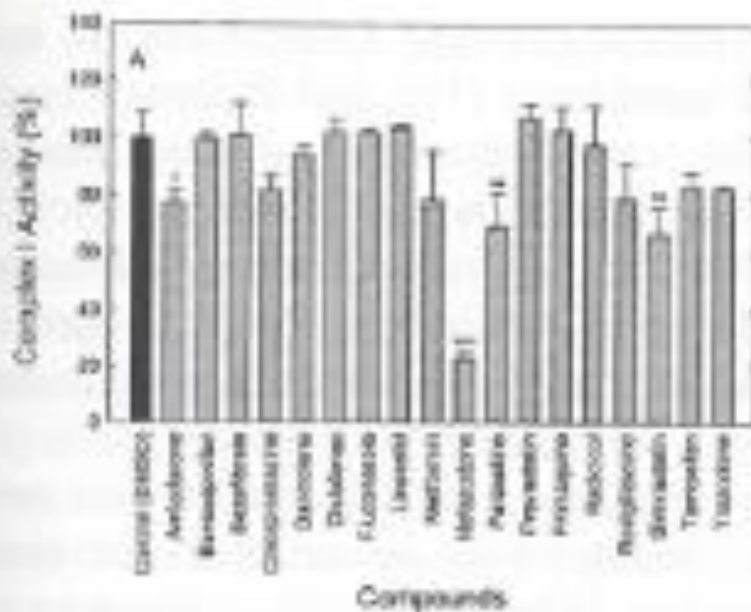
Ein Medikament wird nur dann jahrelang genommen, wenn die Nebenwirkungen möglichst gering sind.

Tamoxifen hat eine ausgeprägte mitochondriale Toxizität! Im nächsten Bild sieht man an den

Diagrammen wie stark Tamoxifen (vorletzte Position) z.B. die Komplexe der mitochondrialen Atmungskette hemmt.

Edited by
JAMES A. DYKENS
YVONNE WILL

Drug-Induced Mitochondrial Dysfunction



Tab. 4. Mechanismen arzneimittelinduzierter mitochondrialer Funktionsstörungen [nach 25, 46]

Mechanismus	Wirkstoff(e) und Wirkstoffgruppe (Beispiele)
Hemmung von Enzymen der Atmungskette	<ul style="list-style-type: none">• Simvastatin (CSE-Hemmer)• Metformin (orales Antidiabetikum)• Amiodaron (Antiarrhythmikum)• Haloperidol (Neuroleptikum)
Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung	<ul style="list-style-type: none">• Ibuprofen, Diclofenac (NSAID)• Tamoxifen (Antiestrogen)
Hemmung der Fettsäure-Beta-Oxidation	<ul style="list-style-type: none">• Tetracycline (Antibiotika)• Tamoxifen (Antiestrogen)
Lipidperoxidation und mitochondriale Glutathion-Depletion	<ul style="list-style-type: none">• Epirubicin, Cisplatin (Zytostatika)• Valproinsäure (Antiepileptikum)• Paracetamol (Analgetikum)
Depletion der mitochondrialen DNS (mtDNS)	<ul style="list-style-type: none">• Stavudin, Didanosin (Nukleosidanaloga)
Störungen der Membran-permeabilität und -integrität	<ul style="list-style-type: none">• Epirubicin, Doxorubicin (Zytostatika)

Zusätzlich:
Entkopplung der
oxidativen
Phosphorylierung!
Hemmung der
Fettsäure-Beta-
Oxidation!

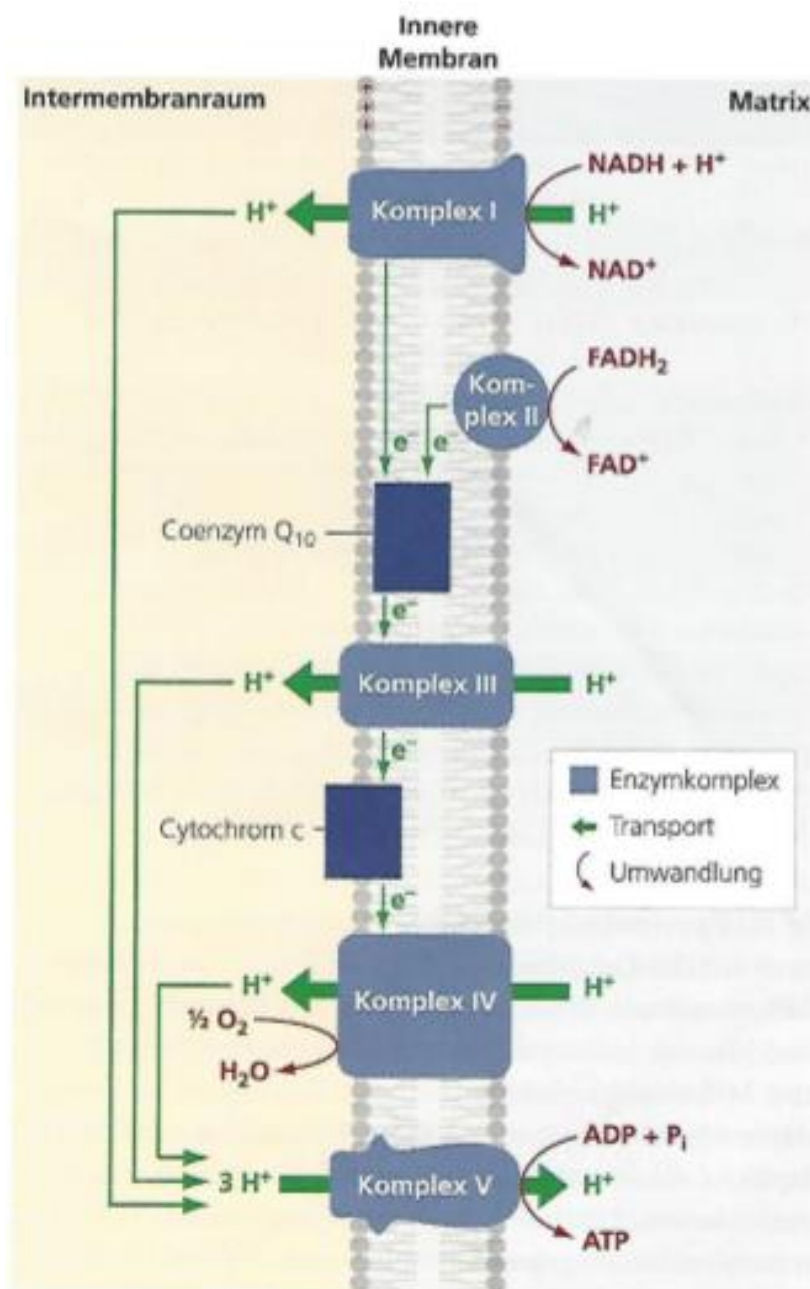


Abb. 2. Vereinfachtes Schema der Elektronentransportkette und der oxidativen Phosphorylierung in der Mitochondrienmembran

Tab. 1. Enzymkomplexe der Atmungskette (Elektronentransportkette und oxidative Phosphorylierung)

Enzym-komplex	Alternative Bezeichnung(en)	Coenzyme und Cofaktoren	Kodierende mtDNS-Gene
Komplex I	NADH-Dehydrogenase-Ubichinon-Oxidase, NADH-Dehydrogenase	Coenzym Q ₁₀ , Riboflavin, Niacin, 3 Eisen-Schwefel-Zentren, NADH, FADH ₂	7
Komplex II	Succinat-Dehydrogenase-Ubichinon-Oxidoreduktase	Coenzym Q ₁₀ , Riboflavin, 3 Eisen-Schwefel-Zentren, FADH ₂	0
Komplex III	Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase, Ubichinol-Cytochrom-c-Reduktase	Coenzym Q ₁₀ , 1 Eisen-Schwefel-Zentrum	1
Komplex IV	Cytochrom-c-Oxidase	Vitamin C, Kupfer	3
Komplex V	ATP-Synthase	Magnesium	2

Tab. 5. Inhibitoren der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe

Komplex-I-Inhibitoren

Amiodaron, Haloperidol, Ifosfamid, Metformin, MPTP, Nefazodon, Rosiglitazon, Rotenon, Simvastatin, Troglitazon

Komplex-II-Inhibitoren

Isoniazid, TTFA

Komplex-III-Inhibitoren

Amiodaron, Antimycin A, Chlorpromazin, Tamoxifen

Komplex-IV-Inhibitoren

Amiodaron, KCN, Nefazodon, Simvastatin, Tamoxifen

Komplex-V-Inhibitoren

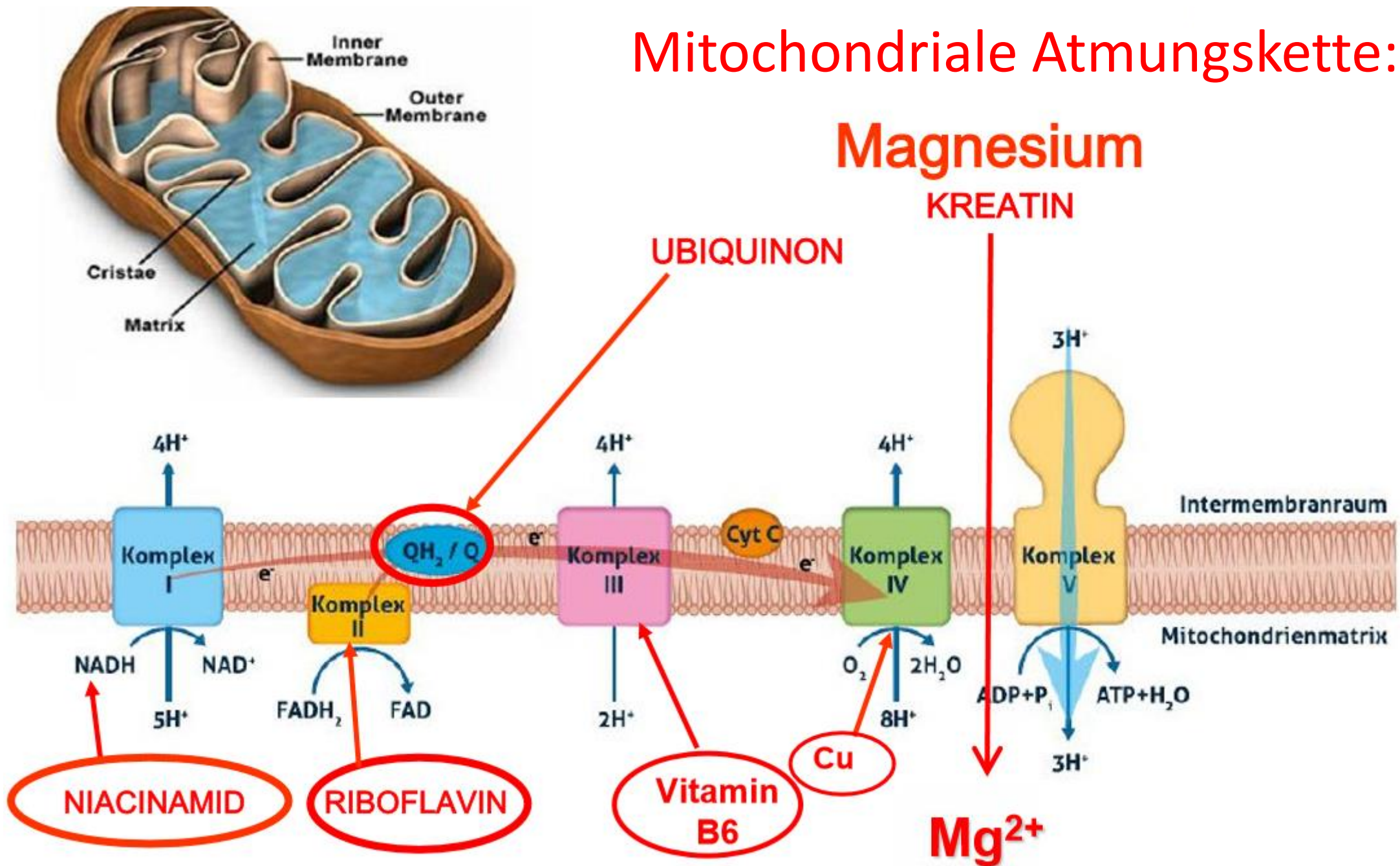
Chlorpromazin, Oligomycin, Paroxetin, Simvastatin, Tamoxifen

Entkoppler

Diclofenac, Fluoxetin, Pentamidin, Propofol, Tamoxifen, Tolcapon

Je höher der Energiebedarf eines Gewebes bzw. Organs ist, desto anfälliger ist es für „Probleme“ bei den Mitochondrien, dazu gehören Zentralnervensystem, Skelettmuskulatur, Herz, Niere und Leber.

Mitochondriale Atmungskette:





COQ2-Gen Chromosom 4q21.23

Allgemeine Informationen

Das COQ2-Gen kodiert für ein wichtiges Enzym der Biosynthese von Ubichinon-10 (Q-10). Q-10 ist an der Bereitstellung der Körperenergie in Form von ATP beteiligt und somit Teil der mitochondrialen Atmungskette.

Einige Wirkstoffe, darunter verschiedene Statine, sind mit Muskelschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkung assoziiert. Diese Nebenwirkungen können durch Variationen im COQ2-Gen noch verstärkt werden.

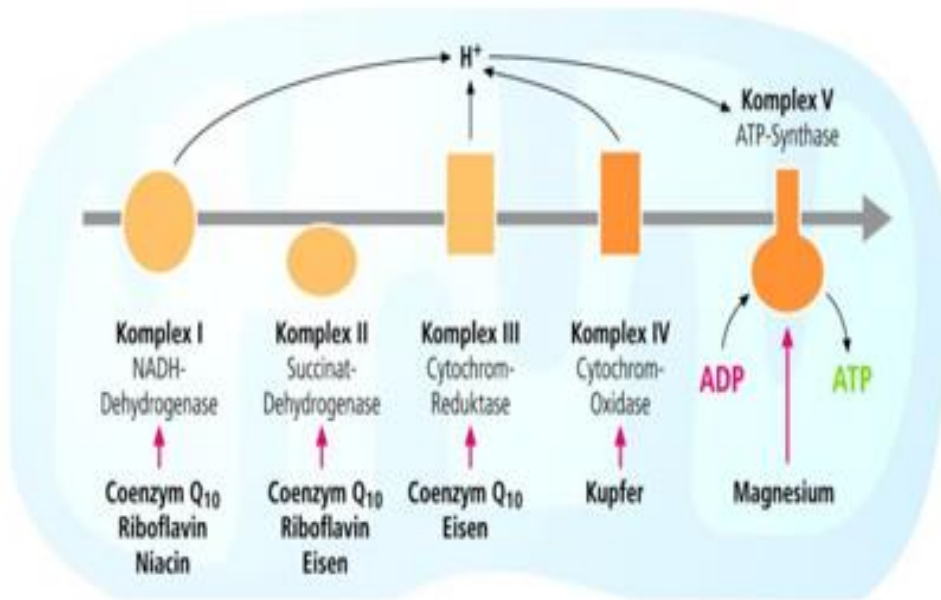
Dann gibt es noch Menschen wie mich, die von vornherein über eine geringere Coenzym Q10-Produktion verfügen, die im Alter zusätzlich noch nachlässt.

Ergebnis der untersuchten Variationen

ANNOTATION	AS-AUSTAUSCH	POS.-INFO	IN HAPLOTYP	GENOTYP		
rs4693075	-	NC_000004.11:g.84192168G>C	-	C/C	C/G	G/G
rs6535454	D298D	NM_015697.7:c.894T>C	-	C/C	C/T	T/T

Wirkstoffunabhängige Auswertung

Eine Einteilung oder Klassifizierung in verschiedene Ergebnistypen kann für das COQ2-Gen nicht vorgenommen werden. Die Ergebnisse der untersuchten Variationen sind stets im Kontext des jeweiligen Wirkstoffs zu betrachten.



Altersbedingte Abnahme der CoEnzymQ10-Produktion in einzelnen Organen im Vergleich einer 20-jährigen Person

Organ	39-43 Jahre	77-81 Jahre
Herz	-32%	-58%
Milz	-13%	-60%
Lunge	k.A.	-48%
Niere	-27%	-45%
Leber	-5%	-17%
Pankreas	-8%	-83%

Coenzym Q10 hat nicht nur eine wichtige, sondern eine *unabdingbare Rolle* bei der mitochondrialen Energiegewinnung!

Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [227, 363, 727, 730].

Diese relative Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter der Patientin, dem Tumorstadium und der Vortherapie wie einer adjuvanten Chemotherapie, bezieht sich allerdings immer auf Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom.

Diese günstigen Effekte der endokrinen Therapie werden nur bei ausreichender Therapieadhärenz realisiert. Aber nur etwa die Hälfte der Frauen mit Brustkrebs führt diese Behandlung über die empfohlenen 5 Jahre durch. Dieser Mangel an Compliance ist mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko verbunden. Es ist wichtig, die Patientinnen von der Notwendigkeit der Therapie zu überzeugen, durch sorgfältige Anamnese das Bewusstsein für Nebenwirkungen und für therapieunabhängig auftretende Beschwerden zu schärfen und diese adäquat zu behandeln. Bei schweren Nebenwirkungen, die die Therapieadhärenz gefährden, kann bei postmenopausalen Patientinnen der Wechsel von einem Aromatasehemmer auf Tamoxifen und umgekehrt oder zwischen den Aromatasehemmern (steroidal vs. non-steroidal) erwogen werden. Gelingt es, durch diese Maßnahmen die Therapietreue zu erhöhen, rettet dies möglicherweise mehr Leben als eine zusätzliche Chemotherapie.

Die Gruppe der Patientinnen mit einem schwach ER-positiven Mammakarzinom (1-9% gefärbte Tumorzellkerne) verhält sich in einigen Analysen ([474] N=251) prognostisch eher wie rezeptornegative Patientinnen und weist (an kleineren Patientinnenzahlen untersucht, N=26) ähnliche molekulare Eigenschaften wie triple-negative Mammakarzinome auf [470, 471]. In einer Untersuchung an 314 Patientinnen wiesen die mit einer geringen ER-Färbung (1-9%) eine ähnliche Häufigkeit von BRCA-1-Mutationen auf wie ER-negative Patientinnen [473].

Wer wundert sich noch über die mangelnde Compliance dieser Patientinnen (Ausschnitt aus den deutschen Leitlinien)?

Ich selbst hatte mit massiven Energieproblemen zu kämpfen wie extrem belastender Müdigkeit, massivem Frieren, Muskelschmerzen, Darmproblemen, Antriebslosigkeit bis zu depressiven Verstimmungen. Diese waren durch Gabe von mitotropen Substanzen gut in den Griff zu bekommen!