

Algemeen	
Therapeutische groep:	Oncolytica / anti-oestrogenen
Merknaam:	Tamoxifen
Bepalingsfrequentie:	Bepaling gebeurt 1x per week door een extern laboratorium
Doorlooptijd rapportage:	Doorlooptijd: ca 1-2 weken
Analysemethode:	LC-MS/MS
Kwaliteitssysteem:	Uitbesteed onderzoek
Opmerking:	

Aanvraag specificaties	
Materiaal:	EDTA-plasma
Minimum hoeveelheid:	1 ml
Afname tijd:	- Tijdstip van afname is niet kritisch - Bepalen 4 maanden na start therapie of tenminste 6 weken na dosiswijziging
Bewaring:	-20°C; verzending bij kamertemperatuur
Aanvraagformulier:	https://ziekenhuisapothek.catharinaziekenhuis.nl/aanvraagformulieren/

Referentiewaarden	Therapeutisch	Toxisch
Endoxifen	> 5.9 ng/mL	zie achtergrondinformatie

Achtergrond informatie
- Tamoxifen heeft een complex metabolisme. De belangrijkste metabolieten van tamoxifen zijn: endoxifen, 4-hydroxytamoxifen en N-desmethyiltamoxifen.¹ De anti-oestrogene werking van endoxifen is 30-100x sterker dan tamoxifen. 4-hydroxytamoxifen en endoxifen zijn even potent, echter komt de 4-hydroxymetaboliet in mindere mate voor.² Endoxifen spiegels hebben een correlatie met de klinische uitkomsten bij borstkanker.¹ De grenswaarde van 5,9 ng/mL (16nmol/L) is echter controversieel. Onderzoek van Madlensky et al toonde aan dat spiegels boven deze waarde 26% minder kans geeft op terugkeer van borstkanker.¹ <u>TDM advies</u> In geval van endoxifen spiegels beneden de streefwaarde wordt geadviseerd de tamoxifen dosering te verhogen van 20 mg naar 30 of 40 mg ². Daarnaast zijn er aanwijzingen dat dosisreductie kan worden toegepast om bijwerkingen te verminderen indien de endoxifen spiegel ruim boven de streefwaarde is. Overweeg in geval van bijwerkingen dosisverlaging bij een endoxifen spiegel 9,7 - 11,9 ng/mL (26-32 nmol/L).³ - Bij een lage spiegel ondanks dosering 40 mg dient niet verder opgehoogd te worden. In premenopauzale fase wordt een te lage spiegel in dat geval geaccepteerd, postmenopauzaal kan naar een aromatase remmer worden gewisseld. - Er is geen plaats voor routinematig bepalen van CYP2D6 genotype, omdat interindividuele variatie en andere metabole routes betrokken zijn. Slecht 24% van de poor metabolizers (PM) voor CYP2D6 heeft een spiegel boven de streefwaarde van 5,9 ng/mL (16nmol/L).⁴

Tamoxifen en endoxifen

- Bij reeds bekende poor (PM) en intermediate metabolizers (IM) voor CYP2D6 is het advies om de standaard dosering van 20 mg te verdubbelen naar 40 mg, ondersteund door endoxifen spiegelbepaling, of (bij postmenopauzale vrouwen) te switchen naar een aromataseremmer.^{4,5}
- CYP2D6 remmers, zoals paroxetine, bupropion, fluoxetine, kinidine en cinalcacet, zoveel mogelijk vermijden. Switch CYP2D6 remmer of tamoxifen naar aromataseremmer indien mogelijk. Indien switchen niet mogelijk is dan is het advies om een spiegel te bepalen.⁶
- Naast de hierboven beschreven factoren zijn er ook andere parameters die de endoxifen spiegel kunnen beïnvloeden. Een lagere leeftijd en toenemende BMI zijn geassocieerd met een lagere endoxifen spiegel. Overweeg in deze groepen om een spiegel te bepalen.^{1,7}

Bronnen

- Madlensky L, Natarajan L, Tchu S, et al. Tamoxifen metabolite concentrations, CYP2D6 genotype, and breast cancer outcomes. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):718–725.
- Braal CL, Jager A, Oomen-de Hoop E et al. Therapeutic drug monitoring of endoxifen for tamoxifen precision dosing: feasible in patients with hormone-sensitive breast cancer. Clin Pharmacokinet 2022;61:527-537
- Buijs SM, Oomen-de Hoop E, Braal CL et al. The impact of endoxifen-guided tamoxifen dose reductions on endocrine side-effects in patients with primary breast cancer. ESMO open 2023;8(1):1-8
- KNMP, Dutch Pharmacogenetics Working Group: 'tamoxifen CYP2D6 PM-IM-UM'; geraadpleegd op 20-11-2023
- de Vries-Schultink AHM, Zwart W, Linn SC, et al. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen. Clin Pharmacokinet 2015;54:797-810
- Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>
- Wu AH, Pike MC, Williams LD, et al. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(21), 3024–30.

Versiebeheer

Versie 01	Mei 2024	• 1^e versie monografie opgesteld in ISO 15189 format.
Versie 02	Jan 2025	Bij achtergrond informatie toegevoegd: • Bij een lage spiegel ondanks dosering 40 mg dient niet verder opgehoogd te worden. In premenopauzale fase wordt een te lage spiegel in dat geval geaccepteerd, postmenopauzaal kan naar een aromatase remmer worden geswitcht.