

## Obesitas met BMI $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup>: tamoxifen

aHR, adjusted hazard ratio; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; RCT, randomised controlled trial; SmPC, Summary of Product Characteristics.

### Conclusie

Er is geen bewijs voor een effect van obesitas op de effectiviteit van tamoxifen. Er zijn geen studies naar de kinetiek van tamoxifen in obese patiënten. De conclusie is gebaseerd op patiënten met obesitas met BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> of met overgewicht of obesitas (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Hierbij is onduidelijk hoeveel patiënten BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> hadden. In drie van de vijf opgenomen studies werd wel een effect van de BMI op de effectiviteit van een aromataseremmer gevonden (Pfeiler 2013, Pfeiler 2011, Sestak 2010). In ieder geval in deze drie studies was de power dus voldoende om een effect van BMI op de effectiviteit van de behandeling te detecteren.

Vier retrospectieve analyses van gerandomiseerde, gecontroleerde trials vonden geen effect van obesitas op de effectiviteit van tamoxifen (Pfeiler et al. 2013, Ewertz et al. 2012, Sestak et al. 2010 en Dignam et al. 2003). Een retrospectieve analyse van een gerandomiseerde, gecontroleerde trial vond geen effect van overgewicht/obesitas op de effectiviteit van tamoxifen (Pfeiler et al. 2011). Daarnaast werd tamoxifen goed verdragen (Pfeiler et al. 2013; Pfeiler et al. 2011).

### Aanvullende opmerkingen

Er zijn aanwijzingen dat obesitas is geassocieerd met een verhoogd risico op ontwikkeling van borstkanker en een slechte prognose van borstkanker. Deze slechte prognose lijkt bij veel verschillende behandelingen op te treden. Daarom zijn studies waarin tamoxifen wordt vergeleken met een andere behandeling (zoals anastrozol en letrozol) het meest informatief voor de vraag of er een associatie van BMI is met de effectiviteit van tamoxifen. Met deze studies is bij een associatie het best af te leiden of het gaat om een associatie met de effectiviteit van tamoxifen of om een associatie met de prognose en behandelbaarheid van het mammacarcinoom.

Daarnaast zijn veel factoren van invloed op de uitkomsten van behandeling met een oncolyticum als tamoxifen. Omdat randomisering corrigeert voor een deel van deze factoren, geven (retrospectieve analyses van) gerandomiseerde studies de meest betrouwbare uitkomsten.

|                      | Wijziging PK/PD? | Actie | Datum      |
|----------------------|------------------|-------|------------|
| Beslissing werkgroep | Onbekend         | Nee   | 19-05-2025 |

## Literatuur

### Onderbouwend

| Bron                                                                                              | BMI/kg                                                                                   | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pfeiler G et al.<br>Efficacy of tamoxifen $\pm$ aminoglutethimide in normal weight and overweight | Onderstaande waarden zijn weergegeven als mediaan (min-max)<br><br><b>Overgewicht en</b> | In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial werden postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker behandeld met ofwel tamoxifen (n = 741) ofwel tamoxifen plus de aromataseremmer aminoglutethimide (n = 768). Behandeling met tamoxifen was gedurende 5 jaar (dosering 40 mg/dag in de eerste 2 jaar en 20 mg/dag in de laatste 3 jaar). Aminoglutethimide werd in de | <ul style="list-style-type: none"> <li>De BMI-ranges geven aan dat in beide armen van de RCT 1 of meer patiënten een BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup> hadden. Hoeveel patiënten is echter niet bekend.</li> <li>Omdat 21% van de patiënten in de RCT</li> </ul> |

| <p>postmeno-<br/>pausal<br/>patients with<br/>hormone<br/>receptor-<br/>positive<br/>breast cancer:<br/>an analysis of<br/>1509 patients<br/>of the<br/>ABCSG-06<br/>trial.<br/>Br J Cancer<br/>2013;108:<br/>1408-14.</p> <p><b>Retrospec-<br/>tieve analyse<br/>van een RCT</b></p> <p><b>Bewijs<br/>3</b></p> | <p><b>obees (BMI<br/>≥ 25 kg/m²):<br/>tamoxifen:</b><br/>n = 478<br/>BMI = 28,6<br/>(25,0-46,5)<br/>kg/m²<br/><b>tamoxifen<br/>+ aminoglu-<br/>tethimide:</b><br/>n = 476<br/>BMI = 28,2<br/>(25,0-46,9)<br/>kg/m²</p> <p><b>Normaal<br/>gewicht<br/>(BMI 18,5-<br/>25 kg/m²):<br/>tamoxifen:</b><br/>n = 263<br/>BMI = 23,4<br/>(19,0-25,0)<br/>kg/m²<br/><b>tamoxifen<br/>+ aminoglu-<br/>tethimide:</b><br/>n = 292<br/>BMI = 23,2<br/>(19,0-25,0)<br/>kg/m²</p> | <p>eerste 2 jaar gegeven. Het primaire eindpunt was algehele overleving. De mediane follow-up was 60 maanden. Van de in totaal 1509 patiënten, had 21% (n = 315) obesitas, 42% (n = 639) overgewicht en de resterende 37% (n = 555) een normaal gewicht. Overleving zonder terugkeer van kanker op afstand was alleen gebaseerd op terugkeer van kanker op afstand, niet op overlijden. Oftewel het ging om de afwezigheid van terugkeer van kanker op afstand in vrouwen die nog in leven zijn.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <table><tr><th colspan="3">Resultaten voor obesitas vergeleken met normaal gewicht*:</th></tr><tr><th></th><th>tamoxifen</th><th>tamoxifen + aminoglutethimide</th></tr><tr><td>algehele overleving</td><td>aHR = 1,41<br/>(95% BI: 0,71-2,77)</td><td>aHR = 2,28**<br/>(95% BI: 1,16-4,51)</td></tr><tr><td>ziekevrije overleving</td><td>aHR = 1,15<br/>(95% BI: 0,70-1,87)</td><td>aHR = 1,78**<br/>(95% BI: 1,12-2,83)</td></tr><tr><td>overleving zonder terugkeer van kanker op afstand</td><td>aHR = 1,31<br/>(95% BI: 0,66-2,60)</td><td>aHR = 2,43**<br/>(95% BI: 1,25-4,70)</td></tr></table> <p>*: Een aHR &gt; 1 betekent een slechtere overleving. Het gaat bij deze uitkomstmaten dus eigenlijk over de afwezigheid van overleving.<br/>**: Significant verschil.</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b><br/>BMI beïnvloedt de effectiviteit van aromataseremmergebaseerde behandeling, maar niet die van tamoxifenmonotherapie. Tamoxifen wordt goed verdragen bij zowel patiënten met een normaal gewicht als bij patiënten met overgewicht of obesitas.</p> | Resultaten voor obesitas vergeleken met normaal gewicht*:                                                                                                                                                              |  |  |  | tamoxifen | tamoxifen + aminoglutethimide | algehele overleving | aHR = 1,41<br>(95% BI: 0,71-2,77) | aHR = 2,28**<br>(95% BI: 1,16-4,51) | ziekevrije overleving | aHR = 1,15<br>(95% BI: 0,70-1,87) | aHR = 1,78**<br>(95% BI: 1,12-2,83) | overleving zonder terugkeer van kanker op afstand | aHR = 1,31<br>(95% BI: 0,66-2,60) | aHR = 2,43**<br>(95% BI: 1,25-4,70) | <p>obees was, moet dit om minder dan 21% gaan.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>De tamoxifendosering in de eerste 2 van de 5 behandeljaren was 40 mg per dag. Dit is twee maal zo hoog als geregistreerd voor de adjuvante behandeling van mammacarcinoom. Deze dosering is wel geregistreerd voor de behandeling van mammacarcinoom.</li></ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-----------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultaten voor obesitas vergeleken met normaal gewicht*:                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |           |                               |                     |                                   |                                     |                       |                                   |                                     |                                                   |                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | tamoxifen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | tamoxifen + aminoglutethimide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |           |                               |                     |                                   |                                     |                       |                                   |                                     |                                                   |                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| algehele overleving                                                                                                                                                                                                                                                                                              | aHR = 1,41<br>(95% BI: 0,71-2,77)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | aHR = 2,28**<br>(95% BI: 1,16-4,51)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |           |                               |                     |                                   |                                     |                       |                                   |                                     |                                                   |                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ziekevrije overleving                                                                                                                                                                                                                                                                                            | aHR = 1,15<br>(95% BI: 0,70-1,87)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | aHR = 1,78**<br>(95% BI: 1,12-2,83)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |           |                               |                     |                                   |                                     |                       |                                   |                                     |                                                   |                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| overleving zonder terugkeer van kanker op afstand                                                                                                                                                                                                                                                                | aHR = 1,31<br>(95% BI: 0,66-2,60)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | aHR = 2,43**<br>(95% BI: 1,25-4,70)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |  |  |  |           |                               |                     |                                   |                                     |                       |                                   |                                     |                                                   |                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Ewertz M et al.<br/>Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or</p>                                                                                                                                                                                            | <p><b>Obees (BMI<br/>≥ 30 kg/m²):<br/>tamoxifen:</b><br/>n = 553<br/><b>letrozol:</b><br/>n = 544</p> <p><b>Overge-<br/>wicht<br/>(BMI 25-30</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial werden postmenopauzale vrouwen met endocrienetherapiegevoelige borstkanker gedurende 5 jaar behandeld met ofwel tamoxifen 20 mg/dag (n = 2378) ofwel letrozol 2,5 mg/dag (n = 2382). De mediane follow-up was 8,7 jaar (min/max 0-12,4 jaar). Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving. Bij randomisatie was de mediane BMI van de totale groep 26.1 kg/m² (gemiddeld 26.8</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Een van de grafieken suggereert, dat er in beide armen minimaal één patiënt was met BMI 41 kg/m², maar dat hogere BMI's niet aanwezig waren. Hoeveel patiënten BMI ≥ 40 kg/m² hadden, is bovendien niet bekend.</p> |  |  |  |           |                               |                     |                                   |                                     |                       |                                   |                                     |                                                   |                                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------|--|
| <p>tamoxifen in the breast international group 1-98 trial.</p> <p>J Clin Oncol. 2012;30: 3967-75.</p> <p><b>Retrospectieve analyse van een RCT</b></p> <p><b>Bewijs</b><br/>3</p> | <p><b>kg/m²): tamoxifen:</b><br/>n = 854</p> <p><b>letrozol:</b><br/>n = 880</p> <p><b>Normaal gewicht (BMI &lt; 25 kg/m²): tamoxifen:</b><br/>n = 971</p> <p><b>letrozol:</b><br/>n = 958</p> | <p>kg/m²; standaarddeviatie 5,1 kg/m²). In de grafiek voor algehele overleving gedurende 8 jaar was voor zowel tamoxifen als letrozol een datapunt opgenomen voor BMI 41 kg/m². Obese patiënten hadden grotere tumoren (p &lt; 0,001) en meer positieve lymfeklieren (p &lt; 0,001), en tumoren waren vaker progesteron-receptorpositief (p &lt; 0,001). Bovendien waren obese patiënten ouder (leeftijd ≥ 62 jaar, p &lt; 0,001) en hadden meer comorbiditeiten, zoals diabetes, hypertensie en/of een hartaandoening in de voorgeschiedenis. Eerdere behandelingen varieerden met de BMI: obese patiënten hadden vaker een mastectomie en eerdere chemotherapie gehad.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <table><tr><td colspan="2">Resultaten* voor obesitas vergeleken met normaal gewicht voor tamoxifengebruikers (alles niet significant):</td></tr><tr><td>ziektevrije overleving</td><td>aHR = 1,10 (95% BI: 0,89-1,35)</td></tr><tr><td>algehele overleving</td><td>aHR = 1,18 (95% BI: 0,91-1,52)</td></tr><tr><td>borstkankervrij interval</td><td>aHR = 0,99 (95% BI: 0,75-1,29)</td></tr><tr><td>interval zonder terugkeer van kanker op afstand</td><td>aHR = 1,11 (95% BI: 0,82-1,50)</td></tr></table> <p>*: Een aHR &gt; 1 betekent een slechtere uitkomst. Het gaat bij deze uitkomstmaten dus eigenlijk over de afwezigheid van overleving en het korter zijn van het interval zonder kanker.</p> <p>Noot: Er was geen significante behandeling-BMI-interactie (p = 0,60-0,92). Dit betekent dat het effect van BMI op de uitkomstmaten niet significant verschilde tussen tamoxifen en letrozol.</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <p>De HR's voor algehele overleving in vrouwen met obesitas vergeleken met vrouwen met normale BMI waren HR = 1,18 (95% BI: 0,91-1,52) in de tamoxifengroep en HR = 1,22 (95% BI: 0,93-1,60) in de letrozolgroep.</p> | Resultaten* voor obesitas vergeleken met normaal gewicht voor tamoxifengebruikers (alles niet significant):                                                                                                      |  | ziektevrije overleving | aHR = 1,10 (95% BI: 0,89-1,35) | algehele overleving | aHR = 1,18 (95% BI: 0,91-1,52) | borstkankervrij interval | aHR = 0,99 (95% BI: 0,75-1,29) | interval zonder terugkeer van kanker op afstand | aHR = 1,11 (95% BI: 0,82-1,50) |  |
| Resultaten* voor obesitas vergeleken met normaal gewicht voor tamoxifengebruikers (alles niet significant):                                                                       |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |
| ziektevrije overleving                                                                                                                                                            | aHR = 1,10 (95% BI: 0,89-1,35)                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |
| algehele overleving                                                                                                                                                               | aHR = 1,18 (95% BI: 0,91-1,52)                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |
| borstkankervrij interval                                                                                                                                                          | aHR = 0,99 (95% BI: 0,75-1,29)                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |
| interval zonder terugkeer van kanker op afstand                                                                                                                                   | aHR = 1,11 (95% BI: 0,82-1,50)                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                  |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |
| <p>Pfeiler G et al.</p> <p>Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in</p>                                                                                  | <p>Onderstaande waarden zijn weergegeven als mediaan (min-max)</p> <p><b>Overge-</b></p>                                                                                                       | <p>In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial werden premenopauzale vrouwen met oestrogeen- en/of progesteronreceptorpositieve borstkanker behandeld met gosereline voor ovariumsuppressie in combinatie met ofwel tamoxifen 20 mg/dag (n = 836) ofwel anastrozol 1 mg/dag (n = 848) met of zonder zoledroninezuur. Het primaire eindpunt was ziekte-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• De BMI-ranges geven aan dat in beide armen van de RCT 1 of meer patiënten een BMI ≥ 40 kg/m² hadden. Hoeveel patiënten is echter niet bekend. Omdat 11% van de</li></ul> |  |                        |                                |                     |                                |                          |                                |                                                 |                                |  |

| <p>premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. J Clin Oncol 2011;29:2653-9.</p> <p><b>Retrospectieve analyse van een RCT</b></p> <p><b>Bewijs 3</b></p>                                  | <p><b>wicht en obees (BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>): tamoxifen:</b><br/>n = 294<br/>BMI = 27,7 (25,0-52,1) kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>anastrozol:</b><br/>n = 279<br/>BMI = 27,5 (25,0-53,3) kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>): tamoxifen:</b><br/>n = 542<br/>BMI = 21,9 (18,5-25,0) kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>anastrozol:</b><br/>n = 569<br/>BMI = 21,9 (18,6-25,0) kg/m<sup>2</sup></p> | <p>vrije overleving. De mediane follow-up was 62,6 maanden.</p> <p>Van de in totaal 1684 patiënten, had 11% (n = 182) obesitas, 23% (n = 391) overgewicht en de resterende 66% (n = 1111) een normaal gewicht.</p> <p>HR's werden alleen gecorrigeerd voor het effect van zoledroninezuur.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <table><tr><th colspan="2">Resultaten* voor overgewicht/obesitas vergeleken met normaal gewicht voor tamoxifengebruikers (alles niet significant):</th></tr><tr><td>ziektevrije overleving</td><td>aHR = 0,94 (95% BI: 0,60-1,64)</td></tr><tr><td>algehele overleving</td><td>aHR = 0,83 (95% BI: 0,35-1,93)</td></tr></table> <p>*: Een aHR &lt; 1 betekent een betere uitkomst. Het gaat bij deze uitkomstmaten dus eigenlijk over de afwezigheid van overleving.</p> <p>Noot: Voor anastrozol waren er wel slechtere uitkomsten in de groep met overgewicht/obesitas vergeleken met de groep met normaal gewicht (ziektevrije overleving: aHR = 1,60 (95% BI: 1,06-2,41), algehele overleving: aHR = 2,14 (95% BI: 1,17-3,92)).</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <p>BMI toonde geen effect op de prognose in patiënten, die werden behandeld met tamoxifen.</p> <p>Tamoxifen werd bij zowel patiënten met een normaal BMI als verhoogd BMI goed verdragen.</p> | Resultaten* voor overgewicht/obesitas vergeleken met normaal gewicht voor tamoxifengebruikers (alles niet significant): |  | ziektevrije overleving     | aHR = 0,94 (95% BI: 0,60-1,64) | algehele overleving                                                                                                    | aHR = 0,83 (95% BI: 0,35-1,93) | <p>patiënten in de RCT obees was, moet dit om minder dan 11% gaan.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Er is niet apart gekeken naar de groep met obesitas. De groep met overgewicht of obesitas bestaat bovendien voor het grootste deel (68%) uit patiënten met overgewicht.</li></ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultaten* voor overgewicht/obesitas vergeleken met normaal gewicht voor tamoxifengebruikers (alles niet significant):                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |  |                            |                                |                                                                                                                        |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ziektevrije overleving                                                                                                                                                                                                                 | aHR = 0,94 (95% BI: 0,60-1,64)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |  |                            |                                |                                                                                                                        |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| algehele overleving                                                                                                                                                                                                                    | aHR = 0,83 (95% BI: 0,35-1,93)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |  |                            |                                |                                                                                                                        |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Sestak I et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. J Clin Oncol 2010;28:3411-5.</p> <p><b>Retrospectieve analyse van een RCT</b></p> | <p><b>BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup>:</b><br/>n = 966</p> <p><b>BMI 23-25 kg/m<sup>2</sup>:</b><br/>n = 810</p> <p><b>BMI 25-28 kg/m<sup>2</sup>:</b><br/>n = 1171</p> <p><b>BMI 28-30 kg/m<sup>2</sup>:</b><br/>n = 643</p> <p><b>BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>:</b><br/>n = 922</p>                                                                                                                                                                  | <p>In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial werden postmenopauzale vrouwen met oestrogeen- en/of progesteronreceptorpositieve borstkanker behandeld met ofwel tamoxifen 20 mg/dag (n = 2470) ofwel anastrozol 1 mg/dag (n = 2469). De mediane follow-up was 100 maanden.</p> <p>Bij start van de studie was de gemiddelde BMI van de tamoxifengroep 27,7 kg/m<sup>2</sup> (standaarddeviatie 5,5 kg/m<sup>2</sup>) en van de anastrozolgroep 27,4 kg/m<sup>2</sup> (standaarddeviatie 5,3 kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>Patiënten werden verdeeld in 6 BMI-groepen van ongeveer gelijke grootte.</p> <p><b>Resultaten</b></p> <table><tr><th colspan="2">Terugkeer van kanker* vergeleken met BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup> voor tamoxifengebruikers (alles niet significant**):</th></tr><tr><td>BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></td><td>aHR = 1,18 (95% BI: 0,90-1,84)</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Terugkeer van kanker* vergeleken met BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> voor tamoxifengebruikers (alles niet significant**):    |  | BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> | aHR = 1,18 (95% BI: 0,90-1,84) | <p>Het is niet bekend of er ook vrouwen met een BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup> aan de studie deelnamen.</p> |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Terugkeer van kanker* vergeleken met BMI < 23 kg/m <sup>2</sup> voor tamoxifengebruikers (alles niet significant**):                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |  |                            |                                |                                                                                                                        |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                             | aHR = 1,18 (95% BI: 0,90-1,84)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |  |                            |                                |                                                                                                                        |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>Bewijs</b><br>3                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <table><tr><td>BMI 23-25 kg/m<sup>2</sup></td><td>aHR = 1,18 (95% BI: 0,86-1,91)</td></tr></table> <p>*: Een aHR &gt; 1 betekent een slechtere uitkomst. Het gaat bij deze uitkomstmaat dus eigenlijk over de afwezigheid van terugkeer van kanker.</p> <p>***: De effectiviteit van tamoxifen was in vergelijking met BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup> gelijk voor alle BMI-groepen (p<sub>heterogeneity</sub> = 0,54).</p> <p>Noot: Voor anastrozol was er wel een slechtere uitkomst voor BMI &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> in vergelijking met BMI &lt; 23 kg/m<sup>2</sup> (aHR = 1,53 (95% BI: 1,01-2,32)) en voor BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> in vergelijking met BMI &lt; 28 kg/m<sup>2</sup> (p<sub>heterogeneity</sub> = 0,01).</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <p>Onze resultaten suggereren dat de relatieve effectiviteit van anastrozol in vergelijking met tamoxifen groter is in dunne postmenopauzale vrouwen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | BMI 23-25 kg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                           | aHR = 1,18 (95% BI: 0,86-1,91) |  |
| BMI 23-25 kg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                           | aHR = 1,18 (95% BI: 0,86-1,91)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                       |                                |  |
| Dignam JJ et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1467-76.<br><br><b>Retrospectieve analyse van een RCT, aangevuld met tamoxifenbehandelde patiënten</b><br><br><b>Bewijs</b><br>3 | <b>Obees (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>): tamoxifen:</b><br>n = 469<br><b>placebo:</b><br>n = 218<br><br><b>Overgewicht (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>): tamoxifen:</b><br>n = 659<br><b>placebo:</b><br>n = 363<br><br><b>Normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>): tamoxifen:</b><br>n = 1013<br><b>placebo:</b><br>n = 580<br><br><b>Ondergewicht (BMI &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup>): tamoxifen:</b><br>n = 57<br><b>placebo:</b><br>n = 26 | In een gerandomiseerde, gecontroleerde trial kregen vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve, lymfeklier-negatieve borstkanker gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen 20 mg/dag (n = 1168) ofwel placebo (n = 1187). Daarnaast werden 1030 vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve, lymfeklier-negatieve borstkanker, die gedurende 5 jaar tamoxifen 20 mg/dag kregen in een tamoxifenregistratiestudie, toegevoegd, zodat het totaal aantal met tamoxifen behandelde vrouwen 2198 was. Van de 3385 vrouwen was 69,4% postmenopauzaal en 30,6% pre- of perimenopauzaal. De mediane follow-up was 166 maanden. De primaire eindpunten waren ziektevrije en algehele overleving.<br><br>De BMI van de totale groep varieerde van 13,8-55,2 kg/m <sup>2</sup> (gemiddeld 26,2 kg/m <sup>2</sup> , mediaan 25,1 kg/m <sup>2</sup> ). 20% was obees.<br><br>Patiënten met obesitas of overgewicht waren ouder (p < 0,001) en dus vaker postmenopauzaal (p < 0,001), hadden grotere tumoren (p = 0,002), waren vaker Afrikaans-Amerikaans (p < 0,001), en hadden minder vaak lage hoeveelheden oestrogeenreceptor en progesteronreceptor op de tumoren (p < 0,001 voor beide).<br><br><b>Resultaten</b><br><br>- De statistisch significante vermindering van de terugkeer van borstkanker door behandeling met tamoxifen verschilde niet tussen de BMI-groepen (interactietest, p = 0,34). Voor elke BMI-groep was de HR voor terugkeer van borstkanker ongeveer 40% lager in | Een grafiek toont dat ongeveer 2,2% van de vrouwen een BMI ≥ 40 kg/m <sup>2</sup> had. Dit komt overeen met ongeveer 75 vrouwen en ongeveer 11% van de obese vrouwen. |                                |  |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  | <p>de tamoxifengroep dan in de placebogroep.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Er waren relatief weinig gevallen van contralaterale borstkanker, leidend tot brede betrouwbaarheidsintervallen voor de HR's voor tamoxifen versus placebo. Een test voor de interactie tussen tamoxifengebruik en BMI suggereerde echter geen statistisch significant verschil in HR's tussen de groepen (<math>p = 0,35</math>).</li> <li>- Overlijden na terugkeer van borstkanker of contralaterale borstkanker (borstkanker-gerelateerd overlijden) kwam in elke BMI-groep minder vaak voor in de vrouwen die tamoxifen kregen dan in de vrouwen die placebo kregen.</li> <li>- In de hele groep hadden vrouwen die tamoxifen kregen een 23% lagere kans op overlijden door alle oorzaken dan vrouwen die placebo kregen en dit effect verschilde niet tussen de BMI-groepen (interactietest, <math>p = 0,43</math>), hoewel de HR voor overlijden door alle oorzaken voor tamoxifen versus placebo suggereert dat de afname van overlijden minimaal is in obese vrouwen.</li> <li>- De resultaten waren vergelijkbaar voor alleen de vrouwen in de gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (dus na uitsluiting van de 1030 vrouwen uit de registratiestudie).</li> </ul> <p>Noot: Voor de totale groep (dus inclusief de placebogroep) was obesitas niet geassocieerd met een verhoogd risico op terugkeer van borstkanker, maar wel met een verhoogd risico op overlijden door andere oorzaken dan borstkanker, op tweede, primaire tumoren van de contralaterale borst en op tweede, primaire tumoren anders dan endometriale tumoren.</p> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifen vermindert terugkeer van borstkanker en overlijden, onafhankelijk van BMI.</li> <li>- Op dit moment ondersteunen onze bevindingen het gebruik en nut van tamoxifen in borstkankerpatiënten met alle lichaamstypes, behoudens geschikte voorzorgsmaatregelen voor de gezondheidsrisico's die vaak gepaard gaan met obesitas.</li> </ul> |  |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Overig

| Bron                            | BMI/kg | Resultaten                     | Opmerkingen |
|---------------------------------|--------|--------------------------------|-------------|
| SmPC Tamoxifen<br>Teva 3-4-2024 |        | Geen informatie over obesitas. |             |

## PICO

|                        |                                                            |
|------------------------|------------------------------------------------------------|
| P(atient)              | Patiënten met obesitas met BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> |
| I(ntervention)         | Tamoxifen                                                  |
| C(omparison / Control) | Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m <sup>2</sup> ) |
| O(utcome)              | Farmacokinetische en farmacodynamische parameters          |

### In- en exclusiecriteria

#### Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Voldoet aan PICO, maar includeert patiënten met obesitas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) of overgewicht of obesitas (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) i.p.v. uitsluitend patiënten met BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>

#### Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies
- Geen vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>) of met normaal of ondergewicht (BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>)
- (Retrospectieve analyses van) studies die niet gerandomiseerd en gecontroleerd zijn
- Conference abstracts

## Zoektermen

### Pubmed

Datum: 6-3-2025

| Search # | Zoektermen                                                                                                                     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| #1       | (tamoxifen) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight") |

### Embase

Aangezien er voldoende relevante resultaten werden gevonden in Pubmed, is er niet gezocht in Embase.