

Bariatrische chirurgie: tamoxifen

Bariatrische chirurgie, BC; BMI, body mass index; GB, gastric banding; GS, gastric sleeve; IM, intermediate metaboliser; OAGB, one-anastomosis gastric bypass; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; PM, poor metaboliser; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; TDM, therapeutic drug monitoring

Conclusie

Uit de literatuur blijkt dat bariatrische chirurgie invloed kan hebben op de absorptie van tamoxifen. Het cohortonderzoek van Lau et al. en de case-series van Kingma et al. en Wills et al. laten zien dat een standaarddosering van 20 mg/dag bij bariatrische patiënten vaak leidt tot subtherapeutische concentraties van de actieve metaboliet endoxifen. In meerdere gevallen was dosisverhoging naar 40 mg/dag noodzakelijk voor het bereiken van een therapeutische blootstelling van endoxifen. Het starten met een hogere dosering van 40 mg/dag vergroot de kans op een effectieve blootstelling aan endoxifen en daarmee de effectiviteit van tamoxifen bij bariatrische patiënten. Langzaam optitreren vanaf 20 mg/dag wordt afgeraden vanwege de lange tijd (ongeveer drie maanden) die nodig is om steady-state plasmaconcentraties endoxifen te bereiken. Naast een hogere startdosis wordt na 3 maanden TDM aangeraden en in het eerste jaar na de bariatrische ingreep ook na 6 en 12 maanden.

Bij twee patiënten die ook na dosisverhoging subtherapeutische endoxifenconcentraties hielden, werd een afwijkend CYP2D6-allel vastgesteld (Kingma et al.). Ook bij patiënten zonder een bariatrische ingreep is aangetoond, dat allelen die leiden tot een verminderde CYP2D6-activiteit de kans op subtherapeutische endoxifenconcentraties verhogen [1]. Studies naar de invloed van deze allelen op tamoxifeneffectiviteit gaven echter tegenstrijdige resultaten [1]. Sommige grote studies toonden een negatief effect van deze allelen, terwijl andere grote studies geen effect lieten zien [1]. De richtlijnen van de European Society for Medical Oncology (ESMO) [2] en de American Society of Clinical Oncology (ASCO) [3] geven aan dat genotypering van CYP2D6 voor start van tamoxifen niet moet worden gedaan, omdat er niet genoeg ondersteunend bewijs is. Door het tegenstrijdige bewijs geeft de KNMP niet aan dat genotypering van CYP2D6 voor start van tamoxifen moet worden gedaan, maar dat kan worden overwogen om dit voor of direct na start van tamoxifen te doen. De KNMP adviseert wel om de therapie aan te passen als bekend is, dat de patiënt een genotype heeft dat tot verminderde CYP2D6-activiteit leidt. In overeenstemming hiermee is in het advies voor bariatrische chirurgie opgenomen, dat verdubbeling van de dosering tot 40 mg per dag onvoldoende is als de patiënt CYP2D6 IM of PM is en dat in deze gevallen een alternatief wordt geadviseerd.

- [1] Risicoanalyse CYP2D6: tamoxifen van de KNMP (https://kennisbank.knmp.local/files/medisch_farmaceutische_beslisregels/pdf/M0002432.pdf).
- [2] Cardoso F et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1194-220.
- [3] Harris LN et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016;34:1134-50.

Aanvullende opmerkingen

Endoxifen is de belangrijkste actieve metaboliet van tamoxifen.

De voornaamste omzettingroute van tamoxifen is door CYP3A4/5 naar het relatief inactieve N-desmethyltamoxifen. Dit wordt door CYP2D6 omgezet in endoxifen (hydroxy-N-desmethyltamoxifen), dat een 30-100x zo sterke anti-oestrogene werking heeft als tamoxifen. Tamoxifen wordt verder door CYP2D6 omgezet in de actieve metaboliet 4-hydroxytamoxifen. Deze metaboliet is net zo potent als

endoxifen, maar komt in veel lagere concentraties voor. CYP3A4/5 zet 4-hydroxytamoxifen verder om in endoxifen. [1]

Bij TDM van tamoxifen wordt endoxifen bepaald. Er is echter geen TDM-monografie voor tamoxifen op <https://tdm-monografie.org/>. In het algemeen wordt een dalconcentratie van 5,9 ng/ml of 16 nM (5,97 ng/ml) als therapeutische ondergrens beschouwd (Lau et al., Kingma et al., TDM-informatiedossier van Antoni van Leeuwenhoek/ Nederlands Kanker Instituut).

Voor endoxifen duurt het ongeveer 3 maanden voordat steady-state wordt bereikt (Kingma et al.).

[1] Achtergrondinformatie van de MFB CYP2D6 PM: tamoxifen
(https://kennisbank.knmp.local/article/medisch_farmaceutische_beslisregels/protocol/2432-1.html).

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	19-05-2025

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Lau C, Mohmaed Ali MI, Lin L, van Balen DEM, Jacobs BAW, Nuijen B, Smeenk RM, Steeghs N, Huitema ADR. Impact of bariatric surgery on oral anticancer drugs: an analysis of real-world data. Cancer Chemother Pharmacol. 2024 Jul;94(1):25-34. Retrospectief cohortonderzoek Bewijs 2	-	- Retrospectieve analyse van 42 oncologische patiënten die bariatrische chirurgie (BC) hadden ondergaan en werden behandeld met tamoxifen. - Een stroomdiagram werd opgesteld om het risico op onvoldoende blootstelling aan tamoxifen te beoordelen (laag, gemiddeld of hoog). Dit werd gedaan op basis van BCS-klasse van tamoxifen, die op zijn beurt was gebaseerd op recente reviews. Het stroomdiagram werd gevalideerd met behulp van TDM-gegevens van patiënten, verzameld tot 9 maanden vóór of op elk moment na BC. Dalconcentraties werden geschat door middel van log-lineaire extrapolatie of specifieke populatiefarmacokinetische modellen. Patiëntgegevens werden verzameld uit het elektronische patiëntendossier HiX. Resultaten - Van 9 van deze 42 patiënten waren een of meer TDM-monsters (serum- of plasmaspiegels endoxifen). Hiervan waren bij 7 patiënten TDM-waarden na BC bekend (zie de tabel hieronder voor een overzicht); - Bij 2 patiënten vonden metingen meer dan 1 jaar na BC een subtherapeutische	- Het type BC verschilde per patiënt (bij tamoxifen: Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), n=4; gastric sleeve (GS), n=1; gastric banding (GB), n=1; type BC niet gespecificeerd, n=3). De resultaten van de GB-patiënt zijn i.t.t. het stroomdiagram wel meegenomen in de analyse. - Mogelijk hebben de patiënten waarbij na dosisverhoging alsnog geen therapeutische endoxifenconcentraties werden bereikt te maken met een afwijkend CYP2D6-allel. - Het is niet bekend of patiënten andere geneesmiddelen gebruikten die een (CYP)-interactie met tamoxifen hebben. - De auteurs concluderen dat de endoxifenspiegels dalen na BC op basis van twee patiënten, waarbij dit effect maar bij één van deze patiënten werd waargenomen.

endoxifenconcentratie bij een dosering van 20 mg/dag. Bij beide was geen concentratie voor BC bekend. Bij deze 2 patiënten leidde dosisverhoging (40 mg/dag) tot therapeutische endoxifenspiegels.

- Bij één patiënt was de endoxifenconcentratie 1 jaar na BC lager dan 2 maanden na BC (respectievelijk 1,1 en 2,5 ng/ml bij een dosering van 20 mg/dag).
- Bij 2 patiënten werden zowel voor als na BC endoxifenspiegels gemeten. Bij één patiënt leidde de onveranderde dosering van 20 mg/dag tot een daling van de endoxifenspiegel (1 maand voor BC: 13,7 ng/ml; 6 maanden na BC: 8,1 ng/ml). De waarde na BC bleef binnen het therapeutisch venster. Bij de andere patiënt leidde een 2 maal zo hoge dosis 2 maanden na BC (40 mg/dag) tot een ongeveer 2 maal zo hoge dalconcentratie als voor BC (dosis 20 mg/dag). Bij deze patiënt lijkt dus geen sprake te zijn van een daling van de endoxifenspiegel na BC.
- Van de 2 patiënten waarvoor alleen TDM-waarden voor BC bekend waren, had er een al voor BC een subtherapeutische endoxifenconcentratie (4,3 ng/ml) bij een dosering van 20 mg/dag. Deze concentratie werd therapeutisch (8,8 ng/ml) na dosisverhoging tot 30 mg/dag.

Type BC	Dosis (in mg/dag)	Tijd na BC (mnd = maand)	Dalconcentratie (in ng/ml)
RYGB	20	1 mnd	2,5*
	40	4 mnd	3,8***
	20	1 jaar	1,1*
RYGB	20	22 mnd	2,6*
	40	3 jaar	6,4-7,3
	20	3 jaar	3,1*
RYGB	20	1 mnd voor BC	13,7
	20	6 mnd	8,1
GS	20	7 jaar	2,7*
	40	8 jaar	7,2
onbekend	20	4 mnd voor BC	2,35*

		<table><tr><td></td><td>30</td><td>1 mnd voor BC</td><td>3,47**</td></tr><tr><td></td><td>40</td><td>2 mnd</td><td>5,8***</td></tr><tr><td>onbekend</td><td>40</td><td>3 jaar</td><td>10,9</td></tr><tr><td>GB</td><td>20</td><td>onbekend</td><td>18,4</td></tr></table> *: subtherapeutische concentratie (< 5,9 ng/ml) op 20 mg/dag **: subtherapeutische concentratie (< 5,9 ng/ml) op 30 mg/dag ***: subtherapeutische concentratie (< 5,9 ng/ml) op 40 mg/dag Opmerkingen auteurs • De beperkte follow-up voor de twee patiënten met TDM-waarden voor en na BC (2 tot 6 maanden na de ingreep) liet zien dat de endoxifenspiegels daalden na BC. • Een standaarddosering van 20 mg tamoxifen/dag blijkt vaak onvoldoende bij post-bariatriepatiënten. Een hogere startdosering kan nodig zijn. • Ondersteunende zorg, zoals orale premedicatie en corticosteroïden, is niet meegenomen in de analyse; mogelijke interacties tussen geneesmiddelen zijn daarom buiten beschouwing gelaten. • Patiënten met een maagband (<i>gastric banding</i>, GB) werden buiten beschouwing gelaten bij het opstellen van het stroomdiagram, aangezien verwacht werd dat de invloed ervan op de absorptie van tamoxifen minimaal zou zijn.		30	1 mnd voor BC	3,47**		40	2 mnd	5,8***	onbekend	40	3 jaar	10,9	GB	20	onbekend	18,4	
	30	1 mnd voor BC	3,47**																
	40	2 mnd	5,8***																
onbekend	40	3 jaar	10,9																
GB	20	onbekend	18,4																
Kingma JS, Peeters NWL, Knibbe CAJ, Agterof MJ, Derksen WJM, Burgers DMT, van den Broek MPH. Clinical Guidance for Dosing and Monitoring Oral Antihormonal Drugs in Patients with Breast Cancer After Roux-en-Y Gastric Bypass. Ther Drug	Casus 1: BMI 25,2 kg/m² (1 jaar na BC) Casus 2: BMI 33,5 kg/m² (7 jaar na BC) Casus 3: BMI 25,5 kg/m² (4 jaar voor BC)	Er worden 9 casus beschreven. Alleen de casus (n=6) waarin patiënten met tamoxifen werden behandeld, zijn opgenomen: Zes vrouwen, in de leeftijd van 49 tot 62 jaar, werden behandeld met tamoxifen na de diagnose borstkanker. Bij de meeste betrof het een ER/PR-positieve, HER2-negatieve tumor in verschillende stadia. Vijf vrouwen hadden eerder een RYGB ondergaan, met een tijdsinterval van 1 tot 12 jaar vóór de start van tamoxifen. Eén vrouw (casus 3) onderging RYGB 4 jaar na start van tamoxifen.	De grootste groep met een CYP2D6-genotype dat leidt tot een verminderde CYP2D6-activiteit (de groep met één normaal actief en één inactief allel) heeft gemiddeld een 2 maal zo hoge CYP2D6-activiteit als een patiënt met genotype *5/*41 en een 4 maal zo hoge CYP2D6-activiteit als een patiënt met genotype *4/*10. [2] [2] Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP2D6																

Monit. 2024 Jun 1;46(3):404-409.	(concentratie bepaling waarschijnlijk kort na BC)	Onderstaande tabel geeft van elke patiënt de start/vervolgdosis* tamoxifen (in mg/dag) en bijbehorende plasmaconcentraties endoxifen (in ng/ml) weer:	KNMP Kennisbank. Beschikbaar via: https://kennisbank.knmp.nl/cal/files/medisch_farmaceutische_beslisregels/pdf/CYP2D6.pdf																																			
Case-series																																						
Bewijs 2	Casus 4: BMI 30,8 kg/m² (5 jaar na BC) Casus 5: BMI 29,6 kg/m² (3 jaar na BC) Casus 6: BMI 43,1 kg/m² (12 jaar na BC)	<table><tr><th>Casus</th><th>Start-dosis</th><th>Conc. a,b</th><th>Dosis-verhoging</th><th>Conc. a,b</th></tr><tr><td>1</td><td>20</td><td>5,0</td><td>40</td><td>8,44</td></tr><tr><td>2</td><td>20</td><td>3,8</td><td>30 40</td><td>5,0 8,3</td></tr><tr><td>3*</td><td>20</td><td>5,26</td><td>40</td><td>-</td></tr><tr><td>4</td><td>20</td><td>13,3</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>5</td><td>20</td><td>1,5</td><td>40</td><td>3,9</td></tr><tr><td>6</td><td>40</td><td>4,0</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> a Streefwaarde: > 5,96 ng/ml b Gemeten tijdens <i>steady state</i> * Bij casus 3 was 20 mg/dag niet alleen de dosis voorafgaand aan RYGB, maar ook de dosis na BC, waarbij de in kolom 3 genoemde concentratie werd bepaald. • Geen van de vrouwen gebruikte medicatie met CYP2D6-remmende werking. • Bij vier vrouwen (casus 1 t/m 4) werd geen CYP2D6-genotypering uitgevoerd. Bij twee vrouwen (casus 5 en 6) werd dit wel gedaan. Bij casus 5 werd het genotype CYP2D6 *4/*10 vastgesteld (fenotype intermediate metaboliser (IM) volgens de KNMP Werkgroep Farmacogenetica), waarna de behandeling werd omgezet naar letrozol. Bij casus 6 bleek ook sprake van een intermediate metaboliser (IM) (CYP2D6 *5/*41); vanwege de verwachting dat verdere dosisverhoging geen therapeutische spiegel zou opleveren, werd zij overgezet op een aromataseremmer. Opmerkingen auteurs • Slechts 1 van de 6 patiënten (17%) bereikte een adequate endoxifenconcentratie bij 20 mg/dag, tegenover 80% in de TOTAM-studie (niet-RYGB populatie). Na dosisverhoging (30-40 mg/dag) haalde 66% een therapeutisch niveau, vergeleken met 89% in TOTAM. [1]	Casus	Start-dosis	Conc. a,b	Dosis-verhoging	Conc. a,b	1	20	5,0	40	8,44	2	20	3,8	30 40	5,0 8,3	3*	20	5,26	40	-	4	20	13,3	-	-	5	20	1,5	40	3,9	6	40	4,0	-	-	
Casus	Start-dosis	Conc. a,b	Dosis-verhoging	Conc. a,b																																		
1	20	5,0	40	8,44																																		
2	20	3,8	30 40	5,0 8,3																																		
3*	20	5,26	40	-																																		
4	20	13,3	-	-																																		
5	20	1,5	40	3,9																																		
6	40	4,0	-	-																																		

		• Beide vrouwen met subtherapeutische endoxifenconcentraties bij een tamoxifendosis van 40 mg/dag bleken een afwijkend CYP2D6-allel te hebben. De volgende aanbevelingen worden gedaan: • Start met een hogere begindosis van 40 mg/dag om de kans op een therapeutische plasmaconcentratie te vergroten, gevolgd door TDM na 3 maanden. Dosis langzaam titreren wordt afgeraden vanwege de lange tijd (ca. 3 maanden) die nodig is om een steady-state endoxifenconcentratie te bereiken; een te lage startdosering leidt tot onnodige subtherapeutische blootstelling. • Voer CYP2D6-genotypering uit vóór start van tamoxifen. Bij een IM- of PM-genotype wordt een alternatief middel geadviseerd. • Monitor plasmaconcentraties periodiek in het eerste jaar na BC (behalve na 3 maanden, ook na 6 en 12 maanden). [1] Braal CL, Jager A, Hoop EO, et al. Therapeutic drug monitoring of endoxifen for tamoxifen precision dosing: feasible in patients with hormone-sensitive breast cancer. Clin Pharmacokinet. 2022;61:527–537.	
Wills SM, Zekman R, Bestul D, Kuwajerwala N, Decker D. Tamoxifen malabsorption after Roux-en-Y gastric bypass surgery: case series and review of the literature. Pharmacotherapy. 2010 Feb;30(2):217. Case-series Bewijs 2	-	Casus 1: Een 58-jarige vrouw werd gedurende 22 maanden behandeld met tamoxifen 20 mg/dag vanwege diagnose niet-invasieve borstkanker. Twee jaar eerder had zij een electieve RYGB ondergaan. Uit bezorgdheid over de opname van tamoxifen werden de plasmaspiegels bepaald via gaschromatografie. Deze bleken verlaagd te zijn (28 ng/ml; referentiewaarden voor doseringen van 10-30 mg/dag: 77–274 ng/ml). Gezien haar lage risico op borstkankerrecidief en de vermoedelijk door malabsorptie verlaagde tamoxifenspiegel, besloot de patiënt de behandeling te staken	De tamoxifenmetingen waren respectievelijk 2 jaar, 5,5 jaar en 11 jaar na RYGB.

		en over te gaan op follow-up middels observatie. Casus 2: Een 51-jarige vrouw werd gezien voor advies over borstkankerrisicoreductie na de diagnose van atypische ductale hyperplasie. Vijf jaar eerder had zij BC ondergaan. Ze startte vervolgens met tamoxifen 20 mg/dag. Ongeveer een half jaar later werd, mede op basis van de ervaring uit een eerdere casus (casus 1), de tamoxifen-plasmaspiegel bepaald om de absorptie te beoordelen. De spiegel bleek verlaagd (14 ng/ml; referentie: 77–274 ng/ml). De patiënte besloot de behandeling met tamoxifen te staken in verband met een geplande tweede bariatrische ingreep. Casus 3: Een 53-jarige vrouw werd gezien voor een second opinion in verband met een rechtszijdige, ER-positieve borstkanker. Na een lumpectomie werd gestart met anastrozol, maar wegens spier- en gewrichtsklachten als bijwerking van de aromataseremmer, werd overgestapt op tamoxifen 20 mg/dag. Elf jaar eerder had zij een bariatrische ingreep ondergaan. Op basis van eerdere casussen (1 en 2) werd circa acht weken na de start van tamoxifen de plasmaspiegel bepaald om de absorptie te beoordelen. De spiegel was verlaagd (52 ng/ml; referentiewaarde: 77–274 ng/ml), waarop de dosering werd verhoogd naar 20 mg tweemaal daags. Tien weken later was de spiegel gestegen tot 120 ng/ml (referentiewaarden voor 20 mg 2x daags: 95–520 ng/ml) en viel dus binnen de referentiewaarden voor niet-BC-patiënten op 20 mg/dag. De patiënte rapporteerde milde spier- en gewrichtsklachten, mogelijk als bijwerking van tamoxifen. Opmerkingen auteurs • Alle patienten gaven aan therapietrouw te zijn en gebruikten tamoxifen gedurende ten minste 10 weken ten tijde van bloedafname.	
--	--	--	--

		Deze patienten moeten steady-state niveaus hebben bereikt ten tijde van bloedafname. Steady-state niveaus van tamoxifen worden na 4-6 weken bereikt. Het is daarom redelijk om aan te nemen dat er een verminderde absorptie was, gezien de lager dan verwachte serumconcentraties in alle drie de patiënten. Hoewel tamoxifendoses >20 mg/dag volgens de literatuur geen beter klinisch effect geven, kan dosisverhoging bij malabsorptie zinvol zijn (zoals bij casus 3). • Er is geen CYP2D6-genotypering uitgevoerd, en endoxifenspiegels zijn niet gemeten. Het is echter aannemelijk dat bij lage tamoxifenspiegels ook de endoxifenspiegels verlaagd waren. • Aanbevolen wordt om bij deze patiëntengroep de tamoxifenspiegels te controleren en zo nodig de dosering aan te passen conform de standaardzorg.	
--	--	---	--

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Antoni van Leeuwenhoek/ Nederlands Kanker Instituut TDM-informatie dossier (Z)- Endoxifen (bij Tamoxifen gebruik). [Internet]: tdm informatie- dossier endoxifen versie- 2 gecontroleed.pdf		Routinematig TDM wordt bij dit geneesmiddel geadviseerd en TDM kan een toegevoegde waarde hebben op individuele basis, omdat de blootstelling door verschillende factoren kan verschillen tussen patiënten. Voorbeelden van momenten dat het toegevoegde waarde kan hebben zijn: geneesmiddelinteracties, voedselinteracties, bij vermoeden van verminderde absorptie (zoals bariatrische chirurgie), bij opvallende toxiciteit en/of bij vermoeden van therapieontrouw zijn. Afname tijd: willekeurig, mits 4 maanden na de start.	
SmPC Tamoxifen Teva 03-04-2024*		Geen informatie opgenomen over bariatrische chirurgie.	

*Vergelijkbare informatie voor SmPC's Tamoxifen Sandoz 15-05-2024, Mylan 24-05-2024

PICO

P(atient)	Patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad
I(ntervention)	Tamoxifen
C(omparison / Control)	Patiënten zonder bariatrische ingreep
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Case-reports van patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad en die zowel vóór als na de ingreep tamoxifen gebruikten.
- Case-reports van patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad en waarbij na de ingreep concentraties van endoxifen of tamoxifen zijn bepaald.

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 10-04-2025

Search #	Zoektermen
#1	(tamoxifen) AND ("bariatric surgery" OR "gastric sleeve" OR "sleeve gastrectomy" OR "gastric banding" OR "gastric bypass" OR "gastric bypass surgery" OR "jejunoileal bypass" OR "biliopancreatic bypass" OR "Roux-en-Y gastric bypass" OR "bariatric surgery"[MeSH])

Embase

Datum: 10-04-2025

Search #	Zoektermen
#1	('tamoxifen'/exp OR tamoxifen) AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery' OR 'gastric sleeve'/exp OR 'gastric sleeve' OR 'sleeve gastrectomy' OR 'gastric banding' OR 'gastric bypass'/exp OR 'gastric bypass' OR 'gastric bypass surgery' OR 'jejunoileal bypass'/exp OR 'jejunoileal bypass' OR 'biliopancreatic bypass' OR 'roux-en-y gastric bypass')