

SSRI & Tamoxifen

Fragestellung

Können SSRI plus Tamoxifen unbedenklich gemeinsam verordnet werden? Oder müssen gewissen Interaktionen beachtet werden?

Literatursuche

- Interaktionsdatenbanken pharmavista / Uptodate / Micromedex
- Interaktionstabelle auf <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
- Pubmed: Literatursuche mit Schlagwörtern „Tamoxifen“ „Drug interaction“, „Antidepressants“

Resultate

Folgende **SSRI** und **Serotonin / Noradrenalin- Wiederaufnahme Hemmer** sind in der Schweiz im Handel:

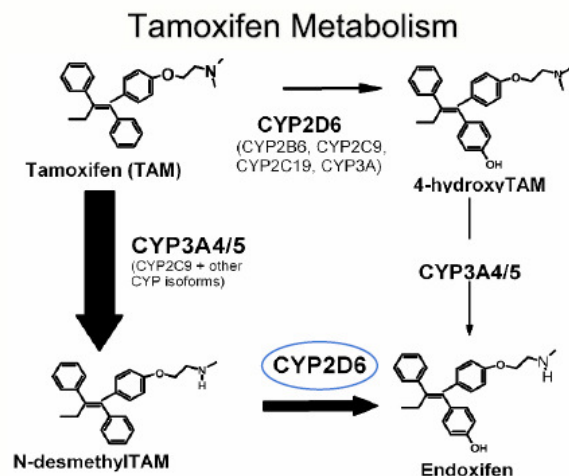
Wirkstoff	Original
Citalopram	Seropram
Escitalopram	Cipralex
Fluoxetin	Fluctine
Fluvoxamin	Floxyfral
Paroxetin	Deroxat
Sertralin	Zoloft

Wirkstoff	Original
Duloxetin	Cymbalta
Venlafaxin	Efexor

Mechanismus Tamoxifen

Tamoxifen wird durch Cytochrom P450 2D6 zu den aktiven, antiestrogen wirksamen Metaboliten 4-OH-Tamoxifen und Endoxifen verstoffwechselt.

Wird dieses Enzym durch die gleichzeitige Verabreichung eines starken CYP2D6-Inhibitors in seiner Aktivität gehemmt, so werden deutlich geringere Plasmaspiegel der aktiven Substanzen gemessen. In einer Arbeit wurden Werte von 58-72% tieferen Endoxifenspiegeln beschrieben¹



Resultate

Einige Studien konnten zeigen, dass bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tamoxifen + einem starken CYP 2D6 Inhibitor das krankheitsfreie Intervall verkürzt wurde. Es gab schneller und häufiger Rezidive.

Einige Antidepressiva der Gruppe der SSRI sind starke CYP 2D6 Inhibitoren (Fluoxetin, Paroxetin). Sertralin und Duloxetin werden zu den moderaten Inhibitoren gezählt.

Unproblematisch scheinen Citalopram und Venlafaxin zu sein. Diese Substanzen sind keine CYP 2D6 Inhibitoren.

Diese Resultate lassen sich mit verschiedenen Interaktionsdatenbanken bestätigen.

Beschriebene Interaktionen in den verschiedenen Datenbanken:

Wirkstoff	pharmavista	uptodate	Micromedex	Art der Inhibition CYP2D6
Citalopram	kA	Keine Interaktion	kA	Kein Inhibitor
Duloxetin	kA	Therapiemodifikation überdenken, verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen ev. mögl.		Moderater Inhibitor
Escitalopram	kA	Keine Interaktion	kA	Kein Inhibitor
Fluoxetin	Verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen möglich (Cyp2D6)	Kombination verhindern, verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen möglich	Kombination verhindern, 1.9-fold higher breast cancer recurrence, Aubert, Stanek, and Yao, 2009	Starker Inhibitor
Fluvoxamin	kA	Keine Interaktion	kA	?
Paroxetin	Verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen möglich (Cyp2D6)	Kombination verhindern, verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen möglich	Kombination wenn möglich vermeiden	Starker Inhibitor
Sertralin	kA	Therapie-modifikation überdenken, verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen ev. möglich	may reduce it's antitumoral efficacy and increase the risk of breast cancer relapse (Desta et al, 2004; Lim et al, 2005)	Moderater Inhibitor
Venlafaxin	kA	Keine Interaktion	kA	Kein Inhibitor

kA= keine Angaben / keine Interaktion beschrieben

Empfehlung

Die Interaktion von Tamoxifen mit gewissen SSRI muss beachtet werden.

Tamoxifen wird durch das Cytochrom P450-System extensiv metabolisiert. Die Metaboliten N-Desmethyl-tamoxifen sowie Endoxifen besitzen die gleiche biologische Aktivität wie Tamoxifen, 4-OH-Tamoxifen ist 100mal wirksamer als die Muttersubstanz. Werden durch die Blockade des CYP 2D6 – Enzyms weniger pharmakologisch aktive Metaboliten gebildet, kann dies klinische Auswirkungen haben wie eine Verkürzung des krankheitsfreien Überleben resp. schnelleres bzw. häufigeres Auftreten eines Mammakarzinom-Rezidives.^{2 3 4 5}, , , ,

Bei der Gruppe der SSRI gelten folgende Substanzen als moderate resp. starke 2D6-Inhibitoren und sollten deshalb in Kombination mit Tamoxifen vermieden werden: Duloxetine (Cymbalta), Sertraline (Zoloft), Fluoxetine (Fluoxetine) und Paroxetine (Deroxat).

Folgendes **Management** wird empfohlen: **Umstellen der Patientinnen auf die SSRI Citalopram (Seropram) oder Venlafaxin (Efexor)**; diese Substanzen hemmen das CYP 2D6 nicht.⁶ Einige Patientinnen reagieren mit unerwünschten Wirkungen wie z.B. Hitzewallungen, Schwindel, Sinnesstörungen, Ruhelosigkeit oder Angstzuständen etc. und lassen sich deshalb nicht umstellen. In diesen Situationen wird empfohlen, mit dem Onkologen resp. Gynäkologen Rücksprache zu nehmen, um eine andere Therapiemöglichkeit wie z.B. Aromataseinhibitoren zu diskutieren.⁷

Patientinnen, welche mit Tamoxifen behandelt werden, sollten auch keine weiteren Medikamente erhalten, welche das CYP 2D6 hemmen wie z.B. Amiodaron (Cordarone), Doxepin (Siquan), Haloperidol (Haldol) etc.

Auch Interaktionen über das CYP 3A4 System sind beschrieben, zum Beispiel wird von einer Kombination Tamoxifen + Johanniskraut abgeraten, weil auch dadurch eine verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen denkbar ist.

Bei allen Patientinnen, welche mit Tamoxifen therapiert werden, sollte somit eine Interaktionsprüfung der Dauermedikation stattfinden.

21.12.2009/iv

¹ Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al, "Active Tamoxifen Metabolite Plasma Concentrations after Coadministration of Tamoxifen and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine," *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95:1758-64

² Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al, "The Impact of Cytochrome P450 2D6 Metabolism in Women Receiving Adjuvant Tamoxifen," *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101:113-21

³ Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, et al, "Clinical Implications of CYP2D6 Genotypes Predictive of Tamoxifen Pharmacokinetics in Metastatic Breast Cancer," *J Clin Oncol*, 2007, 25:3837-45

⁴ Borges S, Desta Z, Li L, et al, "Quantitative Effect of CYP2D6 Genotype and Inhibitors on Tamoxifen Metabolism: Implication for Optimization of Breast Cancer Treatment," *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 80:61-74

⁵ Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al, "CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment," *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:30-9.

⁶ Lash TL et al, Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram, *British Journal of Cancer* (2008) 99 (4), 616-621

⁷ Henry NL et al, Drug interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression, *Am J Psychiatry* 165:10, October 2008