DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 44, S. 26; Ausgabe 04 / 2010

Gleichzeitige Gabe von Paroxetin vermindert Wirksamkeit von Tamoxifen

Tamoxifen ist ein selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator, der kompetitiv die Bindung von Östrogenen an zytoplasmatische Hormonrezeptoren hemmt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in bestimmten östrogenabhängigen Geweben. Tamoxifen wird bei Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen zur adjuvanten, aber auch zur palliativen antihormonellen Therapie eingesetzt. Beim metastasierten Mammakarzinom tritt unter Tamoxifen bei ca. 50-60% der Patientinnen eine vollständige oder teilweise Remission vor allem der Weichteil- und Knochenmetastasen ein. In der adjuvanten Therapie wird durch Tamoxifen das Risiko der Patientinnen, ein Rezidiv zu erleiden und an ihrer Tumorkrankheit zu sterben, signifikant verringert (1-3).

Tamoxifen wird in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert, wobei aktive und inaktive Metaboliten entstehen. Der ebenfalls antiöstrogen wirkende Hauptmetabolit im Serum, N-Desmethyltamoxifen (Endoxifen), wird hauptsächlich über Zytochrom CYP2D6 gebildet (1). Bei Patientinnen mit einer genetisch bedingten verminderten Aktivität von CYP2D6 finden sich niedrigere Plasmakonzentrationen von Endoxifen, was möglicherweise mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (4, 5).

Frauen, die Tamoxifen einnehmen, werden zur Therapie von Hitzewallungen und Depressionen häufig auch mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) wie Paroxetin und Fluoxetin behandelt, die als starke CYP2D6-Hemmer gelten. Schon seit Jahren gibt es Hinweise darauf, dass solche CYP2D6-Hemmer die Wirkung von Tamoxifen abschwächen könnten (4). Nun weist eine aktuell publizierte retrospektive Kohortenstudie aus Kanada auf die klinische Relevanz dieser Interaktionen hin (6). Ausgewertet wurden die Daten von 2430 Frauen, die mindestens 66 Jahre alt waren, zwischen 1993 und 2005 wegen Brustkrebs mit Tamoxifen behandelt wurden und zumindest zeitweise gleichzeitig einen SSRI (einschließlich Venlafaxin) eingenommen hatten. Primärer Endpunkt der Studie war Tod durch Brustkrebs. Am häufigsten war Paroxetin verordnet worden (n = 630), gefolgt von Sertralin (n = 541), Citalopram (n = 467), Venlafaxin (n = 365), Fluoxetin (n = 253) und Fluvoxamin (n = 174). Bei den Patientinnen, die Paroxetin eingenommen hatten, zeigte sich eine erhöhte Letalität an Brustkrebs, die mit der Dauer der Paroxetin-Behandlung zunahm. Dieser Zusammenhang war für die anderen SSRI nicht nachweisbar.

Die Autoren berechneten, dass die Einnahme von Paroxetin während > 41% der Behandlungsdauer mit Tamoxifen innerhalb von fünf Jahren zu einem zusätzlichen Todesfall unter 19,7 Frauen (95%-Konfidenzintervall = CI: 12,5-46,3) führt. Für eine Paroxetin-Einnahme während der gesamten Dauer der Tamoxifen-Behandlung wurde sogar eine Number needed to harm von nur 6,9 (CI: 4,3-18,6)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

berechnet.

Die gleichzeitige Einnahme von Tamoxifen mit dem starken CYP2D6-Hemmer Fluoxetin war in der Studie nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit an Brustkrebs assoziiert. Als Grund dafür vermuten die Autoren, dass nur wenige Frauen in der untersuchten Kohorte Fluoxetin eingenommen haben. In einem begleitenden Editorial wird empfohlen, auch die Gabe von Fluoxetin bei Tamoxifen-Therapie zu vermeiden, bis zusätzliche Daten vorliegen (7). Dies entspricht der Empfehlung einer Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (8). Auch in einigen Fachinformationen zu Paroxetin-haltigen Arzneimitteln wird geraten, bei Tamoxifen-Therapie die Verwendung eines anderen Antidepressivums mit minimaler CYP 2D6-Aktivität in Betracht zu ziehen (7, 9).

Fazit: Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass sich die Letalität beim Mammakarzinom erhöht, wenn während einer Tamoxifen-Therapie der SSRI Paroxetin eingenommen wird. Dies ist biologisch plausibel, da Paroxetin als starker Inhibitor von CYP2D6 die Umwandlung von Tamoxifen in einen aktiven Metaboliten hemmt (10). Vorsichtshalber sollte Tamoxifen nicht zusammen mit starken CYP2D6-Hemmern wie Paroxetin, aber auch Fluoxetin verschrieben werden. Wenn bei Tamoxifen-Therapie die Gabe eines SSRI notwendig ist, sollte auf Wirkstoffe mit schwacher CYP2D6-Hemmung, wie z.B. Citalopram oder Venlafaxin, ausgewichen werden.

Literatur

1. Ratiopharm GmbH, Tamoxifen-ratiopharm® Tabletten, Stand März 2008.
2. AMB 2009, **43**, 76 Link zur Quelle und 2005, **39**, 81. Link zur Quelle
3. AMB 2006, **40**, 46 Link zur Quelle und 2004, **38**, 14. Link zur Quelle
4. Jin, Y., et al.: J. Natl. Cancer Inst. 2005, **97**, 30. Link zur Quelle
5. Schroth, W., et al.: JAMA 2009, **302**, 1429. Link zur Quelle
6. Kelly, C.M., et al.: BMJ 2010, **340**, c693. Link zur Quelle
7. Andersohn, F., und Willich, S.N.: BMJ 2010, **340**, c783. Link zur Quelle
8. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80NICEguideline.pdf (Zuletzt geprüft am 27.03.2010). Link zur Quelle
9. Ratiopharm GmbH, Paroxetin-ratiopharm® 20 mg Filmtabletten, Stand Februar 2010.
10. Hoskins, J.M., et al.: Nat. Rev. Cancer 2009, **9**, 576. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.