

Tamoxifen + CYP2D6-remmers: SSRI's MFB 924A

SSRI's: fluoxetine, paroxetine, sertraline

EM = extensive metabolizers PM = poor metabolizers IM = intermediate metabolizers

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Binkhorst L. Clin Pharmacokinet 2016;55:249-55. doi: 10.1007/s40262-015-0315-x.	tamoxifen + paroxetine / fluoxetine / escitalopram	switch van paroxetine/fluoxetine (krachtige remmers) naar escitalopram (zwakke remmer): - endoxifen: toename AUC 4x (99.2 → 387 nM*h), Cmax 4x (5.46 → 23.1 nM) , Cmin 3x - 4-hydroxytamoxifen: toename AUC 1.34x (63.8 → 85.8 nM*h), Cmax 1.4x (3.46 → 4.09 nM), Cmin 1.4x - tamoxifen en N-desmethyltamoxifen: geen relevante wijziging kinetiek toename AUC ratio endoxifen/N-desmethyltamoxifen 3x en 4-OH-tamoxifen/tamoxifen 1.5x Regime: 10 vrouwen op tamoxifen 20 of 40 mg na switchen van paroxetine 15-60 mg/dag (n=8) of fluoxetine 20-30 mg/dag (n=2) naar escitalopram 10-20 mg/dagen 20 of 40 mg Auteurs: switch naar escitalopram krachtig aanbevolen. → Werkgroep: effect met escitalopram is klein/niet relevant; (es)citalopram noemen als alternatief voor fluoxetine, paroxetine of sertraline.	3A
Stearns V. J Natl Cancer Inst 2003;95:1758-64.	tamoxifen + paroxetine	afname actieve metaboliet endoxifen van 12.4 naar 5.5 ng/ml (56%) bij 12 vrouwen; voor de 7 EM was dit 64% en voor de bij 5 IM was dit slechts 24%. Regime: tamoxifen 20 mg/dag icm paroxetine 10 mg/dag gedurende 4 weken bij 12 vrouwen met borstkanker die paroxetine gebruikten vanwege flushes. Geen significant verschil gezien in concentratie tamoxifen, 4-OH-tamoxifen (actieve metaboliet) en N-desmethyltamoxifen. Pilotstudie voor Jin 2005.	3A
Jin Y. J Natl Cancer Inst 2005;97:30-9.	tamoxifen + paroxetine sertraline	alleen tamoxifen 20 mg/dag: 34 EM patiëntes, 3 PM tamoxifen + paroxetine: 6 EM patiëntes tamoxifen + sertraline: 4 EM patiëntes - zonder vs met paroxetine, beide EM (afgeleid fig. 4): endoxifenspiegel 100 vs 25 nmol/l - zonder vs met paroxetine, PM resp. EM: endoxifenspiegel 20 vs 25 nmol/l - zonder vs met sertraline, beide EM (afgeleid fig. 4): endoxifenspiegel 100 vs 60 nmol/l venlafaxine had "very little" effect op de endoxifenspiegel	3A
Borges S. Clin Pharmacol Ther 2006;80:61-74	tamoxifen + paroxetine/ fluoxetine sertraline/ citalopram	alleen tamoxifen 20 mg/dag: 35 EM patiëntes tamoxifen + paroxetine/fluoxetine: 5 EM patiëntes tamoxifen + citalopram/sertraline: 10 EM patiëntes - zonder vs met paroxetine/fluoxetine: endoxifenspiegel 84.1 vs 23.5 nmol/l - zonder vs met sertraline/citalopram: endoxifenspiegel 84.1 vs 63.9 nmol/l De endoxifenspiegel van de 5 EM patiëntes op tamoxifen + paroxetine/fluoxetine was vergelijkbaar met die van 7 PM patiëntes op alleen tamoxifen. Venlafaxine had geen effect op de endoxifenspiegel bij 3 EM patiëntes.	3A

Overig: observationele studies 'wel effect gezien'

	Stof	Effect
Kelly CM BMJ 2010;340:340c693 (doi: 10.1136/bmj.c693)	tamoxifen + paroxetine	retrospectieve cohort studie met population based healthcare data; primair eindpunt: overlijden door borstkanker; mean follow-up 2.38 jaren; genotypering is niet gedaan 2430 vrouwen > 65 jaar op tamoxifen vanwege borstkanker gebruikten tevens één SSRI: paroxetine (n=630), fluoxetine (n=253), sertraline (n=541), fluvoxamine (n=174), citalopram (n=467), venlafaxine (n=365) - paroxetine: toename absolute risico op overlijden door borstkanker met de duur van het gecombineerd gebruik: toename 24% bij 25% van de tijd op de combinatie, 54% bij 50% van de tijd en 91% bij 75% van de tijd - overige SSRI's: geen toename gezien → GIC: beperkt tot gebruik van 1 SSRI, en analyse beperkt tot overlijden; niet gekeken naar terugkeer borstkanker. → Werkgroep Oncolytica Interacties (20-7-2011): niet onderbouwend, er is sprake van 'ontzettende' bias. Er is alleen gekeken naar voorschriften, zonder onderscheid te maken naar palliatieve of curatieve behandeling. Patiënten in de palliatieve fase zijn er doorgaans slecht aan toe en gebruiken daardoor vaker een antidepressivum.

Overig: observationele studies 'geen effect gezien'

	Stof	Effect
Lash TL. Acta Oncol 2010;49:305-12.	tamoxifen + citalopram fluoxetine paroxetine sertraline	case-control-studie met gegevens van de Danish Breast Cancer Cooperative Group en de Statistics Denmark database groep A: ER+/TAM+: oestrogeen-receptor positief en gebruik tamoxifen (366 cases en 366 controls) groep B: ER-/TAM-: oestrogeen-receptor negatief en geen gebruik tamoxifen groep A: risico op terugkeer borstkanker was niet verhoogd: met/zonder citalopram (37 cases, 35 controls): adjusted OR=1.1, 95% CI=0.7, 1.7 en met/zonder fluoxetine, paroxetine of sertraline: adjusted OR=0.9, 95% CI=0.5, 1.87 groep B: geen substantieel effect op terugkeer borstkanker: met/zonder SSRI: adjusted OR=0.6, 95% CI=0.3, 1.6
Dezentjé VO. J Clin Oncol 2010;28:2423-9	tamoxifen + fluoxetine, paroxetine	studie op basis gegevens PALGA en PHARMO database 1962 patiëntes met borstkanker op tamoxifen; 150 patiëntes gebruiken > 60 dagen een CYP2D6-remmer, waaronder fluoxetine (n=25) en paroxetine (n=82) gebruik van fluoxetine of paroxetine had geen invloed op ziektevrije periode adjusted hazard ratio (HR), 0.87; 95% CI, 0.42-1.79; P = .69 studie was gepowderd (80%) om een risicotoename van 1.66-1.75 x te detecteren
Azoulay L. Breast Cancer Res Treat 2011;126:695-703.	tamoxifen + CYP2D6 remmers	population-based nested case control studie op basis gegevens UK General Practice Research Database, follow-up ten minste 1 jaar risico op terugkeer borstkanker bij gebruik tamoxifen + CYP2D6-remmer (cases, n=807) was niet groter dan bij gebruik van alleen tamoxifen (controles, n=7941) (adjusted RR 1.07, 95% 0.88, 1.30) ook langere duur van het gecombineerd gebruik verhoogde het risico niet
Lehmann D. J Clin Pharmacol 2004;44:861-5	tamoxifen + fluoxetine, paroxetine, sertraline	geen verschil in klinische uitkomst tussen vrouwen met teruggekeerde borstkanker (cases) en vrouwen zonder teruggekeerde borstkanker (controles) die tamoxifen + SSRI gebruikten case-control-studie met 28 vrouwen in beide groepen; 10 cases en 14 controles gebruikten een SSRI, waarvan 4 cases en 6 controles ook een CYP2C9-remmer

Overig	Stof	Effect
Richtlijn Mammacarcinoom (2.0) 2012 http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom geraadpleegd 13-11-2015	tamoxifen + paroxetine fluoxetine	In combinatie met tamoxifen moet gebruik van paroxetine en fluoxetine vermeden worden.
Appiani F. Annals of Clinical Psychiatry 2011;23:152-3.	tamoxifen + paroxetine	vrouw (47) op tamoxifen 20 mg/dag krijgt paroxetine 20 mg/dag vanwege major depressieve episode en opvliegers. Na switchen van paroxetine naar citalopram (vanwege mogelijke interactie) terugkeer opvliegers, maar geen terugkeer depressie. De auteurs speculeren dat de afwezigheid van opvliegers tijdens behandeling met paroxetine het gevolg is van lage spiegels van de actieve metabolieten van tamoxifen. → Werkgroep: bewijs is indirect, gebaseerd op terugkeer opvliegers, geen spiegels gemeten; niet onderbouwend
Aubert RE. Proc Am Soc Clin Oncol 2009;27:803s (abstract CRA508; oral presentation tijdens ASCO meeting in de VS). april 2011: alleen als abstract beschikbaar	tamoxifen + CYP2D6-remmer	gegevens uit Amerikaanse database met 10.7 miljoen verzekerden. Vrouwen op alleen tamoxifen (n= 945) en op tamoxifen + CYP2D6-remmer (n=353). CYP2D6-remmers niet gedefinieerd. Terugkeer borstkanker binnen 24 maanden: alleen tamoxifen 7.5%, tamoxifen + CYP2D6-remmer 13.9%. → Werkgroep Oncolytica Interacties (14-10-2009): niet onderbouwend, want: abstract, retrospectief, veel bias, veel details ontbreken (zijn het dezelfde patiënten, zijn het depressieve patiënten). Over 3 jaar nogmaals bekijken.
Visvanathan K. J Clin Oncol 2009;27:3235-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5179	CYP2D6 polymorfisme	Lower levels of endoxifen have been observed in women taking tamoxifen who are heterozygous and homozygotes for variant alleles in CYP2D6 in a dose-dependent manner, or in women treated with concomitant medications that block CYP2D6, including certain selective serotonin reuptake inhibitors such as paroxetine. Further, in a small nested case-control study of women who took part in the Italian prevention trial, a higher prevalence of the CYP2D6 *4/*4 phenotype was observed among women with breast cancer who took tamoxifen compared with controls. Confirmation of these results in larger studies is needed. Given the limited evidence, CYP2D6 testing is currently not recommended in the preventive setting.
Regan MM. J Natl Cancer Inst 2012;104:441-51.	CYP2D6 polymorfisme	geen statistisch significant verschil in 'breast cancer-free interval' bij PM- en IM-fenotypes vergeleken met EM-fenotypes; studie met 1243 postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelig mammacarcinoom op tamoxifen 20 mg/dag gedurende 5 jaar Auteurs: geen endoxifenspiegels gemeten.
Donneyong MM. BMJ 2016;354:i5014. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5014 . + Editorial Juurlink D. BMJ 2016;354:i5309 doi: 10.1136/bmj.i5309.	tamoxifen + SSRI's	population based cohort study Secondaire data analyse op basis van gegevens van Amerikaanse zorgverzekeraars. Follow up 2 jaar. Gekeken naar all cause mortality bij vrouwen die tamoxifen gebruikten icm paroxetine of fluoxetine versus tamoxifen icm andere SSRI's (citalopram, escitalopram, fluvoxamine, sertraline). Er is geen verschil in mortaliteit gezien. Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-2017: follow up van 2 jaar zegt niets, is veel te kort. Advies zo laten, niet sertraline benoemen als alternatief. It is premature to dismiss an interaction between tamoxifen and SSRI's, particularly given the stakes and the ease with which harm can be mitigated. Pragmatisch advies: vermijd fluoxetine, duloxetine, bupropion en vooral paroxetine. Alternatief: sertraline, citalopram, escitalopram en venlafaxine, want remmen in mindere mate CYP2D6.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 27-1-2016: (es)citalopram ook noemen als alternatief voor fluoxetine/paroxetine/sertraline, naast fluvoxamine. (Es)citalopram wordt actie NEE (zie IA 12610). Bovendien standaardlijst sterke CYP2D6-remmers koppelen.

Idem 8-1-2014: advies handhaven, dus alle SSRI's vermijden, behalve fluvoxamine.

Medisch-oncoloog: "In de herziene richtlijn Mammacarcinoom 2012 is er alleen nog deze zin aan gewijd: 'In combinatie met tamoxifen moet gebruik van paroxetine en fluoxetine worden vermeden.' Verder komt het onderwerp niet aan de orde. De literatuur spreekt zichzelf tegen met de verschillende studies."

Idem 20-7-2011: actie Ja vooralsnog handhaven; ook gekoppelde SSRI's (behalve fluvoxamine) voorlopig handhaven. Controversieel onderwerp, de klinische relevantie van de interactie wordt betwijfeld, het beleid 'begint te schuiven'. De CBO richtlijn Mammacarcinoom (2008) wordt momenteel herzien.

Medisch oncoloog juli 2011: de concept CBO richtlijn Mammacarcinoom (herziening) blijft nog waarschuwen tegen combinatie met 'sterke CYP2D6 inhibitors', gebruik moet worden vermeden. Mocht hier verandering in komen, dan advies opnieuw bespreken.

Idem 13-5-2009: wordt niet gecombineerd (vermeden) in praktijk.

Fluvoxamine niet koppelen, want geen bewijs en heeft vrijwel geen remmend effect op CYP2D6.

Stockley: Although information is limited, it is established that potent inhibitors of CYP2D6 such as paroxetine can alter the metabolism of tamoxifen to its active metabolites. The clinical relevance of this is unknown.

SPC Nolvadex: literatuur meldt farmacokinetische interactie met CYP2D6-remmers, wat leidt tot verlaging van de actieve metaboliet endoxifen. De klinische relevantie hiervan in de praktijk is onbekend.

SPC Paroxetine, Zolof, Cipramil: tamoxifen niet genoemd

SPC Fevarin: fluvoxamine heeft vrijwel geen remmend effect op CYP2D6. Tamoxifen niet genoemd.

SPC Prozac: fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, kan leiden tot een verminderde concentratie van endoxifen, een van de belangrijkste actieve metabolieten van tamoxifen. Daarom dient het gebruik van fluoxetine, indien enigszins mogelijk, vermeden te worden tijdens behandeling met tamoxifen.

In de wetenschappelijke literatuur is farmacokinetische interactie gerapporteerd tussen CYP2D6-remmers en tamoxifen, waarbij een reductie van 65-75% in plasmaspiegels van de meer actieve vorm van tamoxifen, te weten endoxifen, werd aangetoond. In sommige studies is een verminderde werkzaamheid van tamoxifen gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van sommige SSRI antidepressiva. Omdat een verminderd effect van tamoxifen niet kan worden uitgesloten, dient gelijktijdig gebruik met krachtige CYP2D6-remmers (waaronder fluoxetine), indien enigszins mogelijk, vermeden te worden.

PubMed 6-12-2013: Appiani F ea. Tamoxifen-SSRIs interaction: clinical manifestations of inhibition and lack of inhibition of CYP2D6. Ann Clin Psychiatry 2011;23:152-3. → GIC: artikel niet te bestellen; geen abstract.

PubMed, Idis 2011: verder geen gegevens andere sterke CYP2D6-remmers (ritonavir/kinidine) en fluvoxamine.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	18 januari 2017

Tamoxifen + CYP2D6-remmers

B

bupropion, kinidine, ritonavir

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Desmarais JE. J Clin Psychiatry 2009;70:1688-97.	tamoxifen + bupropion	review - klinische studie: bijna de helft van 16 EM wordt PM door bupropion (zie Kotlyar 2005) - in vitro studie met humane lever microsomen: bupropion was not a strong inhibitor ($K_i=21$), but its metabolites erythrohydrobupropion ($K_i=1.7$) and threohydrobupropion ($K_i=5.4$) were more so. Advies auteurs: avoid use, vooral geënt op Kotlyar 2005.
Kotlyar M. J Clin Psychopharmacol 2005;25:226-9.	bupropion en CYP2D6 polymorfisme	studie naar effect bupropion op CYP2D6-activiteit, gemeten mbv modelstof dextromethorfan 30 mg vóór en na toediening van bupropion. Aan het begin van de studie was iedereen extensive metabolizer, na behandeling met bupropion gedurende 17 dagen was 46% poor metabolizer. Ratio dextromethorfan/dextrorfan (DM/DX) in urine van 0.012 naar 0.418 door bupropion (n=13), geen verandering DM/DX ratio door placebo (n=8)
SPC Zyban/Wellbutrin SPC Tamoxifen	tamoxifen + bupropion	Combinatie met CYP2D6 remmen, kan leiden tot afname van de actieve metaboliet endoxifen. Gebruik van sterke CYP2D6-remmers (bijv. paroxetine, fluoxetine, kinidine, cinacalcet en bupropion) zo veel mogelijk vermijden.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 27-1-2016: standaardlijst sterke CYP2D6-remmers koppelen (bupropion, fluoxetine, kinidine, paroxetine en ritonavir), ook al is er geen onderbouwing voor bupropion, ritonavir of kinidine.

PubMed oktober 2015: geen nieuwe info.

Stockley/Hansten: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		