

Effect: afname anastrozol, letrozol, exemestaan

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	--				
Stockley ed. 8	658	6 – letrozol Dowsett M. Clin Cancer Res 1999;5:2338-43. zie opmerkingen	3	geen tamoxifen vs met tamox 6 wkn vs met tamox 4 mnd: - AUC letrozol 9381 vs 5741 vs 5682 h.nmol/l uitzondering patiënt 2: kleine toename AUC - spiegel letrozol 450 vs 320 vs 310 nmol/l (afgeleid uit fig.1) Effect letrozol op spiegels estron, estron sulfaat, estradiol etc, niet beïnvloed door tamoxifen. Bijwerkingen vergelijkbaar, mogelijk meer gewichtstoename bij combinatie. Regime: letrozol 2.5 mg/dag, na 6 weken tamoxifen 20 mg/dag toegevoegd bij 12 postmenopauzale patiëntes met gevorderd mammacarcinoom. Plasmaspiegels gemeten na 6 weken letrozol, na 6 weken combinatie met tamoxifen en na 4-8 maanden op de combinatie. Stockley: 'grote variatie in effect AUC, van geen reductie tot reductie 70%. Klinische consequenties zijn niet bestudeerd. De afgenomen AUC/spiegels corresponderen met een dosis letrozol 1.5-2 mg/dag. Partiële respons bij 3 van 17, stabiele ziekte bij 9, progressie bij 3, niet beoordeelbaar 2. Tamoxifen antagoneert oestrogeen bij de oestrogeenreceptor. Aromataseremmer reduceert synthese oestrogenen.	A
	658	7 - anastrozol <i>poster 2000</i>	-	lagere Cmin anastrozol (27%) bij combinatie met tamoxifen, zonder gevolgen voor spiegel estradiol.	-
Extra					
Stockley ed. 8	658	5 – exemestaan Rivera E. Clin Cancer Res. 2004;10:1943-8.		geen invloed van tamoxifen op plasmaspiegel van exemestaan, estron, estronsulfaat of op estradiol suppressie bij 18 postmenopauzale patiëntes met mammacarcinoom stage IV. Regime: exemestaan 25 mg 1dd, vanaf dag 15 tamoxifen 20 mg 1dd toegevoegd.	

Effect op tamoxifen

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	--				
Stockley					
Extra					
Stockley ed. 8	658	2 – anastrozol Dowsett M. Br J Cancer 1999;79:311-5.		geen sign. effect van anastrozol op plasmaspiegel tamoxifen bij 34 postmenopauzale patiëntes met mammacarcinoom. Regime: tamoxifen 20 mg 1dd, na ten minste 10 weken anastrozol 1 mg/dag (n=16) of placebo (n= 18) toegevoegd gedurende 28 dagen.	
	658	7 - anastrozol <i>poster 2000</i>		geen effect anastrozol op Cmin tamoxifen of desmethyltamoxifen	
	658	3 – letrozol Ingle JN. Clin Cancer Res 1999;5:1642-9.		geen sign. effect van letrozol op plasmaspiegel tamoxifen, N-desmethyltamoxifen of 4-OH-tamoxifen bij 34 postmenopauzale patiëntes met mammacarcinoom. Regime: tamoxifen 20 mg 1dd, na 6 weken letrozol 2.5 mg/dag toegevoegd gedurende ten minste 18 weken. NB. grote interpatiëntvariatie in spiegels tamoxifen.	

	658	4 – exemestaan Hutson PR Clin Cancer Res 2005;11:8722-7.	geen sign. effect van exemestaan op AUC tamoxifen, N-desmethyltamoxifen of 4-OH-tamoxifen bij 32 postmenopauzale patiënten met mammacarcinoom. Regime: tamoxifen 20 mg 1dd, na 4 weken exemestaan 2.5 mg/dag toegevoegd gedurende 8 weken.
--	-----	---	---

Opmerkingen

Werkgroep Oncolytica Interacties: in de praktijk is er geen rationale om dit te combineren. In studie bleek geen meerwaarde van de combinatie tov alleen tamoxifen.

Exemestaan niet koppelen, want alleen ontkrachtend bewijs.

Stockley: in theorie zou combinatie van een anti-oestrogeen als tamoxifen en een aromataseremmer extra effect geven bij hormoonafhankelijke kanker, maar tot dusver geen klinische studies die dit bevestigen. Mogelijk is dit deels te verklaren door de beschreven interacties. Liever sequentieel toedienen ipv tegelijk. Onbekend hoe tamoxifen de spiegels anastrozol en letrozol verlaagt.

SPC Arimidex (anastrozol): niet combineren met tamoxifen en/of oestrogenen omdat deze de farmacologische werking van anastrozol verminderen.

SPC Aromasin (exemestaan): tamoxifen niet genoemd. In vitro is aangetoond dat dit geneesmiddel wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en aldoketoreductasen en dat het geen van de belangrijkste CYP iso-enzymen remt. Aromasin dient met voorzichtigheid te worden toegepast met geneesmiddelen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een kleine therapeutische breedte hebben. Er is geen klinische ervaring in het gelijktijdige gebruik van Aromasin en andere anti-kanker geneesmiddelen.

SPC Femara (letrozol): tamoxifen niet genoemd. Uit klinische studies naar interacties met cimetidine en warfarine is gebleken dat gelijktijdig gebruik van Femara met deze geneesmiddelen niet tot klinisch significante geneesmiddelen interacties leidt. Tot nu toe is er geen klinische ervaring met het gebruik van Femara in combinatie met andere oncolytica.

SPC Nolvadex: Het gebruik van tamoxifen in combinatie met een aromataseremmer als adjuvante therapie heeft geen verbetering in de werkzaamheid laten zien in vergelijking met alleen tamoxifen.

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	ja	nee	13 mei 2009