La paroxetina riduce l’efficacia del tamoxifene

Data 10 aprile 2011
Categoria oncologia

L'assunzione contemporanea di paroxetina riduce l'efficacia del tamossifene e si associa ad un rilevante aumento della mortalità specifica per cancro della mammella.

Più del 25% delle pazienti con cancro mammario sperimenta un episodio depressivo. I nuovi antidepressivi sono ampiamente utilizzati nelle donne con cancro mammario per il trattamento della depressione e dono prescritto anche per i sintomi relativi all’uso di tamoxifene, quali le vampate di calore, e per varie altre indicazioni.

Obiettivo di questo studio di coorte basato su popolazione era di verificare se alcuni inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) riducessero l’efficacia del tamoxifene inibendo la sua trasformazione, da parte del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), a metabolita attivo, endoxifene. Gli autori hanno esaminato le cartelle cliniche di quasi 25000 donne al di sopra dei 66 anni, colpite da cancro alla mammella, che avevano iniziato il trattamento con tamoxifene tra il 1993 e il 2005.

Misure di esito erano il rischio di morte da cancro mammario dopo la sospensione del trattamento con tamoxifene, come una funzione della proporzione di tempo nella quale, durante il trattamento con tamoxifene, era stato co-prescritto ciascun SSRI.

Risultati

Delle 25000 donne esaminate, 7500 avevano ricevuto anche un antidepressivo e 2430 un unico SSRI durante la terapia con l'antiestrogeno. L'SSRI più prescritto era proprio paroxetina (25,9%), seguita dalla sertralina (22,3%), citalopram (19,2%), venlafaxina (15%), fluoxetina (10,4%) e fluvoxamina (7,2%). Delle 2430 donne trattate con tamoxifene e con un singolo SSRI, 374 (15.4%) sono morte di cancro mammario durante il follow-up (follow-up medio 2.38 anni, SD 2.59). Dopo aggiustamento per età, durata del trattamento con tamoxifene, ed altri potenziali confondenti, l’incremento assoluto del 25%, del 50%, e del 75% della proporzione di tempo in trattamento con tamoxifene, con l’uso associato di paroxetina (un inibitore irreversibile del CYP2D6) era associato con l’aumento del 24%, 54%, e del 91% del rischio di morte da cancro mammario, rispettivamente (P <0.05 per ciascun paragone). Di contro, non è stato osservato lo stesso rischio con altri antidepressivi.

> Gli autori hanno stimato che l'assunzione di paroxetina per il 41% della durata del trattamento con tamoxifene porterebbe a un decesso aggiuntivo ogni 19,7 pazienti trattate entro 5 anni dall'interruzione dell'antiestrogeno, e il rischio sarebbe ancora maggiore con una sovrapposizione più lunga.

Gli esperti che hanno firmato l'editoriale di commento allo studio, sostengono che vi è una chiara raccomandazione ad evitare in queste pazienti gli SSRI che inibiscono fortemente il CYP2D6, come paroxetina e fluoxetina, e preferire invece inibitori meno potenti quali citalopram o venlafaxina.

Limitazioni dello studio

Non si è potuta accertare l’indicazione per il trattamento antidepressivo; non si hanno informazioni sullo stadio del cancro mammario, per cui non si può escludere la possibilità che donne che hanno ricevuto paroxetina, insieme al tamoxifene, per tempi più lunghi avessero un cancro in stadio più avanzato, anche se clinicamente non sembra plausibile. Circa il 7% delle donne mostra una mancata attività funzionale del CYP2D6 ed è, pertanto, incapace di metabolizzare il tamoxifene in endoxifene; queste donne possono avere meno vampate di calore associate e maggiore aderenza alla terapia con tamoxifene ma una risposta più scarsa al farmaco. Non si hanno informazioni sul genotipo delle partecipanti allo studio, per cui è possibile che siano state incluse nello studio pazienti con polimorfismi perdita-di-funione che hanno portato a minimizzare le conseguenze cliniche della inibizione del CYP2D6 farmaco-indotta, e possono aver attenuato la capacità dell’analisi di discriminare tra i vari tipi di SSRI.

Il risultato di un aumentato rischio di morte da tutte le cause in donne con co-prescrizione di paroxetina si può spiegare in almeno due modi. Primo, il cancro mammario era la causa più comune di morte in queste pazienti ed un'associazione tra uso di paroxetina e mortalità totale era pertanto attesa.

Secondo, alcune morti non specificamente ascritte al cancro mammario possono essere state il riflesso di effetti remoti della malattia (quali embolia polmonare o tamponamento cardiaco) o della malattia stessa, specialmente quando non sono state registrate altre cause di morte. E’ importante che queste limitazioni sono state applicate a tutti gli antidepressivi e non possono spiegare il rischio differente di mortalità osservato con il trattamento con paroxetina. Sebbene il grado con cui i vari SSRI inibiscono il CYP2D6 differisca tra i vari studi, vi è consenso che sia la paroxetina sia i suoi metaboliti siano forti inibitori del CYP2D6.

Gli autori non hanno trovato associazione tra uso di fluoxetina e morte da cancro mammario tra donne che usano il tamoxifene. I motivi di questo non sono chiari ma potrebbe riflettere il basso numero di donne trattate con fluoxetina in questo campione di studio, per cui i risultati di questo studio non possono essere visti come una evidenza di sicurezza d'uso della fluoxetina con il tamoxifene. In maniera simile, non si può escludere la possibilità che dimensioni insufficienti di campione possono spiegare i risultati di mortalità non significativa con altri SSRI.

A cura di Patrizia Iaccarino

Riferimento

Kelly CM, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women taking Tamoxifen: a population based cohort study" BMJ 2010; 340: c693.

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4971