

Sočasno zdravljenje s tamoksifenom in z zaviralci CYP2D6: klinični pomen interakcij zdravil

Concurrent treatment with tamoxifen and CYP2D6 inhibitors: clinical significance of drug interactions

Boštjan Šeruga,¹ Brigita Novak Šarotar,² Lea Knez,³ Simona Borštnar,¹ Rado Janša,⁴ Marga Kocmur,⁵ Tanja Čufer³

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana,

² Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana,

³ Bolnišnica Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

⁴ Klinični oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

⁵ Psihijatrija Kocmur Marga d.o.o., Slomškova ulica 23, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

dr. Boštjan Šeruga,
dr. med.
Sektor internistične onkologije
Onkološki inštitut
Ljubljana
Zaloška cesta 2,
Ljubljana
Tel: 01 5879 220
E-mail: bseruga@onko-i.si

Ključne besede:
tamoksifen, CYP2D6,
antidepresivi

Izvleček

Tamoksifen uporabljamo pri zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke. Je predzdravilo, ki se s pomočjo jetrnega sistema citokromov P450 (CYP) presnovi v aktivne presnovke z močnim protiestrogenskim učinkom. V presnovi tamoksifena igra eno najpomembnejših vlog CYP2D6. Zmanjšana oz. odsotna aktivnost CYP2D6, ki je lahko podedovana in/ali posledica jemanja zaviralcev CYP2D6, lahko vodi v slabši izid bolezn pri ženskah z rakom dojke, ki se zdravijo s tamoksifenom. Med zdravili, ki so lahko močni zaviralci CYP2D6 in jih še posebej pogosto predpisujemo ženskam z rakom dojke, so antidepresivi. Pri ženskah, zdravljenih s tamoksifenom, je potrebna previdnost pri hkratnem predpisovanju antidepresivov in tudi ostalih zdravil, ki so močni zaviralci CYP2D6.

Abstract

Tamoxifen is used in the treatment of women with endocrine responsive breast cancer. It is a prodrug, which is metabolized by liver cytochrome P450 system (CYP) into metabolites with a potent anti-estrogenic activity; CYP2D6 is one of the most important enzymes involved in this metabolic pathway. Low or absent activity of CYP2D6, which can be inherited and/or can occur due to the use of CYP2D6 inhibitors, may impair outcome in women with tamoxifen-treated breast cancer. Antidepressants, which can also inhibit CYP2D6, are among the most commonly prescribed drugs in women with breast cancer. Breast cancer patients receiving tamoxifen should not be co-prescribed antidepressants or any other drugs, which are potent inhibitors of CYP2D6.

1. Rak dojke in tamoksifen

Tamoksifen je peroralni selektivni modulator estrogenskih receptorjev (ER), ki ga že vrsto let uporabljamo pri zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke.¹ Letno v Sloveniji zbolijo za rakom dojke več kot 1100 žensk, od tega približno 70 % za hormonsko odvisno obliko bolezn. Kljub naraščajoči uporabi zaviralcev aromataze pri pomenopavznih ženskah igra tamoksifen še vedno pomembno vlogo pri zdravljenju raka dojke. Po zadnjih priporočilih ameriškega združe-

nja za klinično onkologijo (*angl.* American Society of Clinical Oncology, ASCO) lahko dopolnilno zdravljenje s tamoksifenom pri pomenopavznih ženskah traja tudi od 2–5 let, odvisno od izbire vrste zdravljenja: (i) 2–do 3-letnemu zdravljenju s tamoksifenom sledi 3–do 2-letno zdravljenje z zaviralcem aromataze ali (ii) 5-letnemu zdravljenju s tamoksifenom sledi podaljšano zdravljenje z zaviralcem aromataze.² Kljub priporočilom pomenopavzne ženske včasih zaviralce aromataze slabo prenašajo in je tako za njih tamoksifen edina sprejemljiva oblika

Key words:

tamoxifen, CYP2D6, antidepressants

Citirajte kot/Cite as:Zdrav Vestn 2012;
81: 526–32Prispelo: 3. mar. 2011,
Sprejeto: 23. sept. 2011

hormonskega zdravljenja. Zaenkrat je tamoksifen tudi edino peroralno zdravilo, ki ga priporočajo za dopolnilno zdravljenje premenopavznih bolnic in moških s hormonsko odvisnim rakom dojke. Pogosto tamoksifen uporabljamo tudi pri zdravljenju metastatskega raka dojke.

2. Vloga citokroma P450 CYP2D6 v presnovi tamoksifena

Tamoksifen je predzdravilo, ki je podvrženo obsežnemu predsistemskemu metabolizmu z encimi faze I iz družine citokromov P450 (CYP).³ K učinkovitosti tamoksifena pomembno prispevata njegova aktivna presnovka 4-hidroksi tamoksifen (4-HT) in 4-hidroksi N-desmetil tamoksifen (endoksifen), ki imata 30- do 100-krat močnejše protiestrogensko delovanje od samega tamoksifena.⁴ Ker je plazemska koncentracija endoksifena tudi do 20-krat višja od koncentracije 4-HT, ta velja za glavnega nosilca učinkovitosti tamoksifena. Encim CYP2D6 je eden ključnih encimov pri nastajanju endoksifena. Farmakokinetične raziskave so potrdile, da spremembe v aktivnosti CYP2D6 vodijo do spremenjenih plazemskih koncentracij endoksifena. Zato predpostavljajo, da bi izid zdravljenja s tamoksifenom lahko bil odvisen od aktivnosti encima CYP2D6.^{5,6} Aktivnost CYP2D6 je lahko zmanjšana zaradi posameznikove genske zasnove, na aktivnost encima CYP2D6 pa neodvisno od posameznikove genske zasnove lahko vplivajo tudi nekatera zdravila, ki se prav tako presnavljajo preko CYP2D6.

3. Polimorfizmi gena CYP2D6

Gen *CYP2D6* je zelo polimorfen, saj opisujejo več kot 100 različic (alelov).^{7,8,9} Aleli lahko določajo i) povečano encimsko aktivnost (npr. ob podvojitvi oz. pomnožitvi funkcionalnih alelov – *CYP2D6**1XN, *2XN); ii) aktivnost, podobno divjemu tipu (t.i. funkcionalni aleli: npr. *CYP2D6* *1*2); iii) znižano encimsko aktivnost (npr. *CYP2D6* *10, *17) in iv) odsotno encimsko aktivnost (t.i. nefunkcionalni aleli: npr. *CYP2D6**3,

*4, *5, *6). Oba podedovana alela (tj. genotip *CYP2D6*) določata aktivnost encima CYP2D6 (tj. fenotip oz. tip presnavljalca). Plazemska koncentracija endoksifena pri posamezniku je npr. odvisna od števila nefunkcionalnih alelov: v primeru heterozigotnosti (*1/*4) oz. homozigotnosti (*4/*4) za nefunkcionalni alel je vrednost serumske koncentracije endoksifena približno dvakrat oz. štirikrat nižja kot v primeru homozigotnosti za funkcionalni alel.⁵ V slovenski populaciji je približno 7 % homozigotov za nefunkcionalni alel, ki brez aktivnega encima 10- do 200-krat slabše presnavljajo substrate CYP2D6 (slabi presnavljalci).¹⁰ Zato obstaja možnost, da je pri ženskah, ki so slabe presnavljalke, zdravljenje s tamoksifenom manj učinkovito.

Opravili so številne retrospektivne klinične raziskave, ki so proučevale vpliv genotipa *CYP2D6* na izid bolezni pri bolnicah, zdravljenih s tamoksifenom. Klinične raziskave so bile po velikosti zelo heterogene in so najpogosteje vključevale nekaj sto bolnic.¹¹ V njih so raziskovalci primerjali izid bolezni pri bolnicah, ki so bile nosilke enega ali dveh nefunkcionalnih allelov *CYP2D6*, z izidom bolezni pri tistih, ki so bile nosilke izključno funkcionalnih alelov *CYP2D6*. Medtem ko so nekatere individualne raziskave prikazale povezavo med prisotnostjo nefunkcionalnih alelov *CYP2D6* s slabšim izidom raka dojke, druge tega niso potrdile.¹¹⁻¹³

4. Zaviralci encima CYP2D6

K zmanjšanim plazemskim koncentracijam endoksifena lahko poleg prirojenih polimorfizmov v genu za CYP2D6 prispevajo zdravila ali ksenobiotiki, ki so zaviralci encima CYP2D6. Hkratno zdravljenje z močnim zaviralcem CYP2D6 lahko genotip dobrega presnavljalca spremeni v fenotip slabega presnavljalca.⁶ V Tabeli 1 predstavljamo zaviralce CYP2D6 po različnih terapevtskih skupinah in jakosti inhibicije.¹⁴ Po poročanju Dezentjeja in sod. je na Nizozemskem med 1962 bolnicami hkrati prejemale tamoksifen in zaviralce CYP2D6 8 % bolnic.¹⁷ Do sedaj so opravili več opazovalnih kliničnih raziskav, v katerih so proučevali, ali imajo bolnice, ki hkrati prejemale zaviralce

CYP2D6 in tamoksifen, slabši izid bolezn kot bolnice, ki prejemajo samo tamoksifen. Podobno kot klinične raziskave, ki so pručevale vpliv genotipa *CYP2D6*, so tudi te raziskave prišle do nasprotujočih si zaključkov.¹⁵⁻¹⁷ V metaanalizi, ki je vključevala 2907 bolnic, povezanost med hkratno uporabo zaviralcev CYP2D6 in slabšim preživetjem brez ponovitev bolezn niso ugotavljali, vpliva na celokupno preživetje pa zaradi pomanjkanja podatkov niso mogli analizirati.⁹ V veliki retrospektivni klinični raziskavi z 2430 bolnicami so potrdili povezavo med uporabo močnega zaviralca CYP2D6 antidepressiva paroksetina in slabšim celokupnim preživetjem bolnic, zdravljenih s tamoksifenom, vendar uporaba prav tako močnega zaviralca fluoksetina v isti raziskavi na preživetje bolnic ni vplivala.¹⁵ Kljub

nasprotujočim si zaključkom omenjenih raziskav obstaja možnost, da je pri ženskah z rakom dojke, predvsem tistih, ki so že po genotipu slabe presnavljalka, dodaten vpliv zaviralcev CYP2D6 klinično pomemben.

4.1 CYP2D6 in antidepressivi

Pri bolnicah z rakom dojke so antidepressivi najverjetneje najpogosteje predpisani zaviralci CYP2D6. Ti so prvo zdravljenje za zdravljenje (i) anksioznih in depresivnih motenj in (ii) vročinskih oblivov nastalih zaradi zdravljenja raka dojke. Ob postavitvi diagnoze rak dojke ima približno tretjina žensk anksiozne in depresivne motnje, kar je približno dvakrat pogosteje kot v splošni populaciji žensk. V prvih letih po postavitvi diagnoze se pogostost teh motenj izenači s pogostostjo v splošni populaciji.^{18,19} V ran-

Tabela 1: Glavne skupine zdravil glede na zaviralni učinek na CYP2D6.

Skupina zdravil	Zmerni do močni zaviralci	Šibki do zmerni zaviralci	Zdravila, ki niso zaviralci
SSRI/SNRI	paroksetin fluoksetin bupropion duloksetin	sertralin citalopram	venlafaksin reboksetin escitalopram mirtazapin
triciklični antidepressivi	—	klomipramin doksepin amitriptilin	—
antipsihotiki	—	flufenazin haloperidol	klozapin risperidon olanzapin ziprasidon kvetiapin
zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezn	tiklopidin	amiodaron verapamil amlodipin nifedipin	diltiazem
zdravila za zdravljenje okužb	terbinafin	ritonavir	indinavir nelnnavir nevirapin efavirenz
antagonisti histaminskih receptorjev H ₂	—	—	ranitidin
antagonisti histaminskih receptorjev H ₁	—	klemastin	cetirizin loratadin
drugo	cinakalcet	celekoksib	gabapentin

SSRI: selektivni zaviralec ponovnega prevzema serotonina
SNRI :zaviralec ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina

domiziranih kliničnih raziskavah faze III so se antidepresivi izkazali kot učinkoviti tudi pri zdravljenju vročinskih oblivov, ki so pogost neželen učinek pri zdravljenju raka dojke.²⁰ Vročinski oblivi so zlasti pogosti ob izgubi menstruacije zaradi kemoterapije in ob hormonskem zdravljenju raka dojke.

Najpogosteje predpisana skupina antidepresivov so selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI), med katere uvrščamo paroksetin, fluoksetin, sertralin, citalopram in escitalopram. Med SSRI imata močan zaviralni učinek na CYP2D6 paroksetin in fluoksetin,^{6,21} medtem ko citalopram in sertralin zavirata CYP2D6 šibko do zmerno, escitalopram pa praktično nima zaviralnega učinka na CYP2D6. Med zaviralce ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) uvrščamo venlafaksin in duloksetin, ki imata tudi pomembno mesto v zdravljenju depresivnih motenj s somatskimi oz. bolečinskimi simptomi. Medtem ko ima duloksetin močan zaviralni učinek na CYP2D6,²² venlafaksin tovrstnega učinka na CYP2D6 nima.⁶ Mirtazapin je noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresiv (NaSSA), ki ne zavira pomembno CYP2D6.²³ Bupropion, ki je močan zaviralec CYP2D6, je edini predstavnik skupine antidepresivov, ki zavirajo ponovni prevzem noradrenalina in dopamina (NDRI).²⁴ Triciklični antidepresivi in zaviralci monoaminooksidaz niso več zdravilo prve izbire pri zdravljenju depresij in jih zaradi možnih interakcij uporabljamo izjemno redko. Med antipsihotiki ni znanih močnih zaviralcev CYP2D6 (Tabeli 1 in 2).

4.2 CYP2D6 in ostala zdravila

Verjetnost hkratne uporabe tamoksifena in zmernih do močnih zaviralcev encima CYP2D6 iz drugih skupin zdravil je majhna. Izpostaviti moramo zaviralec agregacije trombocitov tiklodipin (Tagren®), antimikotik terbinafin (Atifan®, Lamisil®, Tefine®, Terbinafin Arrow®, Terbinafin Galax®, Terbinafin Mylan®) ter kalcimimetik cinakalcet (Mimpara®), ki je aktivator kalcijevih receptorjev in ga uporabljamo za zdravljenje hiperkalcemije pri hiperparatiroidizmu. Priporočljivo je, da izberemo tiste alternative

omenjenih zdravil, za katere ni znano, da bi imeli interakcije s CYP2D6 (npr. acetilsalicilno kislino ali klopidogrel v primeru tiklodipina ali itrakonazol ali flukonazol v primeru terbinafina). Ranitidin in metoklopramid ne zavirata pomembneje encima CYP2D6. Deksametazon in rifampin omenjajo kot induktorja CYP2D6.²⁵

4.3 CYP 2D6 in prehranski dodatki ter alternativna zdravila

Zaenkrat še niso preučevali vpliva prehranskih dodatkov in alternativnih zdravil na aktivnost encima CYP2D6 in s tem na presnovo tamoksifena. Na podlagi preteklih raziskav na tem področju pa vemo, da lahko tudi prehranska dopolnila ali zdravila rastlinskega izvora vodijo do interakcij z zdravili (npr. sok grenivke zavira CYP3A4 ter zdravila na osnovi šentjanževke inducirajo CYP3A4).

5. Priporočila

5.1 Hkratno zdravljenje s tamoksifenom in drugimi zdravili

Mednarodna strokovna javnost opozarja, da ob zdravljenju s tamoksifenom ni priporočljivo hkratno jemanje močnih zaviralcev CYP2D6. Močne zaviralce je moramo zamenjati z zdravili, ki niso zaviralci CYP2D6 oz. so kvečjemu šibki do zmerni zaviralci. Če to nikakor ni mogoče, moramo razmisliti o zamenjavi tamoksifena z drugimi oblikami hormonskega zdravljenja. Pri pomenopavznih ženskah je v tem primeru smiselno, da tamoksifen zamenjamo z zaviralci aromataze tretje generacije. Pri predmenopavznih in perimenopavznih ženskah je uporaba zaviralcev aromataze samih kontraindicirana. Pri teh bolnicah se lahko v skrajnem primeru, ko je dolgotrajno zdravljenje z močnimi zaviralci CYP2D6 neizogibno, odločimo za kombinacijo medikamentne ali kirurške kastracije, ki bolnice povede v pomenopavzno stanje, in zaviralcev aromataze.

Ob zdravljenju s tamoksifenom se moramo izogibati polipragmaziji. Za številna zdravila vemo, da so zaviralci CYP2D6 in/ali drugih encimov, ki so vpleteni v presnovo zdravil. Za številna zdravila pa podatka o

delovanju na različne CYP in o možnih interakcijah ni na voljo, zato moramo pri vsaki posamezni ženski, ki se zdravi s tamoksifenom, skrbno pretehtati potrebo po hkratni uvedbi katerega koli drugega zdravila. Enako velja za prehranske dodatke in alternativna zdravila.

5.2 Priporočila za zdravljenje z antidepresivi

Ob prvi epizodi anksiozne oz. depresivne motnje ženskam, ki se zdravijo s tamoksifenom, ne predpisujemo močnih zaviralcev CYP2D6 (paroksetina, fluoksetina, bupropiona in duloksetina). Priporočamo izbiro venlafaksina, escitaloprama ali mirtazapina, varna pa sta verjetno tudi citalopram in sertralin (Tabeli 1 in 2). Venlafaksin je antidepresiv, ki najmanj zavira CYP2D6. Omeniti velja, da lahko pri nas venlafaksin in mirtazapin kot zdravilo prve izbire predpišeta le psihiater in nevrolog. Najnovejša meta-analiza, ki je primerjala delovanje dvanajstih antidepresivov, je pokazala, da je escitalopram,

ki ne zavira delovanja CYP2D6, ob sertralinu klinično najučinkovitejši in najbolj prenosljivi antidepresiv,²⁶ zato ga priporočamo kot zdravilo prve izbire ob pojavu anksiozno-depresivne motnje. Menjava antidepresiva je pri bolnicah, ki pričenjajo zdravljenje s tamoksifenom indicirana takrat, ko bolnice že prejemajo antidepresiv, ki je močni zaviralec CYP2D6 (paroksetin, fluoksetin, bupropion in duloksetin). Omenjeni antidepresiv postopno ukinemo in uvedemo venlafaksin, escitalopram, citalopram ali mirtazapin. Če je depresija težko vodljiva in je močan zaviralec CYP2D6 že od prej edini učinkoviti antidepresiv, je smiselno, da pri pomenopavznih bolnicah namesto tamoksifena razmišljamo o uvedbi zaviralca aromataze.

6. Zaključek

V skladu z mednarodnimi priporočili opozarjamo, da naj bi se pri ženskah z rakom dojke izogibali hkratnemu predpisovanju

Tabela 2: Seznam lastniških imen* pogosto predpisovanih antidepresivov v Sloveniji glede na morebitno interakcijo s CYP2D6.

Zmerni do močni zaviralci CYP2D6	Šibki do zmerni zaviralci CYP2D6	Ne inhibirajo CYP2D6
paroksetin: ¹ Seroxat® Paluxon® Parogen® Paroxat® Paroxetin Teva® Plisil®	sertralin: ¹ Zoloft® Asentra® Mapron® Sertralin Teva® Sertiva®	venlafaksin: ³ Efectin ER® Alventa® Efexiva®
fluoksetin: ¹ Prozac® Fluval® Fodiss® Portal® Salipax®	citalopram: ¹ Cipramil® Citalon® Citalopram Torrex® Citalox®	reboksetin: ² Edronax®
bupropion: ⁴ Wellbutrin XR® Zyban®	—	escitalopram: ¹ Cipralext® Ecytara® Escitalopram Teva®
duloksetin: ³ Cymbalta®	—	mirtazapin: ⁵ Mirzaten®

* Kjer je navedeno več lastniških imen, je vedno najprej naveden originator.

¹ selektivni zaviralec ponovnega prevzema serotonina (SSRI)

² zaviralec ponovnega prevzema noradrenalina (NRI)

³ zaviralec ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

⁴ zaviralec ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina (NDRI)

⁵ noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresiv (NaSSA)

tamoksifena in močnih zaviralcev encima CYP2D6, saj lahko zmanjšajo učinkovitost tamoksifena. Predvsem je potrebna previdnost pri predpisovanju antidepresivov, ki jih pogosto predpisujejo ženskam z rakom dojke. V primeru, da se je močnim zaviralcem CYP2D6 nemogoče izogniti, moramo razmisliti o zamenjavi tamoksifena z zaviralci aromataze, če ti niso kontraindicirani.

Priznanje

Srečanje delovne skupine je omogočila gospodarska družba Novartis.

Literatura

1. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451–67.
2. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3784–96.
3. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 1062–75.
4. Lim YC, Li L, Desta Z, Zhao Q, Rae JM, Flockhart DA, et al. Endoxifen, a secondary metabolite of tamoxifen, and 4-OH-tamoxifen induce similar changes in global gene expression patterns in MCF-7 breast cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 503–12.
5. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 30–9.
6. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A 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.
7. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 496–526.
8. Home page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee: CYP2D6 allele nomenclature. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>
9. The Single Nucleotide Polymorphism Database. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
10. Dolžan V, Kores-Plesničar B. Genetski polimorfizmi CYP2D6 in ekstrapiramidalni stranski učinki antipsihotičnih zdravil. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 457–60.
11. Seruga B, Amir E. Cytochrome P450 2D6 and outcomes of adjuvant tamoxifen therapy: results of a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 609–17.
12. Rae JM, Drury S, Hayes DF, et al. Lack of Correlation between Gene Variants in Tamoxifen Metabolizing Enzymes with Primary Endpoints in the ATAC Trial. San Antonio Breast Cancer Conference 2010; abstr. S1–7.
13. Leyland-Jones B, Regan MM, Bouzyk M, et al. Outcome According to CYP2D6 Genotype among Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Early Invasive Breast Cancer Randomized in the BIG 1–98 Trial. San Antonio Breast Cancer Conference 2010; abstr. S1–8.
14. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, Loprinzi CL, Mrazek DP, Black JL, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2768–76.
15. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340:c693.
16. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s (suppl; abstr CRA508).
17. Dezentje VO, van Blijderveen NJ, Gelderblom H, Putter H, van Herk-Sukel MP, Casparie MK, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2423–9.
18. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor MA, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 112–26.
19. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330: 702.
20. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, Hayes DF, Riba M. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1251–5.
21. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novelli A, Bhargava P, 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.
22. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1688–97.
23. Verhoeven CHJ, Vos RM, Bogaards JJP. Characterization and inhibition of human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of mirtazapin. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: S4–S63.
24. Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS, Hatsukami DK, Harris J, Bronars CA, et al. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 226–9.
25. Indiana University, Division of Clinical Pharmacology. P450 Drug Interaction table. Feb 2011. Dosegljivo na: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp>
26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–58.