

SSRI: riskant bei Brustkrebs?

Eine Patientin ist an einem Mammakarzinom erkrankt und leidet als Folge davon unter anderem an depressiven Verstimmungen. Nachdem ihr ein Arzt das Antidepressivum Paroxetin (Seroxat[®], Tagonis[®]) verschrieben hatte, informierte sie sich über dieses Medikament und erfuhr von möglichen, das Tumorwachstum verstärkenden Nebenwirkungen. Mit ihren Zweifeln wandte sie sich daraufhin an den Arzneimittelinformationsdienst.

Paroxetin gehört zur Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und erhöht nicht nur den serotoninen Tonus, sondern hat auch Einfluss auf die dopaminerge Neurotransmission. Ein Dopamin-Antagonismus wird auf die Stimulation prä-synaptischer tubuloinfundibulärer Serotonin-Rezeptoren oder auf eine post-synaptische Aktivierung dieser Rezeptoren im Hypothalamus zurückgeführt. Die damit verbundene verstärkte Prolaktin-Freisetzung führt zur Gynäkomastie und steht deshalb möglicherweise in Verbindung mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko [2, 8].

Darüber hinaus werden Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff-Metabolismus diskutiert. Die Cytochrom P₄₅₀ (CYP)-Isoenzyme verstoffwechseln im Allgemeinen die körpereigenen Östrogene und Karzinogene. Paroxetin bindet ebenfalls an die Substrat-Bindungsstelle dieser Enzyme, ist als potenter Hemmstoff bekannt, könnte somit den Abbau von Östrogenen und Karzinogenen hemmen und deren Konzentration steigern [9]. Östrogene und Karzinogene werden jedoch vor allem über die Isoenzyme CYP 3A4, Paroxetin dagegen über CYP 2D6 verstoffwechselt. So fanden Amsterdam et al. folgerichtig unter einer Paroxetin-Therapie zwar erhöhte Prolaktin-, jedoch keine gestiegenen Östradiol-Konzentrationen [3]. Trotzdem diskutieren sie und andere Autoren einen Zusammenhang zwischen der SSRI-Therapie (vor allem Paroxetin) und einem erhöhten Brustkrebsrisiko [1, 2, 3, 4]. Für trizyklische Antidepressiva,

wie Amitriptylin oder Imipramin, scheint dies jedoch nicht zuzutreffen [1, 4].

Andere Autoren bestätigten nicht die Ansicht, dass SSRI das Tumorwachstum in den Mammæ begünstigen [5, 6]: Lawlor et al. kritisierten bei ihrer Literaturübersicht Design und Mängel der statistischen Auswertung, zu niedrige Patientenzahlen, die Nichtberücksichtigung wichtiger Einflussfaktoren wie Adipositas, Alkohol- und Zigarettenkonsum, genetische Veranlagung etc. und eine viel zu kurze Beobachtungsdauer. Ein tatsächlich vorhandener Zusammenhang wird sich erst viele Jahre nach dem Einsatz von Antidepressiva oder erst nach jahrelanger Therapiedauer eindeutig abzeichnen. Da SSRI erst seit den 90er-Jahren auf dem Markt sind, existieren noch keine Langzeitstudien, die eine eindeutige Aussage zu einem möglichen Krebsrisiko zulassen [4, 5].

Auf der anderen Seite des Spektrums wird auch darüber diskutiert, ob Antidepressiva bei einer Chemotherapie nicht sogar von Vorteil sind: Es wurde nachgewiesen, dass Fluoxetin, ein zum Paroxetin verwandtes SSRI, nicht nur ein Substrat, sondern sogar ein Hemmstoff der so genannten MDR (Multi-Drug-Resistance)-Proteine ist. Diese sind induzierbare Transportproteine, die Zytostatika mit zunehmender Effizienz wieder aus Tumorzellen ausschleusen. Fluoxetin führte in Kombination mit dem Zytostatikum Doxorubicin zu dessen Akkumulation in den (in Mäusen implantierten) Mamma-Ca-Zellen, weshalb bei gleicher Wirksamkeit der Chemotherapie die benötigte Dosis gesenkt



und die Verträglichkeit erhöht werden konnte [7].

Beurteilung

Bei dem vorliegenden Fall handelt es sich um die natürliche Angst einer Brustkrebspatientin vor dem Fortschreiten ihrer Erkrankung und der damit verbundenen Niedergeschlagenheit und gedrückten Stimmung. In dieser Situation ist angesichts der widersprüchlichen Studienlage die Indikation für den Einsatz von Antidepressiva sehr sorgfältig zu stellen. Es geht nicht nur darum, das Fortschreiten der Tumorerkrankung möglicherweise zu beschleunigen, sondern auch darum, die Angst der Patientin davor nicht unnötig zu verstärken. Daher würden wir hier von einer Therapie mit Paroxetin, eventuell mit allen SSRI, abraten. Alternativ würden wir die Einnahme einer anderen Klasse von Antidepressiva empfehlen, etwa selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) vom Typ Reboxetin (Edronax[®], Solvex[®]) oder überwiegend noradrenerg wirkende trizyklische Antidepressiva wie Trimipramin (z. B. Stangyl[®]). Amitriptylin wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt nur in einer Arbeit [10] in Verbindung mit einem möglichen Krebsrisiko gebracht. Wichtig erscheint uns vor allen Dingen eine konsequente, den Leitlinien der DGPPN [11] und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) entsprechende psychotherapeutische Betreuung der Patientin [12].

Literatur bei den Verfassern

cand. rer. nat. Stefanie Heinz,
PD Dr. med. Franz Worek
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen
 Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg, E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de