

Europeisk utredning visar möjlig risk för sämre terapeutiskt svar hos tamoxifenbehandlade bröstcancerpatienter som saknar CYP2D6 enzym eller som samtidigt använder läkemedel som hämmar CYP2D6 enzymaktivitet.

Huvudbudskap

Undvik i möjligaste mån samtidig behandling med potenta hämmare av CYP2D6 vid tamoxifenbehandling och var uppmärksam på att så kallade långsamma metaboliserare av CYP2D6 kan svara sämre på behandling med tamoxifen. Potenta hämmare av CYP2D6 inkluderar bl.a. vissa läkemedel mot depression (paroxetin, fluoxetin), hyperparathyroidism (cinacalcet) och nikotinberoende (bupropion).

Bakgrund

Tamoxifen metaboliseras i hög utsträckning till flera aktiva metaboliter med likvärdig eller förstärkt farmakologisk aktivitet jämfört med tamoxifen. Omvandlingen till de aktiva metaboliterna, t ex endoxifen, katalyseras främst av enzymet cytokrom p450 2D6 (hädanefter kallat CYP2D6).

På senare tid har ett antal studier publicerats som pekar på en möjlig inverkan av genetiska variationer av CYP2D6 på det terapeutiska svaret hos tamoxifenbehandlade patienter med bröstcancer.

Dessa studier har väckt frågor. Adjuvant tamoxifenbehandling kanske inte är lämplig för patienter med nedärvt defekta alleler i de gener som kodar för CYP2D6, eller för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som hämmar CYP2D6 (dvs blockerar aktiviteten hos detta enzym)? Skälet skulle vara sänkta koncentrationer av tamoxifens aktiva metaboliter som binder starkast till den östrogenreceptor som är involverad vid bröstcancer.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA (European Medicines Agency) har därför gjort en genomgång av tillgängliga data inom detta område genom sin arbetsgrupp Pharmacovigilance working party (PhVWP), där även svenska delegater ingår. Synpunkter har också inhämtats från två expertgrupper, Pharmacogenomics Working Party och Scientific Advice Group on Oncology.

Information om de data som utredningen innefattar

Till följd av de studier som publicerats, skickades en lista med frågor till det företag som marknadsför originalprodukten, med önskemål om synpunkter. I synnerhet gällde det risken för sämre terapeutiskt svar på tamoxifenbehandling hos

1. patienter som är långsamma metaboliserare av CYP2D6,
2. patienter med samtidig behandling med potenta hämmare av CYP2D6 och
3. patienter med olika etniskt ursprung, med avseende på CYP2D6 polymorfism.

Resultat av PhVWPs utredning

Effekten av tamoxifen hos långsamma metaboliserare av CYP2D6:

En studie [1] med 1325 patienter från kohorter i USA och Tyskland (95,4% postmenopausala kvinnor) med diagnostiserad hormonreceptorpositiv icke-metastaserande bröstcancer, som behandlade med tamoxifen utan efterföljande kemoterapi, visade en signifikant ökad risk för återfall i bröstcancer hos långsamma metaboliserare av CYP2D6 jämfört med snabba

metaboliserare. Flera alleler analyserades i denna studie; CYP2D6*3, *4 och *5 (HR 1,90 95% konfidensintervall 1,10-3,28) och heterozygota metaboliserare (HR 1,40 95% konfidensintervall 1,04-1,90)

Ytterligare studier, inklusive sådana som visade motsatt resultat, utreddes. Flera av studierna indikerade att långsam metabolisering av CYP2D6 kan vara associerat med en minskad respons [2-6]. Ett fåtal studier [7-9] på kaukasiska populationer (n=3 mellan 2005 och 2007) kunde dock inte påvisa ett sådant samband eller visade motsatta resultat. Möjliga förklaringar till detta kan ha varit användningen av högre tamoxifendoser, ett lågt antal inkluderade långsamma metaboliserare av CYP2D6, respektive ett begränsat antal analyserade CYP2D6 mutationer i de sistnämnda studierna.

Den senast publicerade stora studien [10], som inkluderade patienter med invasiv bröstcancer från SEARCH (*Studies of Epidemiology and Risk Factors in Cancer Heredity*) ger visst stöd för att långsamma metaboliserare med CYP2D6*6, vilken förekommer i relativt låg frekvens i befolkningen (*Mean Allele Frequency, MAF*): 0,01, hade lägre bröstcancerspecifik överlevnad. I studien ingick 3155 patienter som behandlades med tamoxifen jämfört med en kontrollgrupp om 3485 patienter. CYP2D6*4 (den vanligaste varianten hos långsamma metaboliserare, med MAF: 0,20) förknippades dock inte med sämre kliniskt svar, i motsats till tidigare visade resultat [1]. Metodologiska aspekter om kvaliteten på genotypningen i tidigare publicerade studier diskuterades.

Skillnader i förekomst av olika CYP2D6 varianter av långsamma metaboliserare i olika etniska populationer

Hur stor inverkan de intermediära metaboliserarnas allelvarianter (t ex CYP2D6*10 för de kinesiska, japanska och koreanska populationerna) har på den kliniska effekten av tamoxifen diskuterades. Stora skillnader observerades i olika studier och inga tydliga slutsatser kunde dras.

Effekten av tamoxifen hos patienter som behandlas med potenta hämmare av CYP2D6

En annan studie [11] refererade till data från en populationsbaserad kohortstudie på selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och bröstcancermortalitet hos kvinnor som behandlades med tamoxifen. I denna studie användes data från ett hälsodataregister i Ontario, Kanada omfattande 2430 patienter för att utvärdera de kliniska konsekvenserna för kvinnor med bröstcancer som behandlades både med tamoxifen och ett SSRI-preparat. Man fann att risken att dö i bröstcancer ökade med längden på den samtidiga behandlingen med paroxetin – en potent hämmare av CYP2D6 – men inte för andra SSRI preparat. Som exempel, om kvinnor behandlades med paroxetin under 41% av den tid de behandlades med tamoxifen, inträffade ett ytterligare dödsfall i bröstcancer inom fem år efter avslutad tamoxifenbehandling för ungefär var tjugonde (19,7) tamoxifenbehandlad kvinna (95% konfidensintervall 12,5-46,3). Den proportionella tid där behandling med tamoxifen och paroxetin överlappade, 25%, 50% och 75% korrelerade till 24%, 54% respektive 91% ökad risk att dö i bröstcancer.

I en studie publicerad senare med data från Dutch PHARMO (Institute for Drug Outcomes Research) baserad på hälsodataregister omfattande 1962 patienter [12] fanns inget stöd för att samtidig behandling med hämmare av CYP2D6 gav minskad effekt av tamoxifen. Författarna drog dock slutsatsen att man i möjligaste mån bör undvika samtidig behandling med potenta hämmare av CYP2D6 vid tamoxifenbehandling, med anledning av resultaten från andra tillgängliga studier och den tydliga mekanistiska modellen.

Slutsatser

PhVWP drar slutsatsen av tillgängliga publicerade data, främst för postmenopausala kvinnor som behandlas med tamoxifen för bröstcancer, att långsam metabolisering av CYP2D6 kan leda till sänkt behandlingssvar av tamoxifen. Det finns dock i dagsläget inte stöd för att rekommendera genotypning av patienter före påbörjad tamoxifenbehandling.

PhVWP konstaterade också att farmakokinetiska interaktioner med CYP2D6-hämmare har beskrivits för tamoxifen. Minskad effekt av tamoxifen har rapporterats vid samtidig användning av vissa SSRI, varför potenta hämmare av CYP2D6 i möjligaste mån ej bör ges samtidigt med tamoxifen. Dessa inkluderar bl.a. de antidepressiva läkemedlen paroxetin och fluoxetin, anti-paratyreoideamedlet cinacalcet samt läkemedel mot nikotinberoende innehållande bupropion. Även kinidin är en potent CYP2D6-hämmare, f.n. finns dock inga registrerade läkemedel som innehåller kinidin på marknaden i Sverige.