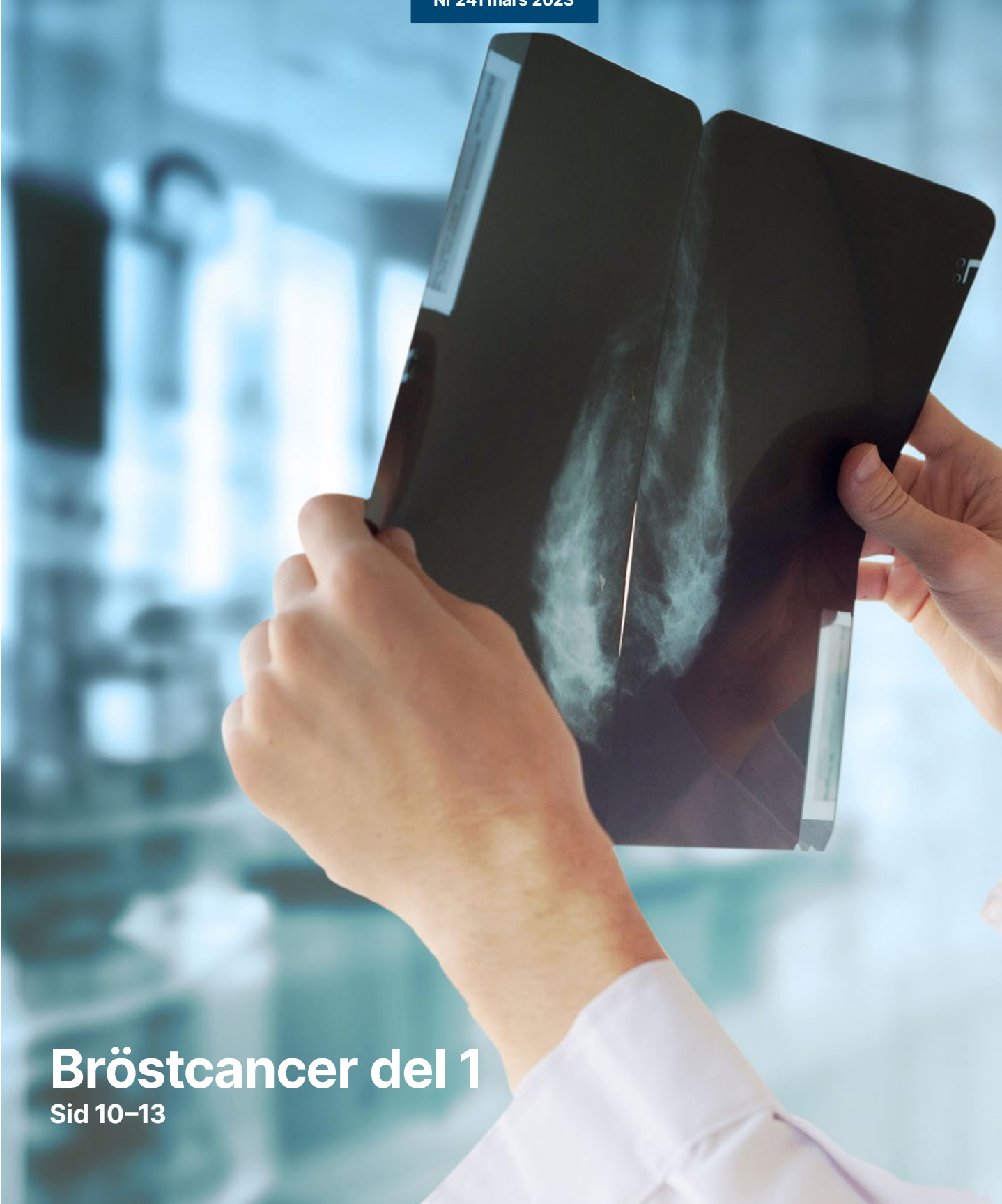


Rapport om

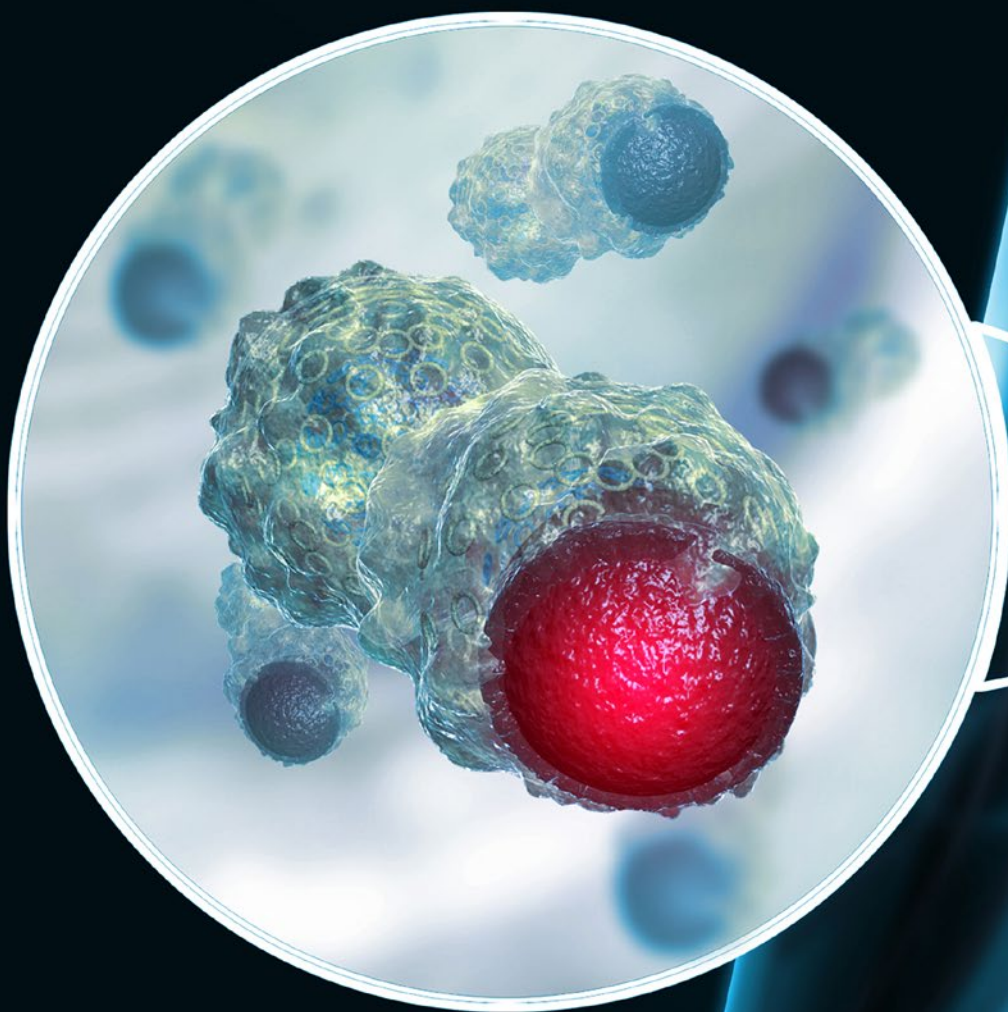
Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

Nr 241 mars 2023



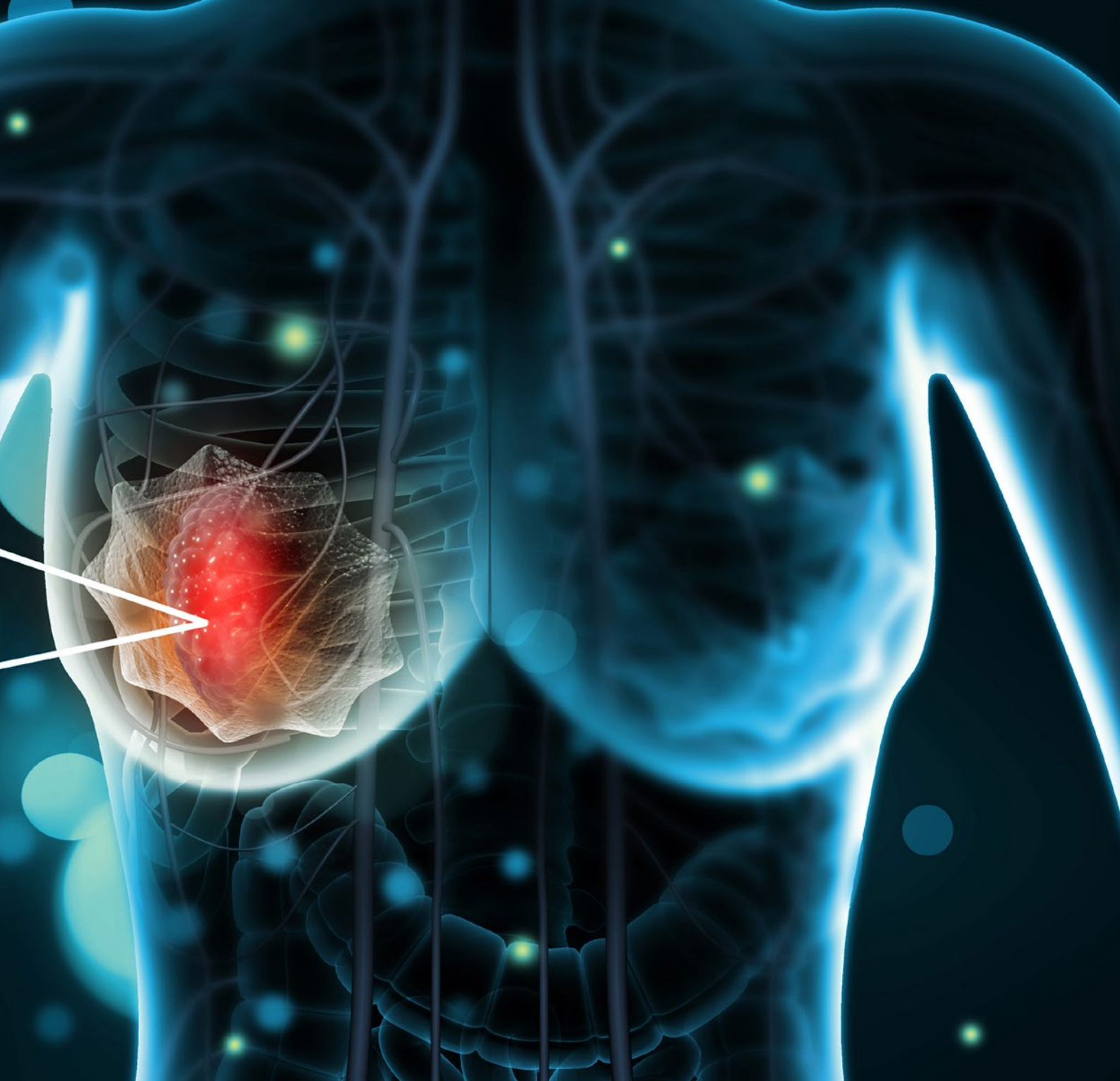
Bröstcancer del 1
Sid 10–13



Bröstcancer del 1

*Text Åsa Wickberg, överläkare och medicine doktor, kirurgiska kliniken USÖ samt
Antonis Valachis, överläkare och docent, onkologiska kliniken USÖ*

Bröstcancer är idag den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. [1] 2021 diagnosticerades nästan 9000 nya fall av bröstcancer i Sverige och ungefär 1300 individer avled i sjukdomen. Historiskt sett har utvecklingen gått mot en högre andel insjuknade i sjukdomen men ett lägre antal dödsfall. Detta faktum tillskrivs framför allt bättre möjligheter att upptäcka bröstcancer i tid med hjälp av mammografiscreening samt bättre och mer effektiva behandlingsmetoder [2]. 1960 insjuknade 2344 individer i bröstcancer och samma år avled 1139 i sjukdomen. Vid denna tid var det enbart kirurgi och strålbehandling som fanns att tillgå i behandlingsarsenalen.



Bröstcancer förekommer även hos män, men i betydligt lägre utsträckning. I Sverige diagnosticeras ungefär 60 män per år.

Orsakerna till bröstcancer är flera och hos den enskilda patienten är det svårt att säkert fastställa vad som orsakat sjukdomen. I vissa fall är det uppenbart att ärftliga faktorer har bidragit; Ändå orsakar en sk ärftlig genmutation bröstcancer i bara några procent av fallen. Man kan även ha en ökad risk för bröstcancer ifall det finns flera nära släktingar som i "ung" ålder fått sjukdomen; huruvida extra kontroller ska göras före screeningåldern, som i normalfallet startar vid 40 års ålder, fastställs efter utredning vid en genetisk mottagning.

År 2002 kom en rapport från en stor amerikansk studie, Women's Health initiative, som revolutionerade menopausal hormonbehandling (MHT) mot klimakteriebesvär [3]. Rapporten fick många kvinnor att sluta med sin MHT och ledde till en nedgång i bröstcancerinsjuknandet.

Idag förskrivs MHT under en begränsad tid och under striktare indikationer, vilket innebär en betydligt mindre riskökning för bröstcancer. Att behandla med enbart östrogen har bland annat enligt en metaanalys i The Lancet, visat sig leda till en lägre risk för bröstcancer jämfört med kombinationsbehandling med både östrogen och progesteron [4]. Att enbart behandla med östrogen ökar dock risken för endometriecancer hos postmenopausala kvinnor [5].

Det finns god evidens för att bl a miljöfaktorer, sk täta bröst, övervikt efter menopaus och alkoholintag bidrar till att öka risken för bröstcancer. Amning och fysisk aktivitet verkar tvärtom skyddande [2].

Svenska kvinnor inbjuds till bröstcancerscreening med mammografi från 40 till 74 års ålder. Även om denna metod har kritiserats från flera håll, framför allt för överdiagnostik, har den visats minska dödligheten i bröstcancer med ca 20% [6].



Bröstcancer är inte en enda sjukdom utan kan klassificeras på många sätt utifrån egenskaper och karakteristika. Den traditionella indelningen i TNM-stadier är fortfarande av stor prediktiv och prognostisk betydelse [7,8]. Störst prognostisk betydelse har N-status, dvs förekomst av metastaser i axillens lymfkörtlar.

Kliniskt sett tittar vi framför allt på immunhistokemiska markörer för att kunna erbjuda en individuell behandlingsplan till varje patient. De viktigaste markörerna är östrogenreceptorer (ER), progesteronreceptorer (PR), proliferation, dvs hur snabbt eller långsamt tumören växer, samt HER2. Man indelar utifrån dessa markörer bröstcancer i subtyper [9], där även gradering enligt Nottingham histologic grade (NHG) tillmätts stor betydelse [10].

Tumörer som uttrycker ER och PR benämns luminala. Framför allt de långsamväxande luminala tumörerna har oftast ett snällare förlopp. Dessa utgör den vanligaste typen av bröstcancer.

Tumörer som är negativa för ER, PR och HER2 kallas trippelnegativa och betecknas ofta som mera aggressiva än andra typer av bröstcancer.

Å andra sidan krymper de ofta bra om cytostatikabehandling ges före det kirurgiska ingreppet. En sådan sk neoadjuvant behandling kan möjliggöra att man kan utföra bröstbevarande kirurgi istället för mastektomi bröstet samt göra ett mindre ingrepp i armhålan. [11]

HER2-positiva tumörer var förr ofta associerade med ett aggressivt förlopp. Upptäckten av specifika antikroppar riktade mot HER2, varav trastuzumab och pertuzumab är de viktigaste vid en kurativ situation, i kombination med cytostatika har dock avsevärt förbättrat prognosen och forskningen på detta område går framåt [12,13].

För att ytterligare kunna styra in behandlingen kan tumörerna även kategoriseras mha genexpressionsanalyser. Detta kallas för molekyllär subtypning och ger en samlad bild av genuttryck. Kommersiella sådana analyser används redan i klinisk praxis och andra utforskas inom ramen för forskningsstudier.

Vid sidan om den onkologiska behandlingen av bröstcancer har även den kirurgiska utvecklingen tagit stora steg framåt. Från den amerikanske kirurgen Halstedts radikala mastektomi (mastektomi; att operera



bort bröstet) 1882 till dagens betydligt mindre omfattande ingrepp. Idag opereras en majoritet av kvinnor med bröstcancer med bröstbevarande kirurgi, då man enbart tar bort tumören med marginal [14]. Strålbehandling mot kvarvarande bröst efter en sådan operation har visat sig gynnsam och erbjuds i princip alltid [15]. För att åstadkomma ett gott kosmetiskt resultat har det onkoplastiska "tänket" ökat. Det omfattar flera metoder att återskapa bröstets form och utseende på bästa sätt [16]. Här ryms också tekniker för rekonstruktion av ett helt nytt bröst efter mastektomi.

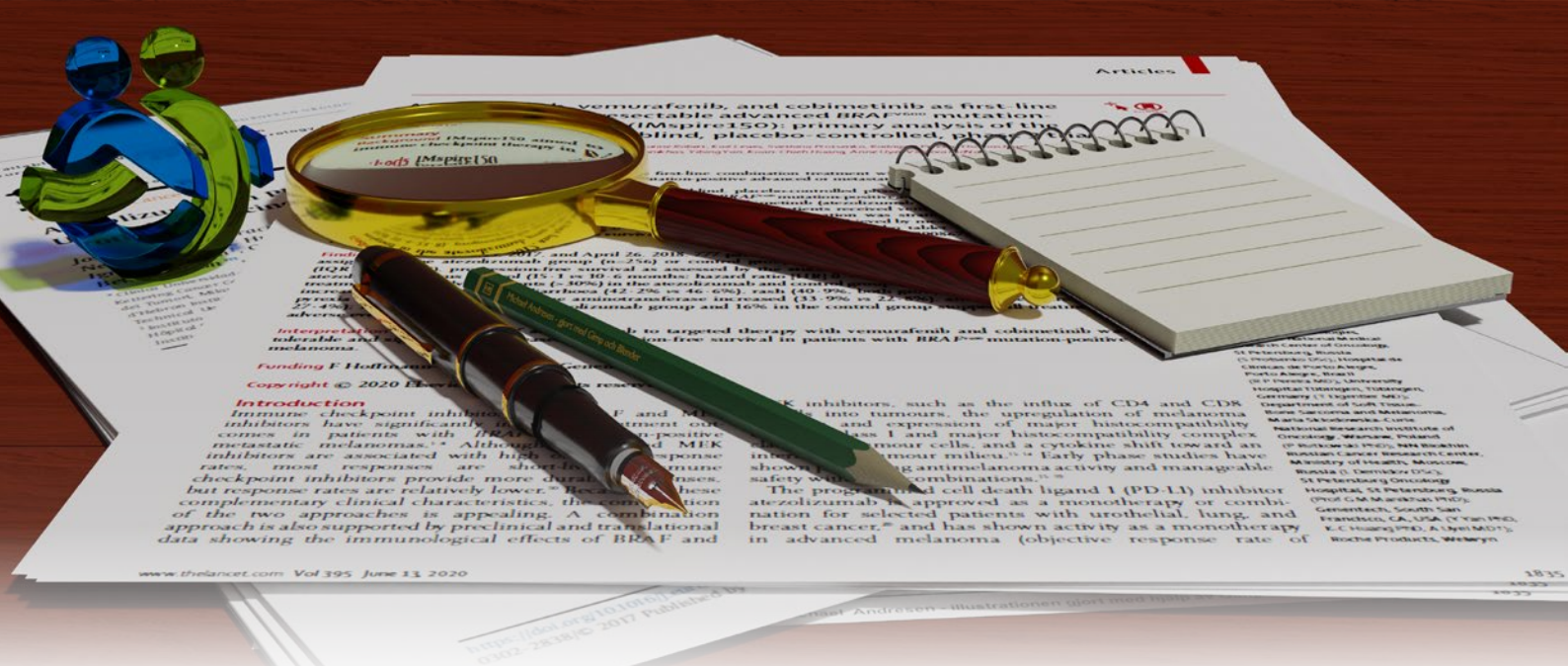
Förr gjordes oftast lymfkörtelutrymning av armhålan vid fynd av bröstcancer, detta oavsett om canceren var spridd eller ej. Med start på 90-talet har detta ingrepp kommit att ersättas av portvaktsskörtelbiopsi eller sentinel node-biopsi, då man enbart tar bort 1-3 lymfkörtlar för analys [17]. Vid säkerställd spridning till armhållans körtlar behöver dock utrymning fortfarande göras. En lymfkörtelutrymning av armhålan, framför allt med tillägg av strålbehandling, kan leda till långvariga besvär från arm- och skulderparti i form av varierande rörelseinskränkning, smärta och svullnad [18].

Som redan nämnts kan medicinsk behandling före operationen för vissa tumörer innebära mindre omfattande kirurgi i både armhåla och bröst vilket naturligtvis är till fördel för patienten [19,20]. En bröstbevarande operation ger för många kvinnor bättre livskvalitet och nöjdhet än mastektomi eller bröstrekonstruktion [21].

Andra och sista delen av artikelserien om bröstcancer (Bröstcancer del 2) som kommer ut i Rapport om Läkemedel nr 242, kommer handla om medicinsk/onkologisk behandling vid bröstcancer.

Referenslista till artikeln finns på:

Rapport om läkemedel • Vårdgivare Region Örebro län
(regionorebrolan.se)



CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Läkemedelsmetabolism av esomeprazol

FRÅGA

Kan man ha avvikande läkemedelsmetabolism som gör att man är snabb-metaboliserare av esomeprazol?

Frågan gäller en 64-årig patient med PPI-resistent ulkus i pylorus. Ulkuset blir större trots höga doser PPI (esomeprazol 40 mg x 2). Patienten mår dåligt. Hon har ett gastrinvärde (förra året) precis över normala intervall och egentligen skulle man förvänta sig ett högre värde vid PPI-behandling.

SVAR

Esomeprazols metaboliseringsvägar

Esomeprazol ((S)-omeprazol) är ett protonpumpshämmande läkemedel (PPI) som metaboliseras fullständigt i levern via cytochrom P450-systemet (CYP). Metaboliseringen sker huvudsakligen via CYP-enzymet CYP2C19, men även via CYP3A4, till farmakologiskt inaktiva huvudmetaboliter. [1,2]

CYP2C19 är en polymorf gen; detta betyder att det finns olika genvarianter som i sin tur på olika sätt påverkar funktionen av enzymet CYP2C19 [3]. CYP3A4 finns också i olika varianter, men inga kända varianter anses påverka metabolismen av esomeprazol [4].

CYP2C19 – snabb och ultrasnabb metabolisering

Det finns en känd genvariant som leder till att man metaboliserar läkemedel som går via CYP2C19 snabbare än normalt – CYP2C19*17. Har man endast en allel av denna variant så kallas man snabb metaboliserare (RM); har man dubbeluppsättning så är man ultrasnabb metaboliserare (UM).

Data tyder på att 1-5% av världens befolkning är UM; etniska variationer ses där UM-fenotypen är vanligare i den vita populationen (ca 5%).

Etniska skillnader ses även för den vanligare fenotypen RM; 20-28% av världens befolkning är RM men denna variant är betydligt ovanligare bland individer som kommer från östra Asien (ca 6%). [5]

CYP2C19 och PPI

Variationer i genen som kodar för enzymet CYP2C19 är en av de viktigaste och mest välstuderade farmakogenetiska faktorerna som påverkar effekten av PPI. Mest data finns gällande genvarianter som leder till minskad CYP2C19-aktivitet. Det finns dock flera studier som visar ett samband mellan genvarianten CYP2C19*17 och lägre plasmanivåer av PPI till följd av ökad elimination, vilket i sin tur kan orsaka behandlingssvikt [5]. Varianten CYP2C19*17 upptäcktes relativt nyligen och datan baseras i huvudsak på asiatiska populationer (där denna variant är mer ovanlig), varför det finns ett behov av fortsatt forskning på denna genetiska variant [3]. CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) är ett internationellt expertråd gällande farmakogenetik. Enligt CPIC finns det starkast evidens för påverkan av CYP2C19-varianter på behandlingseffekt när det kommer till första generationens PPI (omeprazol, lansoprazol och pantoprazol).

Då bevis för hur olika CYP2C19-varianter påverkar effekten av esomeprazol inte bedöms tillräckligt starkt än så avstår CPIC från att ge dosrekommendationer gällande esomeprazol baserat på CYP2C19-variant i deras senaste rekommendationer. För första generationens PPI rekommenderas att man ökar startdosen med 100% för patienter som är UM och att RM-patienter får oförändrad startdos, men en dosökning med 50-100% bör övervägas för RM-patienter som behandlas för H. pylori-infektion eller erosiv esofagit. [3]

Genotypning för CYP2C19 utförs inte än i Örebro, men kan beställas via Akademiska sjukhuset i Uppsala [6]. Det är viktigt att man i remissen specificerar vilket CYP-enzym man vill analysera genotyp för.



SAMMANFATTNING

Man kan ha genetiska varianter av metaboliseringsenzymet CYP2C19 som gör att man är snabb- eller ultrasnabb metaboliserare av läkemedel som metaboliseras via detta enzym – esomeprazol är ett sådant läkemedel. Flera studier har visat att snabba och ultrasnabba metaboliserare för CYP2C19 har lägre plasmakoncentrationer av PPI jämfört med normala metaboliserare, vilket kan leda till minskad behandlingseffekt. Det finns rekommendationer om att dosjustera framförallt första generationens PPI baserat på CYP2C19-variant; man anser inte att det finns tillräckligt starkt evidens än för att ge en dosrekommendation för esomeprazol.

Akademiska sjukhuset i Uppsala utför genotypning av CYP-enzym, bland annat CYP2C19.

Referenslistan hittas på:

*Rapport om läkemedel • Vårdgivare Region Örebro län
(regionorebrolan.se)*

**Frågor till CLINT skickas in per mail till
CLINT@regionorebrolan.se**

Fenolanvändning på vårdcentraler

Text: Susanne Keiter, Miljöcontroller, PhD Ekotoxikologi, Säkerhet- beredskap- och miljöenheten, Region Örebro län, Björn Strandell, medicinsk rådgivare, Hälsovalsenheten, Region Örebro län, Felix Pettersson, apotekare, Läkemedelscentrum, Region Örebro län

Fenol skall av arbets- och miljöskäl samt med hänsyn till patientsäkerheten ej längre användas vid nageltrångsoperationer inom Hälso- och sjukvården i Region Örebro län.

Gravida skall ej exponeras för fenol som är starkt frätande för ögon hud och slemhinnor. Samtidigt är fenol bedövande, vilket gör det svårare att upptäcka och åtgärda en skada.

Vid exponering på hud kan 0,5 ml ge toxisk verkan på organsystem enligt kemikalieinspektionen.

Om recidiv av nageltrång efter partiell evulsio kan kirurgisk König utföras.

Se även: *Nageltrång - op enligt König • Vårdgivare Region Örebro län (regionorebrolan.se)*



INNEHÅLL

SID 10-13

Bröstcancer del 1

SID 14-15

CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

SIDA 16

Fenolanvändning på vårdcentraler

Nästa nummer av Rapport om Läkemedel utkommer i månadsskiftet april-maj 2023.

Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Kristina Bohlin
Informationsläkare Gustaf Joachimsson
Informationsläkare Jens Lindqvist
Informationsapotekare Maria Calles
Redaktör: Apotekare Maria Calles,
maria.calles@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmetun Ekbäck,
verksamhetschef Läkemedelscentrum
och ordförande i Läkemedelskommittén
Region Örebro län

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019 602 06 07

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län