

Antihistaminet desloratadin och överlevnad i cancer – så ser det **intressanta sambandet** ut

Kan en högst vanlig allergimedicin förbättra överlevnaden hos patienter med den allvarliga hudcancersjukdomen malignt melanom? En ny forskningsstudie från Lunds universitet tyder på att så kan vara fallet.

”Tidigare studier har visat att samma antihistaminer har överlevnadsvinster i bröstcancer. Nu ser vi samma sak när det gäller malignt melanom. Men det krävs mer forskning för att konfirmera resultaten”, skriver här professor **Håkan Olsson**, Lunds universitet. Han är en av forskarna bakom studien som nyligen publicerats i den vetenskapliga tidskriften *Allergy*.

Antihistaminer är välbeprövade läkemedel vars främsta användning varit vid allergi och närbesläktade tillstånd samt vid autoimmuna sjukdomar. Tidigt utvecklade antihistaminer hade vissa besvärande biverkningar som risk för sedering och hjärtbiverkningar som omöjliggjorde dess användning. Moderna antihistaminer har till stor del varit biverkningsfria förutom lätt sedering i enstaka fall och har globalt använts av miljontals patienter i olika åldersgrupper. De preparat som framförallt använts i Sverige är cetirizin, ebastin, loratadin, desloratadin, fexofenadin och klemastin.

Tidiga studier av antihistaminer och dess roll vid tumörsjukdomar har varit motsägelsefulla, bland annat beroende på att man inte särskilt olika typer av antihistaminer.

Vår forskargrupp kom i kontakt med antihistaminer och dess roll för canceröverlevnad genom att vi i en initial studie

såg en överlevnads-vinst vid bröstcancer hos patienter som hade autoimmuna sjukdomar¹. Vid fortsatta analyser kunde vi visa att det inte var autoimmuniteten i sig själv som betingade överlevnadsvinsten utan bruket av antihistaminet desloratadin.

STUDIER AV BRÖSTCANCER

Vid studier av bröstcancer (n=61 627) sammanlänkade vi cancerregister, dödsorsaksregister och läkemedelsregistret i en nationell populationsbaserad studie. Vi valde att studera tidsperioden 2005 till 2013 då desloratadin då fortfarande var under patentskydd.

Från cancerregister hämtades födelseår och kalenderår. Sjukdomsstadium imputerades då TNM-stadium var ofullständigt och delvis felaktigt åren 2008–2012 i cancerregistret. Desloratadin uppvisade en signifikant bättre överlevnad



/// Tidiga studier av antihistaminer och dess roll vid tumörsjukdomar har varit motsägelsefulla, bland annat beroende på att man inte särskilt olika typer av antihistaminer.

både peridiagnostiskt och postdiagnostiskt. Både hos patienter med hormonreceptorpositiva och hormonreceptor-negativa tumörer sågs en överlevnadsvinst som väl matchade andra terapimodaliteter. Även en bättre överlevnad sågs hos användare av loratadin och ebastin. Antihistaminerna cetirizin, fexofenadin och klemastin uppvisade ingen överlevnadsvinst mot icke-användare. Då loratadin metaboliseras till desloratadin är det oklart om loratadin har en egen effekt. Om man slog ihop användare av desloratadin och loratadin minskade risken för en kontralateral bröstcancer talande för en möjlig preventiv effekt. Den vanliga terapidosen med desloratadin har varit 5–10 mg och i vissa fall med urticaria 20 mg/dag. Data antyder att en högre dos är bättre, men data är inte signifikant, sannolikt beroende på att för få är högdosanvändare. En lag time-analys pekar på att 4 års behandling är bättre än 1 års behandling. Resultaten vid bröstcancer har redovisats på ASCO, AACR och San Antonio Breast Conference⁵⁻⁸. Bröstcancerstudien är nu publicerats i *Acta Oncologica*³. Patent för desloratadin-behandling av bröstcancer har erhållits i USA och Europa.

Resultaten vid bröstcancer och melanom har fått oss att gå vidare och studera desloratadin och överlevnad vid andra tumörsjukdomar i nationella registermaterial. Preliminära data pekar på att lungcancer, pancreascancer, magsäckscancer, colorektalcancer, njurcancer, blåscancer, prostatacancer och Hodgkins sjukdom uppvisar en förbättrad överlevnad.

Antihistamine type	Not adjusted			Adjusted**			
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	
Desloratadine	0.456	(0.287 - 0.725)	0.001	0.569	(0.329 - 0.982)		0.043
Cetirizine	1.009	(0.708 - 1.439)	0.959	0.962	(0.638 - 1.453)		0.856
Loratadine	0.501	(0.284 - 0.883)	0.017	0.534	(0.277 - 1.028)		0.061
Clemastine	1.237	(0.805 - 1.901)	0.332	1.005	(0.582 - 1.736)		0.984
Ebastine	1.531	(0.729 - 3.214)	0.261	1.032	(0.332 - 3.204)		0.957
Fexofenadine	0.688	(0.222 - 2.135)	0.518	0.901	(0.225 - 3.609)		0.883

Tabell 2. Antihistamine use* and melanoma mortality. Not adjusted and adjusted** hazard ratios and 95% confidence intervals for melanomaspecific mortality of antihistamine users with melanoma compared with non-users***. Fritz et al, *Allergy*, March 2020.

GÅTT VIDARE MED MELANOM

Vi har därefter fortsatt med studier vid malignt melanom (n=24562, 26576) genom att använda oss av kvalitetsregistret vid melanom 2005–2014 och sammanlänka detta med dödsorsaksregister, läkemedelsregister och socioekonomiska registret LISA. Vi valde en tidsperiod där desloratadin fortfarande var patentskyddad och där ännu ingen immuncheckpoint-behandling gavs. I överlevnadsanalyser har vi i regressionsanalyser samstuderat ålder, kön, utbildningsgrad, och tumörkaraktistika som tjocklek, sentinel nodepositivitet, och histologi. En signifikant överlevnadsvinst sågs både för desloratadin och loratadin oavsett ålder, kön, utbildningsgrad och tumörkaraktistika². Risken för att få ett nytt melanom var också lägre hos desloratadin/loratadin-användare. Ingen effekt sågs för cetirizine, fexofenadin, ebastin eller klemastin.

Parallellt med våra studier har studier utförts av en forskargrupp på Kreftens Bekaempelse i Danmark där man vid lungcancer sett att kemoterapi i lag med katjoniska amfifila antihistaminer förbättrade sjukdomsprognos⁹. Mekanismen som föreslagits är en lysosomal membranskada.

ANDRA TUMÖRSJUKDOMAR

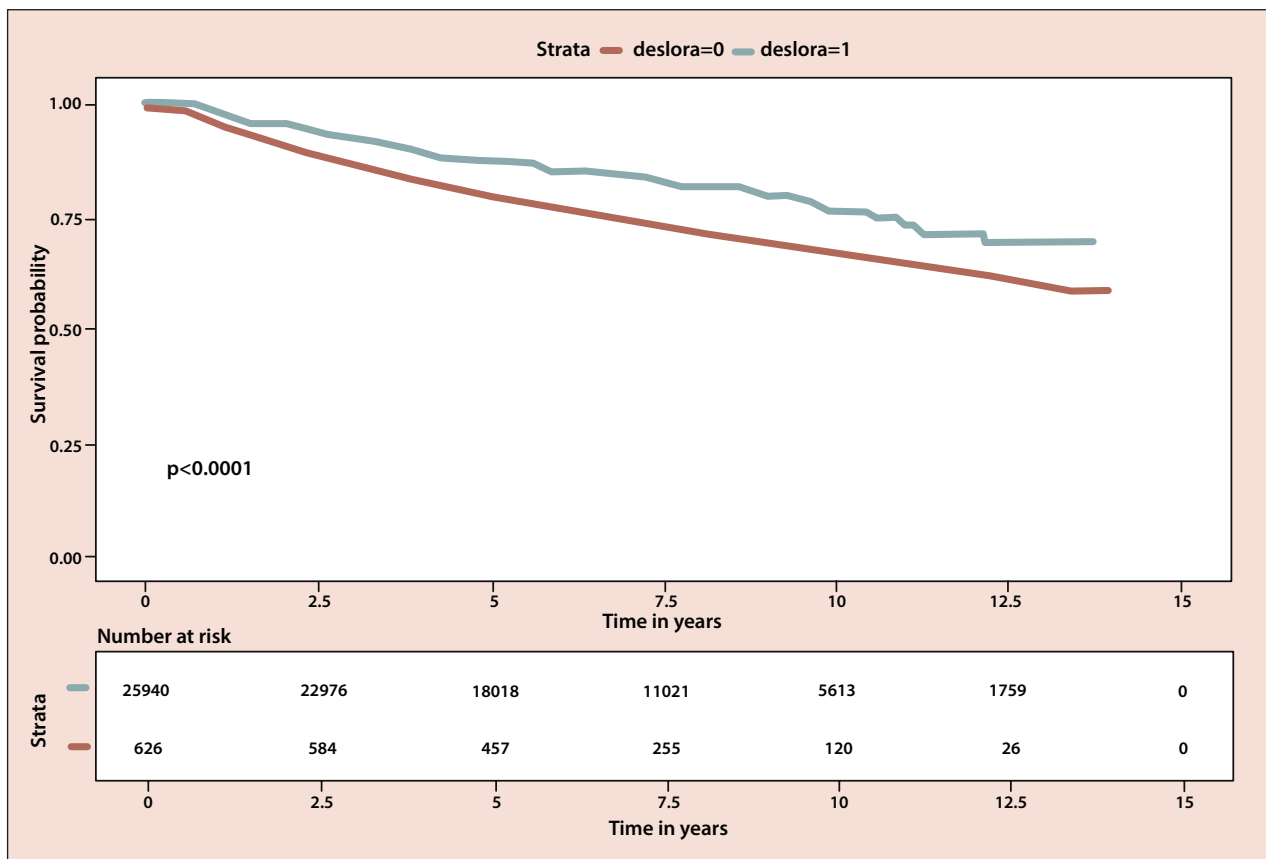
Resultaten vid bröstcancer och melanom har fått oss att gå vidare och studera desloratadin och överlevnad vid andra tumörsjukdomar i nationella registermaterial. Preliminära data pekar på att lungcancer, pancreascancer, magsäckscancer, colorektalcancer, njurcancer, blåscancer, prostatacancer och Hodgkins sjukdom uppvisar en förbättrad överlevnad⁴. Däremot ses ingen överlevnadsvinst för hjärntumörer, ovarialcancer, livmodercancer, non-Hodgkinlymfom eller akut leukemi. Tumörpanoramat liknar väldigt mycket tumörformer som svarar på immuncheckpoint-blockad.

Patentansökningar har gjorts för desloratadin som terapi vid melanom och de andra tumörsjukdomarna hösten 2019.

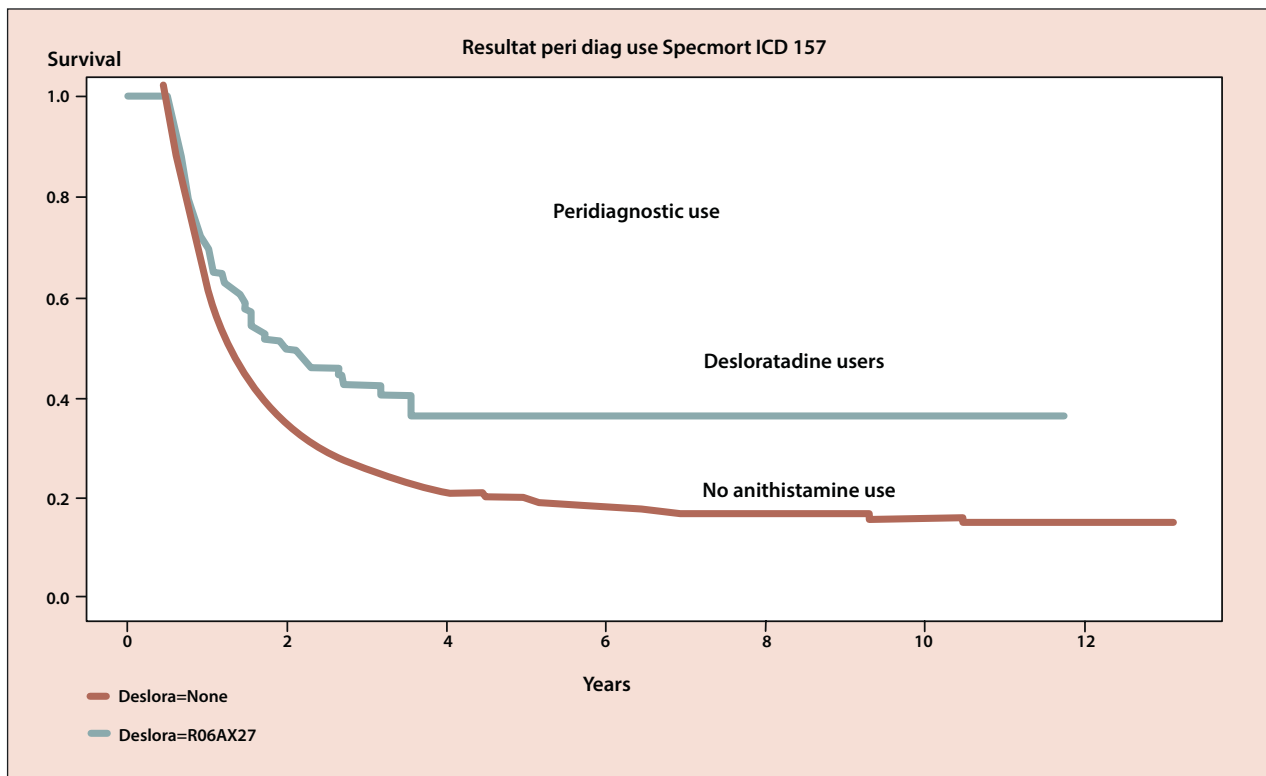
UNDERLIGGANDE SJUKDOMAR

Varför förklarar inte underliggande sjukdomar som behandlas med antihistaminer fynden? När vi i de matematiska modellerna justerar för allergi kvarstår fynd. Analyser visar inget ”collider stratification bias”. Antihistaminer har getts för samma indikationer men bara desloratadin och i viss mån loratadin påverkar överlevnad. Tumörformer som

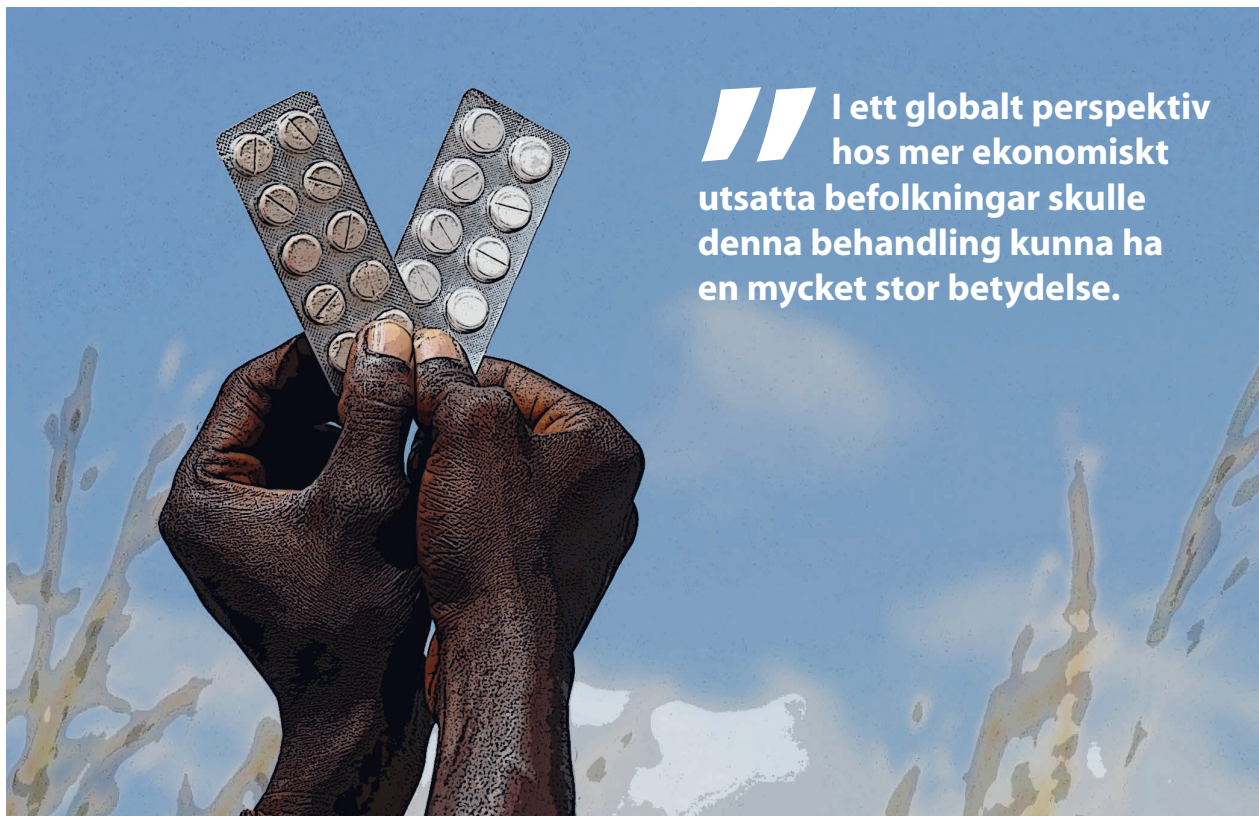
•••antihistaminer



Fritz et al, Allergy, March 2020. Tumörspecifik överlevnad hos användare och icke användare av desloratadin.



Tumörspecifik överlevnad vid pancreascancer hos användare och icke användare av desloratadin.



**I ett globalt perspektiv
hos mer ekonomiskt
utsatta befolkningar skulle
denna behandling kunna ha
en mycket stor betydelse.**

uppvisar överlevnadsvinster överensstämmer i stort med tumörformer som svarar på immunterapi. Preliminära djurförsök där djur är immunkompetenta och saknar allergi uppvisar antitumöreffekt av desloratadin. Effekt finns också vid tumörformer där ingen annan terapi finns. Tidigare studier av allergiker har inte konsekvent visat på ändrad risk eller prognos vid tumorsjukdomar. Överlevnadskurvor visar på en möjlig kurativ effekt.

MEKANISMEN BAKOM?

Vad kan mekanismen bakom denna effekt vara och varför är desloratadin unikt? Desloratadin är en högpotent full invers-antagonist vilket innebär att substansen kan hämma även basal eller konstitutiv H1-signalering (signalering utan närvaro av endogent histamin). Detta skiljer desloratadin från första generationens H1-antagonister som var neutrala antagonister och bara blockerade histamininducerad receptoraktivering (till exempel är klemastin beskriven som en neutral antagonist).

Kombinationen hög potens, fullständig invers-antagonism, lång halveringstid och hög distributionsvolym, vilket de andra jämförda antihistaminer saknar, är en trolig förklaring till att effekten av desloratadin skiljer sig från andra antihistaminer. Desloratadin är en mycket potent blockering av basal H1-receptormedierad NF-kB-aktivering mycket mer än exempelvis cetirizin.

Det finns också möjlighet av antitumöreffekter som ej är beroende av H1-receptorblockad som lysosomal membran-skada, effekt på tumörtillväxfaktorer (såsom Stat3-påverkan), myeloid suppressorcell-påverkan, IgE-effekt på epithelialaceller, påverkan på dendritiska celler, konverterande

av TH-2 till TH-1 svar, effekt på PD-1, CTLA-4 eller PD-L1, eller okända immuneffekter. Flera av dessa effekter har beskrivits i olika cell- eller djurmodeller. Vi har nu startat djurförsök för att bättre klarlägga möjlig mekanism.

KONKLUSION OCH DISKUSSION

Sammantaget visar våra studier att desloratadin och i viss mån loratadin ökar tumorspecifik överlevnad vid en rad cancersjukdomar. Detta inkluderar också en del cancersjukdomar där effektiv behandling saknas. Överlevnadskurvorna talar för att långtidsöverlevnad uppnås på likartat sätt som vid immuncheckpoint-behandling. En preventiv effekt kan också finnas i och med att en lägre risk för brösttumör 2 och melanom 2 finns. Behandlingen är till stor del biverkningsfri. Initiala preliminära resultat pekar på att en högre dos och längre behandling skulle ytterligare förbättra prognos. Resultat behöver konfirmeras med djurförsök och humana randomiserade studier och en eventuell synergi med andra immunbehandlingar studeras. Studier behöver göras av tumörer som svarar på desloratadin och om dessa bildar tertiära lymfoida strukturer som visats hos reponders vid annan immunterapi¹⁰.

I ett globalt perspektiv hos mer ekonomiskt utsatta befolkningar skulle denna behandling kunna ha en mycket stor betydelse.

De aktuella studierna har skapat ett påtagligt problem på grund av att antihistaminer nu ges parallellt med immuncheck-blockad för att motverka hudbiverkningar. Detta medför att det kan bli svårt avläsa vad egentligen som åstadkommer antitumöreffekten, PD-L1 eller desloratadin eller båda?

Fotnot:

I forskargruppen ingår förutom H.O. (PI).

Bröstcancer; Ildiko Fritz (doktorand), Philippe Wagner (statistiker), Rickard Einefors (läkare), Per Broberg (statistiker).

Melanom; Ildiko Fritz (doktorand), Philippe Wagner (statistiker) Hanna Eriksson (docent), Isabelle Kratoski (doktorand), Christian Ingvar (professor), Matteo Bottai (statistiker), Kari Nielsen (docent) Andra tumörsjukdomar; Ildiko Fritz (doktorand), Philippe Wagner (statistiker).

Våra studier har erhållit generöst stöd av ERC Adv Grant, Cancerfonden, Berta Kamprads Stiftelse och Henning och Ida Perssons stiftelse.

REFERENSER

1. Einefors R, Kogler U, Ellberg C, Olsson H. Autoimmune diseases and hypersensitivities improve the prognosis in ER-negative breast cancer. SpringerPlus. 2013;2(Jul 30):357.

2. Fritz I, Wagner P, Bottai M, Eriksson H, Ingvar C, Krakowski I, Nielsen K, Olsson H. Desloratadine and loratadine use associated with improved melanoma survival. Allergy 2020 (March 14)

3. Fritz, I. Wagner P, Broberg, P. Einefors, R, and Olsson H. Desloratadine and Loratadine stand out among common H1-antihistamines for association with improved breast cancer survival. Acta Oncologica 2020 May 27:1-7.

4. Fritz, I. Wagner P and Olsson H. Improved survival in tumors that respond to immune checkpoint therapy with use of H1-antihistamines desloratadine and loratadine (submitted)

5. Olsson H, Einefors R, Broberg P. Longer use of second generation antihistamines after breast cancer diagnosis strongly improves prognosis both in patients with hormone receptor positive and negative breast cancer. peer reviewed abstract ASCO; 2015; Chicago.

6. Olsson H, Broberg, P. Einefors, R, Fritz I. Effects of of antihistamines on survival of breast cancer. peer reviewed abstract ASCO; 2018; Chicago.

7. Fritz, I. Wagner P and Olsson H. Desloratadine and loratadine increase survival in breast cancer. 2019 peer reviewed abstract. San Antonio Breast Cancer Symposium.

8. Fritz, I. Wagner P and Olsson H. Substantial survival benefit of antihistamine use in a number of malignancies : a nation-wide Swedish observational study. peer reviewed abstract AACR 2020.

9. Ellegaard AM, Dehlendorff C, Vind AC, et al. Repurposing Cationic Amphiphilic Antihistamines for Cancer Treatment. EBioMedicine. 2016 Jul;9:130-9.

10. Cabrita R, Lauss M, Sanna A, ----- Olsson H, -----Jönsson G. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. Nature. 2020;577, 7791, 561-565.

HÅKAN OLSSON, PROFESSOR VID LUNDS UNIVERSITET, ÖVERLÄKARE VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, PATOLOGI OCH CANCEREPIDEMIOLOGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, HAKAN.OLSSON@MED.LU.SE



Dags för FORTBILDNING?

På Onkologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är hematolog, onkolog eller innehar någon annan specialitet som behandlar cancer. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar. Mejla till:

INFO@ONKOLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Onkologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.onkologiisverige.se