

21. Tiltak ved østrogenmangelsymptomer etter brystkreft.

Det finnes både naturlige østrogen (østradiol, østriol, østron og equint østrogen), syntetiske østrogen (ethinyløstradiol, etifollin, tibolon) og fytoøstrogen (isoflavoner, lignaner). I Europa benyttes hovedsakelig østradiol, mens det i USA nesten bare benyttes equint østrogen. Dette gjør det vanskelig å sammenligne europeiske og amerikanske studier.

Østrogen kan ha generelt gunstige effekter på hetetokter, osteoporose, sentralnervøst utløste symptomer og atrofi av slimhinner, hud og hår, men også lokalt virkende effekter på tørre slimhinner i vagina og atrofi av slimhinnen. Østrogen kan gis per os, transkutant eller lokalt i form av krem eller stikkpiller.

Ved spontan eller medikamentell indusert menopause vil flertallet av kvinner få plager som hetetokter og nattesvette. Årsaken er fall i østrogenproduksjonen. Behandling med østrogenpreparater kan være effektivt, men er forbundet med økt risiko for brystkreftutvikling. Women's Health Initiative Study og Million Women Study fra 2002 viste signifikant økt risiko for utvikling av brystkreft ved bruk av østrogen kombinert med gestagen for perimenopausal besvær (1,2). Bruk av bare østrogen viste derimot ikke økt risiko (3). Ved spontan menopause, vil de vasomotoriske symptomene vanligvis begynne å avta etter ca. 12 måneder.

Ved kirurgisk, radiologisk eller medikamentell ovarie-ablasjon inntreer menopausen akutt, noe som ofte bevirker kraftigere bivirkninger enn dem man får ved naturlig menopause, der østrogen-nivåene faller suksessivt. Man har ikke data som viser hvorvidt plagene ved artifiisiell menopause i snitt varer lengre eller kortere enn ved naturlig overgangsalder.

Behandlingsmuligheter

Hormontilskudd

Naturlige hormoner

Hos noen kvinner oppnår man ikke god symptomlindring med ikke hormonelle alternativ (se under). Dersom kvinnen har betydelige plager og lav risiko for residiv av sin brystkreftsykdom kan man vurdere å seponere bruk av endokrin behandling eller bruke østrogen for en kort periode (fortrinnsvis lokal behandling om plagene tilsier dette, men ikke samtidig med bruk av aromatasehemmer) (ikke mer enn 5 år). I slike situasjoner er det viktig med informasjon til pasienten om de usikkerheter som foreligger.

En randomisert, kontrollert studie (HABITS) viste en tre ganger økning i risiko for en ny primær eller et lokalt tilbakefall av brystkreft hos kvinner som brukte østrogensupplement ("hormonal replacement therapy" (HRT)) (4). Den andre av de to randomiserte studiene som foreligger (Stockholmsstudien), viste ikke økt residivrisiko (5). Disse to studiene belyser ikke effekten av østrogen alene (i begge ble gestagen benyttet i tillegg, men på forskjellig måte). Østrogenbruk alene har til nå kun vært rapportert hos tidligere friske (dvs ikke brystkreft), hvor det er funnet lavere risiko for å utvikle brystkreft enn ved bruk av kombinasjonspreparater. Da vi ikke har andre data tilgjengelige for sikkerhet ved bruk etter brystkreft, frarådes på generelt grunnlag bruk av østrogen etter brystkreft. Gestagen i seg selv

kan være effektivt for hetetokter og var mye brukt tidligere, men tillegg av gestagen til østrogen synes klart å øke risikoen for å utvikle brystkreft. En bør derfor være tilbakeholden med å bruke gestagen alene til brystkreftopererte kvinner.

Ca. 40% av alle postmenopausale kvinner vil oppleve symptomer på vaginal tørrhet, kløe og urinveissymptomer. I motsetning til hetetokter, vil denne plagen gjerne øke med tiden fra menopause. Tamoxifen har noe østrogenlignende effekt i vagina og endometriet og gir derfor mindre vaginaltørrhet enn aromatasehemmere (AI). Med økende bruk av aromatasehemmere, vil problemet med atrofisk vaginitt øke. Både systemisk og vaginalt østrogen er effektiv behandling, men det er mulig vaginal behandling virker best. Ved vaginal behandling kan man bruke lavere doser østrogen enn ved systemisk behandling. Lokal østrogen-applikasjon øker sirkulerende østradiol til et slikt nivå at det må antas å kunne interferere med terapeutisk effekt hos AI brukere (6). **Bruk av østrogener lokalt er derfor kontraindisert hos pasienter som bruker aromatasehemmere.** Man kan evt. vurdere å skifte fra AI til tamoxifen for at kvinnen skal kunne benytte vaginalt østrogen.

Planteøstrogener

Planteøstrogen (fytoøstrogener) er naturlige, kjemiske forbindelser fra planter som har strukturell likhet med østrogener og som kan påvirke østrogenreceptorer (7). Kilder til planteøstrogener er bl.a. soya, rødkløver, linfrø og nattlys. Det er ikke holdepunkt for at planteøstrogener er virksomme mot overgangsalderplager og studier har vist at uttrekk fra soya og rødkløver kan stimulere tumorceller fra brystkreft in vitro (8). Brystkreftopererte bør derfor unngå slike tilskudd (7).

Syntetiske hormoner

Tibolone (Livial) er en syntetisk forbindelse med svak østrogen, progesteron og androgen-agonistisk virkning (9). Det virker godt på hetetokter og vaginal tørrhet. Tibolone hemmer enzymet sulfatase i brystet. Sulfatase regulerer dannelsen av østrogen og reduserer derved østrogenstimuleringen. I humane brystceller vil tibolone hemme proliferasjon, og medikamentet stimulerer apoptose i brystkreftcellelinjer (10). Tibolone gir ikke økt brysttetthet, og en stor studie (2) viste at assosiasjonen med brystkreft var mindre enn ved bruk av HRT, men høyere enn ren østrogenbehandling. Imidlertid er en større prospektiv, randomisert, placebo-kontrollert studie med tibolone til brystkreftopererte nylig stoppet fordi sikkerheten ved preparatet ikke var lik placebo (LIBERATE trial, Organon 8). Vi kan derfor ikke anbefale tibolone brukt til brystkreftopererte kvinner.

Ikke-hormonelle alternativ

Det er utført få kliniske, randomiserte studier på ikke-hormonelle behandlingsalternativer. Placebo-effekten synes å spille en viktig rolle både i forbindelse med medikamentinduserte hetetokter og i behandlingen av disse. Det er rapportert effekt på hetetokter hos 25-70% av placebo-behandlede pasienter (11). Studier med akupunktur har vist varierende resultat (12,13). Studiene er generelt små, og gir ikke grunnlag for sikre konklusjoner.

Hetetokter er mer uttalt hos kvinner som er overvektige eller som røyker. Mange kvinner forteller om symptombedring ved fysisk aktivitet. Avslapningsteknikker kan ha god effekt hos noen og hypnose har vist ca. 60% reduksjon i hetetokter i en pilotstudie (14).

SSRI (selektive serotonin reopptak inhibitorer) og SNRI (selektive noradrenalin reopptak inhibitorer) har en virkningsmekanisme som er ukjent og uavhengig av deres antidepressive

effekt. De har en del bivirkninger som hodepine, kvalme, redusert appetitt og 10-20% avbryter behandlingen pga disse bivirkningene. Effekten er bedre enn placebo, men generelt dårligere enn for HRT.

SSRI/SNRI (for eksempel Seroxat (paroxetin), Fontex (fluoksetin), Efexor (venlafaxin), Zoloft (sertralin) og Cipramil (citalopram) og Cipralex (escitalopram)) konkurrerer om binding til cytokrom P450 2D6 (CYP2D6)), som aktiverer tamoxifen gjennom konvertering til 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen (endoxifen) (15). Graden av hemming av CYP2D6 er forskjellig, fra irreversibel (paroxetin) til svak hemming (for eksempel venlafaxin og cipralex). Selv om den potensielle kliniske betydning av slike interaksjoner med tanke på behandlingseffekten av tamoxifen ennå er uklar (16,17), er det nylig rapportert at paroxetin i kombinasjon med tamoxifen øker brystkreftdødelighet (18). Dette oppfattes å være på grunn av hemming av tamoxifen.. Studien viste ikke slike effekter når tamoxifen var kombinert med andre SSRI/SNRI (fluoxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine). Likevel utelukkes det ikke at det kan være ugunstige effekter av å kombinere tamoxifen med en av disse. I andre studier har det blant annet vært sett hemmende effekter av aktivering av tamoxifen ved samtidig bruk av fluoxetin. Inntil resultater fra ytterligere studier foreligger, anbefales det å benytte antidepressiva med svak/ingen hemming av CYP2D6 (venlafaxin og citalopram), der hvor det er klar indikasjon for å benytte slik medikasjon i kombinasjon med tamoxifen. I en del tilfeller kan dette også være på bakgrunn av betydelige plager med hetetokter, selv om en da primært bør vurdere andre behandlingsvalg.

Gabapentin (Neurontin) brukes oftest i behandling av epilepsi og kroniske smerter. Medikamentet er også rapportert å gi god effekt på hetetokter, men resultatene så langt er begrenset, og man trenger mer data for å gi endelige anbefalinger. Svimmelhet og trøtthet kan være et problem hos opptil 20%, men vil raskt avta og er oftest borte etter 4 ukers bruk (19,20).

Clonidin (Catapresan) er en alfa-adrenerg agonist som benyttes til behandling av hypertensjon. Medikamentet har opp til moderat effekt på behandling av hetetokter (40-50% reduksjon) (11). Bivirkninger som kan opptre er munntørrhet, søvnevansker og trøtthet.

Anbefaling ved hetetokter

For kvinner med moderate til kraftige hetetokter, kan man benytte SSRI/SNRI dersom pasienten ikke benytter tamoxifen (vurderes som førstevalg ved siden av gabapentin (se nedenfor)). Dersom pasienten benytter tamoxifen og trenger antidepressiv behandling (som også vil være gunstig for hetetoktene), bør det velges et middel med svak/ingen hemming av CYP2D6. Dersom ikke pasienten trenger antidepressiva, bør en vurdere andre behandlingsoalternativer for hetetokter primært. Hvis det likevel er aktuelt å benytte SSRI/SNRI, bør det velges et middel med svak/ingen hemming av CYP2D6 (for eksempel venlafaxin eller citalopram). Behandlingsforslag når SSRI/SNRI ønskes benyttet:

- Venlafaxin (Efexor) 37,5 mg daglig, økende til 75 mg daglig etter en uke.
- Paroxetin (Seroxat) 10 mg økende til 20 mg daglig etter en uke dersom symptomene vedvarer. Bør ikke benyttes sammen med tamoxifen.
- Hvis ikke tamoxifen benyttes og venlafaxin ikke har effekt, er det grunn til å skifte til paroxetin og vice versa.

SSRI og SNRI er kontraindisert hos kvinner som bruker monoaminoksidase inhibitorer (Aurorix (moklobemid)) og skal brukes med forsiktighet hos kvinner med bipolar eller

manisk depresjon fordi det kan gi mani (21). Dersom behandlingen ikke har effekt innen 4 uker, så vil den trolig ikke ha effekt.

Gabapentin kan benyttes i opptrappende doser til 900 mg/døgn (nedre doseområde ved epilepsi-behandling). Det ser ikke ut til å være noen tilleggsgevinst ved å bruke gabapentin i tillegg til SSRI/SNRI (22).

Clonidin (Catapressan) kan benyttes i dosering 25-75 mikrogram 2 ganger daglig. Doser som brukes for å behandle hetetokter ser ikke ut til å ha effekt på blodtrykket (23).

Anbefaling ved atrofisk vaginitt

Ikke hormonelle behandlingsalternativ inkluderer Replens eller Repadina Plus som er tilførsel av fuktighet. Dette er ikke så effektivt som østrogen. Dersom Replens/Repadina Plus ikke har effekt, bør man vurdere vaginalt østrogen/østriol dersom pasienten ikke bruker aromatasehemmer. Andre glidemidler og saliva kan ha god effekt på vaginal tørrhet.

Andre forhold

Hormonspiral

Når det gjelder risiko for residiv ved inneliggende hormonspiral etter brystkreft foreligger det lite dokumentasjon. Det betyr at vi ikke kan gi evidensbaserte vurderinger av denne problemstilling. Som et utgangspunkt for valg av prevensjon etter brystkreft, anbefales ikke hormonspiral som førstevalg. Dersom pasienten har inneliggende hormonspiral fra før diagnosen brystkreft, bør grunnlaget for å videreføre denne prevensjonsmåte vurderes. Hvis den har sittet inne i flere år, oppfattes det som lite sannsynlig at dette vil medføre risiko (hormon-nivået avtar med tiden).

Referanser:

1. Rossouw JE et al. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women - Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.* JAMA 2002. 288(3): 321-333.
2. Banks E et al. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.* Lancet, 2003. 362(9382): 419-427.
3. Anderson GL et al. *Effects of conjugated, equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy - The women's health initiative randomized controlled trial.* JAMA, 2004. 291(14): 1701-1712.
4. Holmberg L et al. *Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors.* Journal of the National Cancer Institute, 2008. 100(7): 475-482.
5. von Schoultz E et al. *Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial.* JNCI 2005;97:533-5
6. Kendall A et al. *Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors.* Ann Oncol, 2006. 17(4): 584-587.

7. Madsen S. *Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinder*. Tidsskr Nor Legeforen 2009;129:2238-9
8. Bodinet C et al. *Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation*. Menopause 2004;11:281-9
9. Kenemans P et al. *Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial*. Lancet Oncology, 2009. 10(2): p. 135-146.
10. Gompel A et al. *The effects of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in human breast cells*. Gynecol Endocrinol 1997;11(Suppl 11):79
11. Nelson HD et al. *Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and metanalysis*. JAMA 2006;295(17):2057-71.
12. Deng G et al. *Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients*. J Clin Oncol 2007;25(35):5584-90
13. Borud EK et al. *Acupuncture treatment for vasomotor complaints in postmenopausal women: the ACUFLASH study, a randomized controlled trial*. Menopause 2008;doi:10.1097/gme.06013e31818c02ad
14. Elkins G et al. *Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors*. Psychooncology 2007;16(5):487-92
15. Goetz M.P et al. *The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen*. Breast Cancer Research and Treatment, 2007. 101(1): p. 113-121
16. Aubert RE et al. *Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors*. J Clin Oncol (Suppl), 2009. 27(18S): p. Abstr CRA508, 803s.
17. Schroth W et al. *Association between CYP286 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen*. JAMA 2009;302(13):1429-36.
18. Kelly C et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study*. BMJ 2010;340:c693
19. Butt DA et al. *Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial*. Menopause 2008;15(2):310-8.
20. Toulis KA et al. *Gabapentin for the treatment of hot flushes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Therapeutics 31 (2), 221-235, 2009.
21. Hickey M et al. *Practical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer*. Annals of Oncology 2008;19:1669-80
22. Loprinzi CL et al. *Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5*. J Clin Oncol 2007;25(3):308-12.
23. Pandaya KJ et al. *Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology program study*. Ann Intern Med 2000;132(10):788-93