

Alternativa behandlingar när hormoner inte är "önskvärda".

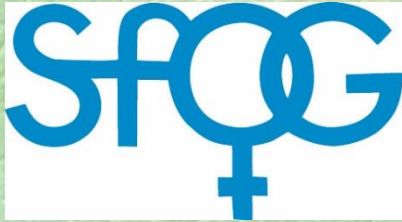
Mats Hammar

KK och Avd för Obstetrik & gynekologi

Linköpings Universitet

e-post: mats.hammar@liu.se





VECKAN 2015

JÄVSDEKLARATION

Jag har emottagit föreläsararvode från Novo-Nordisk.

I övrigt finns inga intressekonflikter eller jäv att redovisa.

Upplägg:

Bakgrund => mekanismer => behandlingsalternativ

Litteratursökningar:

Cochrane Database of Systematic Reviews, Oregon Evidence-based Practice Center (US Dept Health and Human Services), Syst Evidence Review; Archives of Internal Medicine, NIH Consensus and State-of-the-Science Statements, NEJM Clinical Practice Reviews

Värmevallningar och svettningar

- Hos c:a 75 % av kvinnor (och män efter kastrationsbehandling)

- Kvarstår;

- 5-7 år hos 50 %

- > >10 år hos 10-15 % (10% av 85-åringar i egen studie)

Alternativa behandlingar behövs eftersom

- många söker hjälp för vasomotorsymptom,

Hormonbehandling (HT) är “the drug of choice” – men en del kvinnor

- **har biverkningar** (gestagena humörbiverkningar, blödningsproblem el bröstspänningar)
- **har kontraindikationer mot HT** (t.ex. tromboembolisk sjukdom; bröstcancer),
- **önskar annat än HT.**
 - *Finns alternativ?*

Vasomotoriskt symptom

Objektiva fenomen:

- Ökad hudtemperatur
- Ökat hudblodflöde i armar o händer
- Ökad hudkonduktans (svettkörtelaktivering)
- Sänkt central kroppstemperatur



Temperaturregleringscentrum i hypotalamus preoptiska kärna

- Ingående signaler från centrala o perifera områden, håller temp stabil av flera parallella system (opioiderga, noradrenerga, serotonerga)
- Menopaus: Ökad labilitet eller smalare “termoneutral zon” orsakad av minskad östrogenproduktion

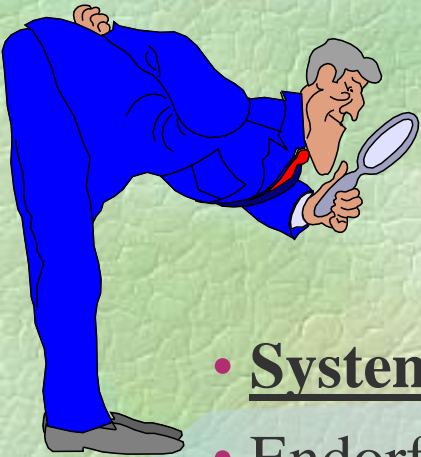
Fysiologin vid flusher

- Sänkt inställning i termostaten =>
- => mekanismer sänker den centrala temperaturen
- Långsam (omärklig) eller snabb (frysning) återgång till normal central temperatur



■ Vad är orsaken?

■ Låga könssteroider => ändrad transmittoraktivitet i hypothalamus => labil termostat i hypothalamus



• System

- Endorfiner
- Noradrenerga system
- Serotoninsystemet
- Dopaminerga system
- Ca-jon kanaler i hypoth.

Behandling

östrogen, akupunktur, fys akt, placebo

clonidin, avslappning, östrogen

SSRI, SNRI, östrogen

veraliprid (ej i Sverige)

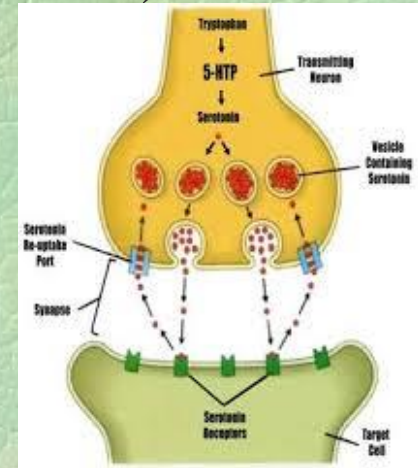
gabapentin = Neurontin

Alternativa behandlingar

- **Läkemedel:** SSRI/SNRI, gestagen, clonidin, gabapentin, veraliprid mm
- **Naturmedel, kosttillskott:** Fytoöstrogener, E-vitamin mm
- **Livsstilsförändringar:** Kost, avslappning, motion
- **Akupunktur**

Läkemedel SSRI/SNRI

- SSRI o SNRI minskar flusher signifikant mer än placebo (1.13 flusher/dygn enl 6 RCT; 744 kvinnor)
- Mer effekt om samtidigt nedstämdhet och sömnproblem (oftare hos bröstcancerpat)
- Placeboeffekten på antal flusher c:a 30 % i SSRI studier
- Biverkningar: muntorrhet, obstipation, illamående, nedsatt libido



Läkemedel SSRI/SNRI,

- 37% får mer besvär*,
- 32% får minskning på 0-30 % ;
- 30% får minskning på mer än 30 % ;

- Idag ingen metod som förutsäger vilka som kommer få nytta!



* Kerwin et al 2007 (97 kvinnor, sertralin (Zoloft ®) el placebo)

Läkemedel SSRI/SNRI

Bäst verkar vara venlafaxin (Efexor) 37,5 mg/dag.
Biverkningar dock vanliga, särskilt illamående.

OBS: Flera SSRI-preparat minskar omvandlingen
tamoxifen => mer aktiv metabolit; **minskar
effekten av tamoxifen vid bröstcancer.**

Detta verkar inte gälla t.ex. venlafaxin

■ Gabapentin

- Testats i flera studier, de flesta med kvinnor som behandlats för bröstcancer.
- Dos upp till 900 mg/dygn (motsv c:a 1/3-del av de doser som ges vid ep och neurogen smärta).
- Minskningen av antalet flusher som av venlafaxin, men biverkningar vanligare (f.f.a. yrsel, somnolens och ataxi).

Gestagener

- Inga meta-analyser.
- MPA 100 mg x 2 i 12 v bättre än placebo på flusher hos kv med endometriecancer (Aslaksen & Frankendal 1982)
- MPA i.m el megestrolacetat 40 mg/d per os minskade flusher med 80% (Bertelli et al. 2002)
- Megestrolacetat vs placebo hos kv med bröstcancer minskade "flush score" med 85% vs 25% (Loprinzi et al 1994)
- Möjlighet vid endometriecancer eller tromboembolisk sjukdom, ej vid bröstcancer.

Clonidin

- Central α_2 -stimulerare – gammal blodtrycksmedicin
- Påverkar det noradrenerga systemet som påverkar termostaten
- RCT clonidin 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ vs placebo (194 kv med bröstcancer): minskade flusher 38% resp 24% efter 8 veckor (Pandya et al 2000).
- RCT clonidin transdermalt minskade flusher 20% mer än placebo (110 kv med bröstcancer) (Goldberg et al 1996).
- Clonidin ger mer muntorrhet, obstipation och trötthet än placebo.

Fytoöstrogener

- Finns i livsmedel.
- Prekursorer till isoflavoner o lignaner i t.ex. soja, klöver, säd, linfrö, frukt, grönsaker mm.
- Tarmbakterier aktivererar liganer och isoflavoner till okonjugerade isoflavoner (daidzin och genestein).
- Stimulerar fr.a. östrogenreceptor- β

Fytoöstrogener

- Lethaby et al Cochrane Database of Systematic Reviews
- **Randomiserade studier > 12 v.**
- **Kost eller preparat med höga nivåer av fytoöstrogener (soja, rödklöver extrakt etc)**
- **30 studier inkluderade**
- **Placeboeffekt på minskad frekvens av flusher: 1% - 59%**

Fytoöstrogener

- **Enstaka studier visade större minskning av flusher med fytoöstrogener än av placebo**
- **Sammantaget ingen skillnad fytoöstrogener och placebo**
- **Ingen endometriepåverkan under upp till 2 år**

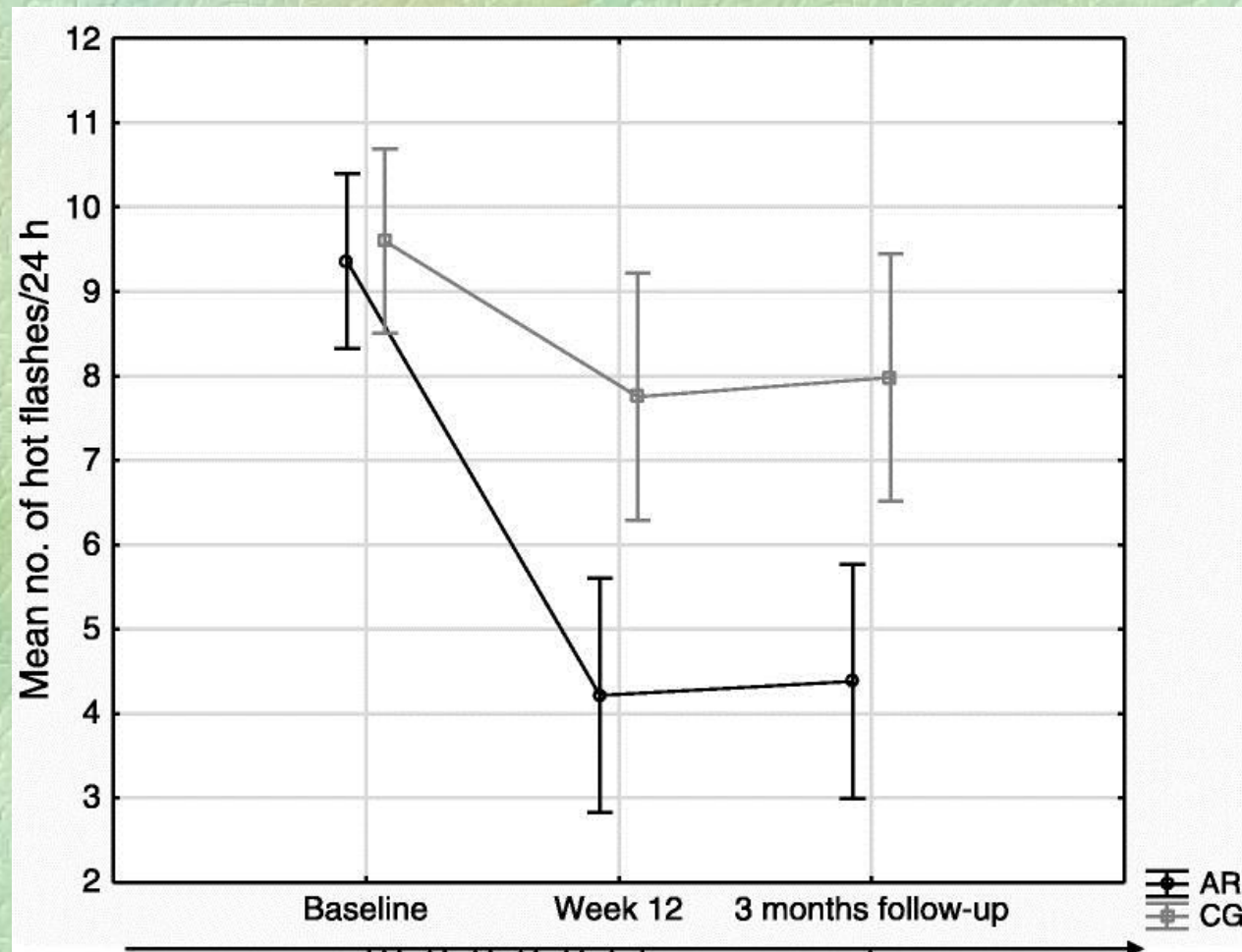
Fytoöstrogener

- Cimifuga racemosa (silverax, black cohosh), Remifemin.
- Varierande resultat på flusher hos kvinnor med o utan bröstcancer (4 RTC).
- Ingen övertygande effekt på flusher.

Relaxation

- Tillämpad avslappning – sämre ”stresscoping” hos kv med flusher (Nedstrand et al.)
- Minskar flusher med 55-60% i randomiserade studier kv med (n= 15) o utan bröstcancer (n= 14) (Nedstrand et al 2005, 2006, 2007,
- 60 kv där TA minskade flusher med 55 % versus 20 % i kontrollgruppern. Lindh-Åstrand o Nedstrand Menopause, 2013
- Paced respiration; 40 % reduktion vs 15% i placebogrupp (biofeedback) (Freedman & Woodward 1992)

Lindh-Åstrand L and Nedstrand E, 2013 Hot flashes decreased by 5.0/24h in **AR** vs 1.9/24h in the control group ($P < 0.001$) and still remained at the same level at the 3-month follow-up ($P < 0.001$).



Akupunktur

- Mkt få RCT
- Minskar flusher med 55-60% i randomiserade studier kv med (n= 15) och utan bröstcancer (n= 30) 11/15 med elektrostimulerad aku hade minst 50% minskning (i snitt 82%). (Wyon et al 2002)
- Stor norsk studie (Acuflash); jfr med annan "icke-HT behandling) (Borud,Grimsgaard; Lindh-Åstrand, Hammar et al)



Akupunktur

- **How long do the effects of acupuncture on hot flashes persist in cancer patients? ***
- Six studies; 153 of 172 included patients (89 %) were followed up at least 3 months.
- The average effect by acupuncture (5 - 12 w) was 43.2 % reduction of hot flashes.
- At the last follow-up (mean 5.8 m, range 3-9 m) after end of therapy, the reduction from baseline was sustained at 45.6 %

* Frisk, Hammar, Ingvar M, Spetz Holm. Support Care Cancer 2014, 22, 1409-15

Motion

- Tvärsnittsstudier; färre flusher hos motionärer
- Få randomiserade interventionsstudier. 15 kvinnor; 10 fullföljde; c:a 50% reduktion av flusher; bättre QoL (Lindh-Åstrand et al 2004)
- Många andra pos effekter (ben, kardiovaskulära effekter; balans, sinnesstämning etc)

Motion

I egen pågående studie följer vi:

- flusher, QoL,
- BMI, bukhöjd
- muskestyrka, muskelmassa,
- markörer för immunsystemet,
- mängd vitt och brunt fett,
- telomerlängd mm

Framtid



Kanske kombinera flera angreppssätt?

Det noradrenerga systemet.

Endorfinsystemet

Det serotonerga systemet

Tack till

Jessica Frisk,
Lotta Lindh-Åstrand,
Elisabeth Nedstand,
Anna-Clara Spetz Holm,
Klaas Wijma,
Yvonne Wyon



Tack för att ni lyssnade!

Välkomna med frågor!



α -adrenerga systemet

- Yohimbin kan framkalla flusher
- Clonidin kan minska flusher
- MHPG (central noradrenalin metabolit) högre hos kvinnor med flusher än kvinnor utan flusher och ökar före/under flush
- Stresscoping sämre hos kvinnor med flusher än hos kvinnor utan flusher (Nedstrand et al. Maturitas. 1998;31:29-34)
- Kognitiv beteendeterapi kan minska flusher hos kvinnor med och utan bröstcancer (Nedstrand et al. Climacteric. 2005;8:243-50)

Vegetativa besvär – alternativa behandlingar

Om flusher orsakas av låg β -endorfin aktivitet - hur kan den ökas igen?

- Östrogen - minskar flushes med 90% (McLennan et al, 2001)
- “Östrogen-lik” substanser – phytoestrogens (örter, fytoöstrogen i kosten mm)
- Placebo – ökar endorfinaktiviteten och minskar flusher med 10-50%
- Fysisk träning
- Akupunktur