

Bivirkninger av medisiner brukt for å redusere hetetokter etter brystkreftbehandling

- en systematisk oversikt og meta-analyse



Av Jill Angela Hervik,
ph.d., fysioterapeut.
Sykehuset i Vestfold

Brystkreft er den nest mest vanlige krefttypen i verden, med 1,7 millioner nye tilfeller diagnostisert i 2012.¹ Omtrent 60 % av kvinner med brystkreft har en tumor som er østrogenreseptor-positiv. Anbefalt adjuvant behandling er østrogen antagonist.²

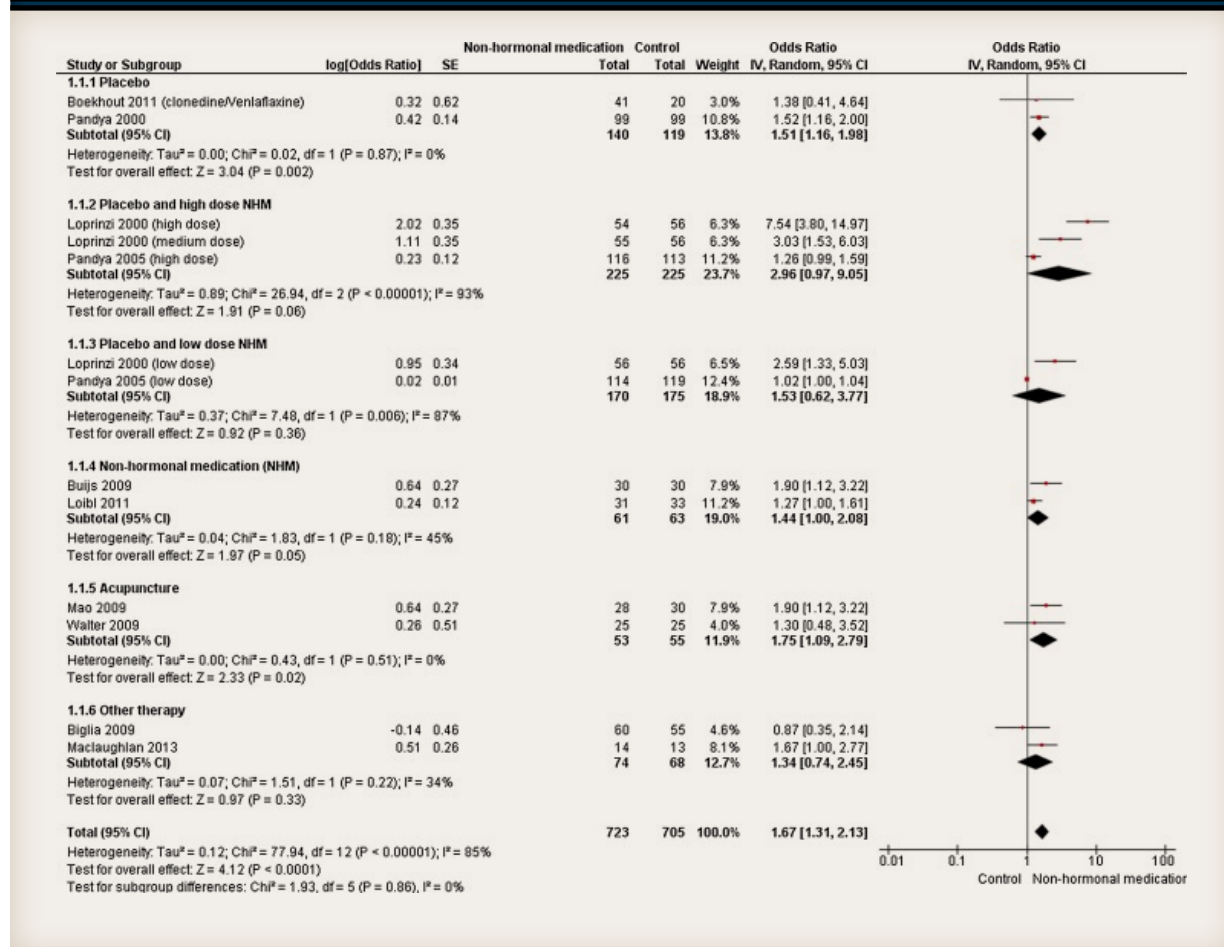
Tidsrammen for denne type behandling var fem år helt frem til i fjor, da, på bakgrunn av data fra multinasjonale randomiserte studier The American Society of Clinical Oncology, anbefalte bruk av anti-østrogen i 10 år.³ Både internasjonale og norske retningslinjer har blitt justert i forhold til dette økte tidsintervallet.

Ti års bruk av disse medisinene, kombinert med at flere overlever brystkreft, betyr at et øket antall kvinner lever i mange år med bivirkninger av anti-østrogenmedisiner. Medisinene benyttes avhengig av menopausal status, Tamoxifen premenopausal og Aromatase Hemmere postmenopausal. Bivirkningene ligner på symptomene mange friske kvinner opplever ved overgangsalder inkludert hetetokter, muskel-/skjelettsmerter, seksuelle problemer, søvnløshet, fatigue og depresjon; men er ofte mye sterkere og langvarige.

Den mest vanlige bivirkningen av Tamoxifen er hetetokter. Episodene er ofte ledsaget av voldsom svette, hjertebank, svimmelhet, kvalme og angst. En kombinasjon av hetetokter, søvnløshet og fatigue er vanlig, symptomer synes å påvirke hverandre. Åtti prosent av kvinner som bruker Tamoxifen klager over hetetokter, 30 % karakteriserer symptomene som alvorlige.⁴ Langvarige bivirkninger kan lede til tidlig seponering med potensielle alvorlige konsekvenser. Cirka 25 % stopper anti-østrogen bruk før 5 år.⁵ Det er grunn til å tro at denne prosenten vil økes ved 10 års bruk. Bedre håndtering av bivirkninger er nødvendig.

Flere typer ikke-hormonelle medisiner utviklet for hypertensjon, depresjon og epilepsi har vist seg å ha kortvarig effekt på hetetoktsymptomer hos brystkreftpasienter. Disse medisinene har også bivirkninger. Forfatterene har undersøkt risikoen for å plages av bivirkninger av de tre mest brukte medisinene mot hetetokter: venlafaxin, klonidin og gabapentin. Evidens fra publiserte studier ble summert ved å presentere en systematisk oversikt. Hensikten var å undersøke hvordan bivirkninger ble presentert i randomiserte, kontrollerte studier; og å gradere bivirkningene. Risikoen for å få bivirkninger ved bruk

Figur 1



av disse tre medisinene ble evaluert ved å gjøre en meta-analyse.

Metode

Et søk av fem databaser (Cochrane Central Register for Controlled Trials, Embase, Medline, PsycINFO og PubMed) ble gjort. MESH-terms og nøkkelord inkluderte brystkreft, hetetokt(er), vasomotor symptom(er), klonidin, venlafaxin, gabapentin og bivirkning(er).

Randomiserte, kontrollerte studier som rapporterte bivirkninger av disse tre medisinene, ble inkludert. Data om totalt antall bivirkninger og antall pasienter plaget av bivirkninger ble samlet. Alvorlighet/styrke av bivirkningene ble gradert ved bruk av Common Terminology for Adverse Effects (CTCAE) graderingssystem.⁶ Data inkluderte også antall pasienter randomisert til hver gruppe, antall som ikke fullførte studien, bruk av effektberegningskalkulasjon, om «intensjon å behandle»-prinsipp ble fulgt, interven-

sjonstype (også dose), intervensjonstid, resultater og finansiering.

Studiene ble vurdert metodologisk etter veiledning fra Cochrane Handbook of Systematic Reviews.⁷ Håndboken benytter et graderingssystem fra A til C hvor A representerer en RCT av høy kvalitet og lav risiko for skjevhet (bias), B moderat, og C lav kvalitet og derfor høy risiko for skjevhet.

Resultater

Førtini artikler ble identifisert, tolv ble inkludert. Kontrollintervensjonen var klonidin i tre studier og placebo i fem. Disse fem sammenlignet venlafaxin, klonidin og gabapentin med placebo. To av disse undersøkte 2 og 3 forskjellige doser av venlafaxin, og en undersøkte 2 forskjellige doser av gabapentin. Tre studier sammenlignet gabapentin med andre terapier: vitamin E, hypnoterapi og elektroakupunktur, og en sammenlignet venlafaxin med akupunktur.



Alle studier ble klassifisert som høy kvalitet (A) bortsett fra fire, hvor enten medisinsk personell og/eller pasienter ikke ble blindet. Fem studier inkluderte mer enn én aktiv behandlingsarm, fire hadde en kryssover design. Antall pasienter varierte fra 27 til 420, og studiene varte fra 4 til 24 uker.

Totalt hadde 1 467 deltagere 772 bivirkninger. Av disse var 81 % i behandlingsgruppene og 19 % i kontrollgruppene. Bivirkninger inkluderte: kvalme, tørr munn, trøtthet, svimmelhet, hodepine, insomni, angst, kognitive problemer, svette, obstipasjon, dobbeltsyn og hypertensjon. Sekstisyv prosent av bivirkninger ble klassifisert som CTCAE 1 og 33 % CTCAE 2.

Meta-analysen inkluderte data fra 10 studier med totalt 1 428 deltagere. Resultatene ble samlet for å gi en total sammenligning av medisinene mot kontroll. Seks forskjellige undergruppeanalyser ble også gjort. Men med bare to studier i hver undergruppe demonstrerte resultatene bare tendenser. Hovedresultatet i meta-analysen indikerte at sjansen for bivirkninger var signifikant høyere i pasienter randomisert til medisiner enn for pasienter randomisert til kontrollene (placebo og akupunktur). Høyere doser av venlafaxin og gabapentin provoserte flere bivirkninger sammenlignet med lavere doser. ■

KONKLUSJON

Risikoen for å oppleve bivirkninger av de tre mest brukte medisinene for hetetokter hos brystkreftpasienter var signifikant høyere i pasienter randomisert til høydosemedisiner sammenlignet med kontroller. Kontrollene inkluderte lavdosemedisiner og akupunktur, som kan være et behandlingalternativ brukt enten i kombinasjon eller alene, hvis terapeutisk virkning kan konfirmeres.

Originalartiklen: Jill Brook Hervik, Trine Stub. Adverse effects of non-hormonal pharmacological interventions in breast cancer survivors, suffering from hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016;160(2):223-236.

Referanser

1. World Health Organization. IARC, International agency for research on cancer WHO. www.who.int
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - summary document. *Ann Oncol* 2008;19(4):614-622.
3. Burnstein HJ, Temin S, Anderson H et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2014 Jul 20;32(21):2255-2269.
4. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol* 2010;17(1):81-86.
5. Partridge A, Burnstein HJ, Winer EP. Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:135-142.
6. U.S. Department of Health and Human Services (2010) Common terminology criteria for adverse events v 4.0 (CTCAE). National Institutes of Health, National Cancer Care Institute. <http://evs.nci.nih.gov/>.
7. Higgins JPT. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0. Green S, editor. Chichester U.K.: Wiley & Sons, Ltd, New York, 2011.