

Läkemedel vanligaste orsak till gynekomasti

Flera läkemedelsgrupper har rapporterats ha samband med patologisk förstoring av bröstkörtelvävnaden hos män. Läkemedel är den vanligaste orsaken till detta tillstånd, enligt Biverkningsnytt i Information från Läkemedelsverket 1995:6. Översikten återges här med mindre, redaktionella ändringar.

Med gynekomasti menas en förstoring av bröstkörtelvävnaden hos män. Det är ett relativt vanligt tillstånd – mellan 36 procent och 65 procent av friska män anses ha en palpabel körtelvävnad som mäter åtminstone 2 cm i diameter subareolärt.

Detta kan man läsa i Biverkningsnytt som finns i Information från Läkemedelsverket 1995:6, och som här återges med mindre, redaktionella ändringar. Det är dock svårt att kvantifiera körtelstorleken och gränsen mellan sk normal körtelstorlek och gynekomasti är flytande [1-3].

Gynekomasti kan vara fysiologiskt eller patologiskt betingad men orsakas i båda fallen av en ökning av den effektiva östrogen-testosteronkvoten. Detta beror i sin tur på en ökning av cirkulerande östrogen eller minskning av androgennivåer i blod eller en minskad känslighet hos androgenreceptorer i bröstkörtelvävnaden som leder till ökad östrogeneffekt [3,4]. I 90 procent av fallen är körtelförstoringen bilateral; ibland debuterar den unilateralt men uppträder i det andra bröstet efter några månader. Endast i 10 procent av fallen är tillståndet stationärt med en unilateral lokalisering. Vid dessa tillstånd måste bröstcancer misstänkas som orsak tills motsatsen bevisas även om denna sjukdom är sällsynt (<1 procent av all manlig cancer) [3].

Fysiologisk gynekomasti

Bröstkörtelns utveckling är beroende av östrogen. I puberteten stimuleras testikelns leydigiska celler av hypofysgonadotropiner till att bilda både östrogen och testosteron, där östrogen anses bildas först och därmed ge en relativ övervikt för detta hormon jämfört med testosteron som bildas något senare.

Vid utveckling av gynekomasti ser man histologiskt först en körtelproliferation med epitelial hyperplasi och en ökning av stroma och bindväv runt körtlarna associerad med en ökad vaskularitet och ödem periduktalt. Om dessa tillstånd kvarstår mer än tolv månader sker en ökad stromal hyalinisering, vidgning av gångarna och en reduktion av epitelial proliferationen utmynnad i en inaktiv fibrotisk vävnad [4].

I tre olika åldersgrupper uppträder gynekomasti tillfälligt beroende på denna alteration i östrogen-testosteronkoncentrationerna. Första perioden inträffar i neonatalperioden och 60–90 procent av nyfödda uppvisar en övergående gynekomasti på grund av exponering för moderns östrogen.

Den andra perioden inträffar i adolescensen med början i 10-årsåldern med den högsta frekvensen i 13–14-årsåldern och en utplaning i sena tonåren. Tre fjärdedelar av drabbade pojkar bli besvärsfria inom två år och hos <8 procent kvarstår förstoringen i mer än tre år.

Den tredje ålderskategorin som uppvisar en övergående gynekomasti är medelålders män mellan 50 och 80 år i en frekvens mellan 30 procent och 60 procent [1, 3-5].

Patologiska orsaker

Vanligaste orsaken till patologisk gynekomasti är påverkan av läkemedel. Övriga orsaker kan indelas i:

- Tillstånd med minskad produktion eller funktion av testosteron och påföljande ökad påverkan av östrogen, t ex medfödd eller förvärvad testikelatrofi.
- Ökad östrogenproduktion, t ex testikel- och binjuretumörer, ektopiska tumörer i lungor, lever och njurar som producerar humant choriongonadotropin.
- Tillstånd med ökning av perifert aromatatas, t ex binjure- och leversjukdomar, svält, adipositas, tyreotoxikos, kronisk njurinsufficiens [1, 3].

Läkemedel

Ett flertal läkemedelsgrupper har rapporterats associerade med patologisk gynekomasti: kalciumflödeshämmare, cytostatika, digitalis, histamin-2-

receptorblockerare och neuroleptika. Mekanismen är okänd hos majoriteten av läkemedlen, men hos vissa har man funnit att medlet ökar östrogenproduktionen alternativt hämmar östrogenedbrytningen eller testosteronsyntesen. Digitalis t ex liknar östrogen strukturellt men det är inte bevisat att digitalis har östrogenliknande effekt eller agerar som exogent substrat i östrogensyntesen.

Histamin-2-receptorblockeraren cimetidin har blivit associerad med gynekomasti. I en studie från 1994 har man funnit en signifikant ökad risk för gynekomasti för cimetidinanvändare med en relativ risk på 7,2 (95 procents konfidensintervall, 4,5–11,3). Detta samband kunde inte återfinnas hos omeprazol-, ranitidin- eller misoprostolanvändare [6].

Mekanismen för cimetidin antas vara en ökning av östrogeneffekten genom en kompetitiv hämning av androgen på bröstkörtelns androgenreceptorer och/eller minskad 2-hydroxylering av östradiol vilket ger en ökning av östradiolkoncentrationen [8]. Neuroleptika ökar prolaktinnivåerna och ger upphov till galaktorré genom sin dopaminantagonism [5]. Detta är dock ej associerat med gynekomasti och mekanismen för detta tillstånd är okänd för neuroleptika [1]. Spironolakton antas verka genom hämning av biosyntesen av testosteron [7].

Behandlas sällan

De flesta fall av fysiologisk gynekomasti är övergående och någon behandling är sällan indicerad. Det kan dock finnas anledning hos både unga och gamla, där gynekomastin stått ett tag, med någon form av behandling, närmast av kosmetiska och psykologiska skäl. Vid patologiska tillstånd måste ju underliggande sjukdom behandlas.

Vid läkemedelsinducerad gynekomasti är behandlingen utsättande av läkemedlet i fråga.

Den medicinska behandlingen består av hormontillförsel där syftet är korrektion av den effektiva östrogen/testosteronkvoten. Testosteronbehandling har inte visat sig effektivt. Studier där gonadotropinhämmare, ovulationsstimulerare och aromatasinhibitorer har använts är små och ofullständiga. Anti-

Tabell I. Åldersfördelning hos män med gynekomasti som misstänkt biverkan av läkemedel i Sverige 1971–1994.

Ålder	Män	Totalt
0–	0	1
11– 20	3	3
21– 30	8	8
31– 40	15	15
41– 50	18	23
51– 60	44	44
61– 70	57	58
71– 80	50	53
81– 90	14	14
91–100	0	0
Totalt	209	219

östrogeten tamoxifen har dock haft god effekt med bröstreduktion hos 70 procent av medelålders män och även visat sig användbart vid pubertal gynekomasti [2-4].

Kirurgisk behandling

Ända sedan 1600-talet har gynekomasti blivit föremål för kirurgisk behandling. Från början gjorde man en enkel mastektomi, men då det estetiska resultatet inte blev godtagbart gör man numera en subtotal subkutan mastektomi via periareolar incision och lämnar kvar lite bröstkörtelvävnad så att konturen på värtgården ej förstörs [2, 3].

Spontan rapportering

Till det svenska biverkningsregistret inkom under åren 1971–1994 220 rapporter rörande gynekomasti som misstänkt biverkning till läkemedel. I 194 av dessa fall (89 procent) bedömdes sambandet som möjligt eller troligt. Medelantalet rapporter per år är tio och alla utom tio stycken rör män.

Åldersfördelningen visas i Tabell I.

WHO-registret (antal rapporterade länder 1995 är 45) har under åren 1968–94 mottagit 5 125 rapporter på gynekomasti rörande 422 substanser. De vanligaste rapporterade läkemedlen till de båda registren visas i Tabell II.

Tabell II. De 15 vanligast rapporterade läkemedlen på gynekomasti till WHO-registret och SWEDIS (Swedish Drug Information System)-registret 1968–1994.

Substans	WHO	Swedis
cimetidin	988	23
spironolakton	679	94
ranitidin	306	7
finasterid	247	13
digoxin	102	6
nifedipin	88	4
omeprazol	73	4
verapamil	70	3
metyldopa	57	2
propranolol	55	2
enalapril	49	3
atenolol	48	1
lovastatin	45	–
isotretinoin	40	1

Gynekomasti hos växande manliga individer får ses som ett fysiologiskt tillstånd med spontan regress. Hos vuxna kan gynekomasti utgöra ett besvärande psykologiskt och kosmetiskt handikapp som kan vara behandlingskrävande. Den läkemedelsutlösta bröstkörtelförstoringen åtgärdas med seponering av medicinen. I vissa fall där tillståndet varat en längre tid kan kirurgisk intervention vara nödvändig.

Litteratur

1. Thompson DF, Reading Carter J. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 37-45.
2. Simon BE, Hoffman S, Kahn S. Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plastic and reconstructive surgery* 1973; 51: 48-52.
3. Hands LJ, Greenall MJ. Gynaecomastia. *Br J Surg* 1991; 78: 907-11.
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993; 328: 490-5.
5. Yeung VTF, Cockram CS. Drug-induced gynecomastia and galactorrhoea. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1993; 162: 611-4.
6. Rodriguez Garcia LA, Jick H. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994; 308: 503-6.
7. Rose LI et al. Pathophysiology of Spironolactone-induced Gynecomastia. *Ann Intern Med* 1977; 87: 398-403.
8. Galbraith RA, Michnovicz JJ. The effect of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med* 1989; 321: 269-74.

Psyket och huden mår sämst av Relifex

19 biverkningsreaktioner med möjligt samband med nabumeton har rapporterats. En ytterligare uppföljning behövs och Läkemedelsverket manar till fortsatt rapportering.

Relifex (nabumeton) registrerades hösten 1993 och försäljningen har gradvis ökat. Under 1994 uppgick försäljningen till ca 65 000 dygnsdoser (DDD). Den totala försäljningen av NSAID-preparat under samma år var ca 100 miljoner dygnsdoser.

Nabumeton är ett antiinflammatoriskt medel av icke-steroid karaktär. Det ger en svag hämning av cyklooxygenas och metaboliseras i levern till en aktiv metabolit, vilken är en mer potent cyklooxygenashämmare. Läkemedlet har därför beskrivits som en prodrug.

Utöver de biverkningar som redan

finns beskrivna i Fass förekommer de flesta såsom psykiska besvär, t ex mar- drömmar, koncentrationssvårigheter och aggressivitet samt som hudbiverkningar. Utifrån dessa rapporter och med hänsyn till att totalantalet biverknings- rapporter är relativt litet kan man dock ej dra någon slutsats beträffande förekomsten av gastrointestinala biverkningar.

Blodbiverkningar var dels en misstänkt interaktion med Waran, som medförde PK-sänkning temporärt och en pankytopeni där samtidigt flera NSAID och metotrexat gavs. I dessa fall kan nabumetons delaktighet ej bedömas.

Spektramox och leverskada

I en fallstudie har det beskrivits leverskador hos fem patienter som behandlats med Spektramox. I Sverige finns dock inga rapporter om leverskador, endast rapporter om hudbiverkningar.

Patienterna behandlades med Spektramox under 5–20 dagar för benigna infektionstillstånd. Symtom och ikterus debuterade 1–5 veckor efter avslutad behandling. Hos alla patienter fanns en stark misstanke om samband med Spektramox eftersom man ej fann någon annan orsak till leversjukdomen vid ytterligare utredning. Leverbiopsi visade kolestas centrilobulärt, nirl inflammation och eosinofili, destruktion av små gallgångar fokalt samt även granulombildning hos två av patienterna. Förloppet var reversibelt inom några månader förutom hos en av patienterna som fortfarande hade patologiska leverprov två år efter debuten.

I Sverige har Spektramox under nästan tio år förskrivits i form av mixtur för behandling av barn. Inga fall av leverskada har rapporterats trots en omfattande förskrivning. De nästan 100 biverkningsrapporterna gäller alla hudbiverkningar. Vid årsskiftet godkändes även en tablettberedning för behandling av infektioner hos vuxna här i Sverige.

Fall av leverskada under behandling med Spektramox bör rapporteras till Läkemedelsverket.

Litteratur

- Ryle NG, Fleming KA, Chapman WG. Focal destructive cholangiopathy associated with amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin). *J Hepatology* 1995; 23: 278-82.