

AKUPUNKTUR ALTERNATIV TILL ÖSTROGEN

Nya behandlingsmetoder prövas vid övergångsbesvär

Östrogen mot klimakteriebesvär är effektivt, men passar inte alltid. Därför utvärderas nu alternativ. Naturmedel används av många kvinnor, men det finns idag inga vetenskapliga belägg för att de har någon verkan. Försök med avslappning och akupunktur har däremot gett lovande resultat. Män med svettningar och vallningar har hittills bara behandlats med hormonliknande ämnen, med goda resultat.

Värmevallningar och svettningar, så kallade vegetativa besvär, är mycket vanliga symtom hos kvinnor omkring och efter menopaus [1-5]. Liknande symtom uppträder också hos män i allmänhet, men framför allt hos män som behandlats för prostatacancer [6-11].

Behandlingen för de flesta med besvär innebär kombinerad östrogen- gestagensubstitution. Kvinnor som besväras av värmevallningar och svettningar,

Författare

MATS HAMMAR

docent, överläkare, universitetslektor

ELIZABETH NEDSTRAND

leg läk, forskarstuderande; båda avdelningen för obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken

MARGARETA SANDBERG

leg sjukgymnast, forskarstuderande, smärtkliniken

YVONNE WYON

leg läk, forskarstuderande

KLAAS WIJMA

docent, leg psykolog, båda avdelningen för obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken; samtliga Universitetssjukhuset och Hälsouniversitetet i Linköping

EBERHARD VARENHORST

docent, överläkare, urologavdelningen, kirurgkliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping.

och som dessutom behandlats för bröstcancer, anses dock inte lämpade för hormonell behandling. För dessa kvinnor, och andra som inte önskar hormonell behandling, är alternativa behandlingsformer angelägna. Män med genomgången prostatacancer bör ej få behandling med testosteronpreparat, men några tämligen effektiva alternativ finns.

Östrogenbehandling är idag förstahandsbehandling vid vegetativa besvär hos kvinnor kring och efter menopaus. Sådan behandling leder nästan alltid till att symtomen försvinner eller åtminstone minskar mycket påtagligt efter två till fyra veckor. Behandlingen har en rad andra fördelaktiga effekter, till exempel minskad risk för hjärt-kärlsjukdom, osteoporos och eventuellt också Alzheimers sjukdom [12] samt bra effekter på urogenitala slemhinnor och välbefinnande. Östrogenbehandling har dessutom få biverkningar. Bruket av östrogensubstitution efter menopaus har ökat snabbt under det senaste decenniet, och idag används i vårt land 20-35 procent av kvinnor efter menopaus sådan behandling [13]. När en

kvinnor avbryter behandlingen kan symtomen återkomma, men hos många utblir besvären eller visar sig vara betydligt mindre uttalade än när hon påbörjade behandlingen [5].

Östrogen passar inte alltid

Trots att östrogenbehandling alltså är effektiv vill inte alla kvinnor använda östrogen, och en mindre grupp kvinnor är av medicinska orsaker inte lämpade för sådan behandling. Ett exempel är kvinnor som behandlats för bröstcancer, då denna delvis könshormonberoende cancerform betraktas som kontraindikation för östrogenbehandling. Framförallt i Australien har man studerat recidivrisk och mortalitet för kvinnor som behandlats för bröstcancer och erhållit östrogenterapi [14]. Risken för recidiv av cancersjukdomen tycks inte öka hos de hormonbehandlade kvinnorna i jämförelse med dem som ej fått behandling, men vi saknar resultat av prospektiva, randomiserade studier som krävs för att kunna ge säkra råd och till exempel tillråda östrogenanvändning. Under lång tid har man inte i epidemio-

logiska studier kunnat påvisa någon ökad risk för tromboembolism vid östrogensubstitution. Nyligen publicerades dock några studier som antyder att så trots allt är fallet, vilket gör att östrogenbehandling hos kvinnor som haft tromboembolisk sjukdom måste ges med viss restriktivitet [15, 16].

En liten grupp kvinnor får biverkningar av östrogenbehandlingen, såsom besvärliga blödningar, bröstspänningar eller humörpåverkan. En del av dessa biverkningar tillskrivs gestagenkomponenten i den vanligen kombinerade behandlingen. Således är det angeläget att utveckla alternativ till östrogenbehandling mot vegetativa besvär.

Vegetativa besvär är synnerligen vanliga hos män efter kastrationsbehandling och uppträder hos mellan 50 och 75 procent [6-10]. Besvären har också visat sig kvarstå hos de flesta män under mer än 5 år, varför det alls inte är ett snabbt övergående problem av underordnad betydelse [10]. En enkätstudie på 90 orkektomerade fall visade att 73 procent hade svettningar och/eller värmevallningar [17]. Antalet svettningss attacker var 1-3 per dygn hos 44 procent av dessa patienter, 4-10 hos 47 procent och mer än 10 per dygn hos 9 procent. För var fjärde man utgjorde attackerna betydande obehag, 23 procent var lätt besvärade medan hälften av männen inte upplevde några påtagliga besvär av sina svettningar eller värmevallningar. Besvären startar i regel 2-6 veckor efter inledningen av behandlingen. Vid uppföljning av 75 orkektomerade män under en fyraårsperiod hade 76 procent svettningar och/eller värmevallningar som startade 1-12 månader (i genomsnitt 2,7 månader) efter operationen. Trettio procent av dessa patienter var påtagligt besvärade och krävde behandling [18].

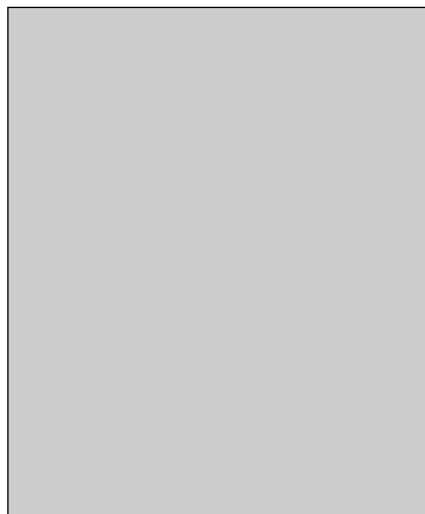
Män som efter kastrationsbehandling på grund av prostatacancer utvecklat vegetativa besvär kan förstås inte använda det egna könshormonet testosteron som substitution, eftersom risk för tumörstimulering finns. Alternativ behandling är därmed angelägen.

Farmakologiska alternativ

Bland de etablerade farmaka som prövats vid behandling av vegetativa besvär kan nämnas β -blockerare, både selektiva och oselectiva, prostaglandinhämmare, barbiturater (ensamma eller i kombination med antikolinergika; ej längre tillgängligt i Sverige) och opioidantagonister såsom naloxon. Ingen av dessa substanser har, i kontrollerade studier, kunnat visas vara effektivare än placebo vid behandling av vegetativa besvär. Däremot har klonidin, en så kallad μ_2 -agonist, i dosen 25-50 μg 2-3 ggr/dag i placebokontrollerade stu-

dier visats reducera men ej eliminera värmevallningar hos kvinnor [19-21]. Värmevallningarnas intensitet påverkades ej i dessa studier.

Dopaminantagonister som veralip-



rid har prövats och i okontrollerade studier signifikant minskat förekomsten av vallningar [22]. Behandlingen ger dock risk för extrapyramidala biverkningar.

Antikolinergika har en specifik svettkörtelhämmande effekt, vilket också visats i studier med Bellergal Retard, där preparatet, som ej längre finns tillgängligt i Sverige, var mer effektivt än placebo under de första sex veckornas behandling, medan behandlingarna därefter inte gav skilda resultat. Antikolinergika i tillräcklig dos för att hämma svettkörtlarnas aktivitet ger som regel besvärade biverkningar i form av muntorrhet samt obehag i ögonen, både från slemhinnor och i form av ackommodationssvårigheter.

Gestagen kan ibland med framgång användas vid vegetativa besvär, även om östrogener i dessa fall ej är lämpade [23, 24].

De flesta missnöjda med naturmedlens effekt

Ett relativt stort utbud av naturmedel, som anges vara verksamma mot vegetativa besvär, finns tillgängliga. Många kvinnor rapporterar att de prövat sådana medel. I en enkätundersökning från Göteborg fann Stadberg och medarbetare [25] att 42 procent av kvinnorna hade prövat naturmedel mot klimakteriella besvär, och att de flesta var missnöjda med behandlingseffekten. I en egen undersökning [13] fann vi att cirka var femte 55- eller 56-årig kvinna från Linköping prövat naturmedel mot klimakteriella besvär; de flesta utan att vara nöjda med behandlingseffekten. Ändå använde ca 5 procent naturmedel mot sina vegetativa besvär just när stu-

dien genomfördes. Inga data finns rörande användandet av naturmedel bland män med vegetativa besvär.

Tyvär saknas idag resultat av placebokontrollerade, randomiserade studier av naturmedel, och vi vet därför inte om de överhuvudtaget har effekter på klimakteriella besvär. En kontrollerad studie av ginseng har just genomförts, och preliminärt fann man inga effekter på de vegetativa besvären i jämförelse med placebo, men en viss positiv effekt på livskvaliteten [26].

Remifemin är ett annat mycket använt medel där en del data talar för att det har egna östrogenera effekter. Tyvärr saknas även med detta medel bevis för att det är av värde vid övergångsbesvär.

Kontrollerade studier av naturmedels effekter efterlyses alltså, eftersom dessa medel används i så stor utsträckning av kvinnor i allmänhet och kanske i synnerhet just mot premenstruella och klimakteriella besvär. Om naturmedel har effekter mot vegetativa besvär kan dessa tänkas åstadkommas av östrogenliknande substanser i medlen, vilket i sin tur innebär att både endometrium och bröst torde påverkas. Detta betyder i så fall att endometriet och bröst måste övervakas under behandlingen och att kvinnor som haft bröstcancer inte utan eftertanke skall använda naturmedel.

Avslappning lovande

Några olika former av avslappningsteknik har prövats mot de vegetativa besvären runt menopaus. Freedman och Woodward [27] har studerat effekter av något som kallas »paced respiration», som visade sig vara signifikant bättre än så kallad bioåterkoppling och som minskade antalet värmevallningar per dygn med mellan en tredjedel och hälften. Även Hunter [28] har presenterat studier där små serier med patienter behandlades med avslappningsträning med viss framgång.

Tillämpad avslappning är en beteendeterapeutisk behandlingsmetod som tillhör bemästringsteknikerna. Metoden har från början utvecklats för behandling av fobier och panikstörning [29]. Metoden innebär att användaren successivt lär sig en teknik att inom 15-20 sekunder slappna av i den situation hon/han befinner sig i. Detta innebär att metoden är »portabel».

Vi har prövat metoden på flera kvinnor och i detalj analyserat den första gruppen om sex kvinnor [30]. Samtliga har lottats till denna behandling efter att ha sökt för vegetativa besvär och accepterat behandling med antingen östrogen, regelbunden motion i organiserad form, akupunktur eller tillämpad avslappning. Naturligtvis kunde behandlingarna inte utföras som blindtest, vi har därför analyserat resultaten separat.

Hos alla de sex kvinnorna som under 12 veckor tränade tillämpad avslappning minskade antalet värmevallningar per dygn till betydligt under hälften. Dessutom rapporterade de att avslappningstekniken innebar att de snabbt kunde somna om igen sedan de väckts av en vallning på natten, i stället för att som tidigare ligga vakna under kanske en halv till en timme.

De lovande resultaten gör att vi nu genomför en större studie där 15 kvinnor som söker för vegetativa besvär skall lottas till denna typ av behandling och att vi dessutom lottar 40 kvinnor, som söker för vegetativa besvär och som har behandlats för bröstcancer, till antingen akupunkturbehandling eller tillämpad avslappning.

Vi har ingen förklaring till den positiva effekten av tillämpad avslappning på vegetativa besvär, men den skulle kunna bero på påverkan på β -endorfinbildningen i hypotalamus, som i sin tur hämmar den centrala noradrenerga aktiviteten och aktiverar de serotonerga systemen i CNS. Det kan också finnas direkta effekter på de senare systemen.

Elektroakupunktur gav långvarig bättring

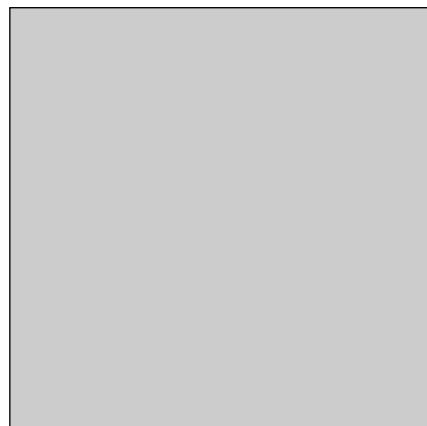
Akupunktur är en idag vedertagen behandling vid smärttillstånd och börjar nu prövas och studeras vid en rad olika tillstånd såsom illamående, drogberoende och astma [31-35]. Fortfarande krävs ökad kunskap om resultaten genom korrekta vetenskapliga studier.

Man kan likna effekten av akupunktur vid den effekt som fysisk träning ger i kroppen, då akupunktur stimulerar ergoreceptorer i muskulaturen.

Metoden innebär att man genom ett specifikt ansättande av akupunktur nålen får en sensorisk stimulering som leder till afferenta impulser till CNS, vilka i sin tur leder till en rad olika fenomen. Bland annat vet vi att stimulering av receptorer i muskel, så kallade ergoreceptorer, leder till signaler i A-delta-fibrer som bland annat ökar bildningen av β -endorfin i CNS. Det centrala serotonerga systemet stimuleras också.

Orsaken till de vegetativa besvären är ej säkerställd. Östrogenminskningen som sådan är central men inte den direkta orsaken [36, 37]. Förändrad aktivitet i neuron, som har betydelse för termostats stabilitet, har diskuterats, icke minst β -endorfinneuronens aktivitet i hypotalamus, där termostaten är lokaliserad [38, 39]. β -endorfin har visats påverka termostaten [40-44]. Regelbunden fysisk aktivitet innebär aktivering av β -endorfinsystemet i hypotalamus [45, 46]. I en tvärsnittsstudie från Linköping befanns regelbundet tränande kvinnor efter menopaus ha mindre vegetativa besvär än kvinnor i allmänhet

[47]. Eftersom även akupunktur innebär aktivering av β -endorfinsystemet genomförde vi en undersökning av akupunktoreffekter på vegetativa besvär hos kvinnor efter menopaus [39]. Tjugofyra kvinnor med vegetativa besvär inklude-



rades och lottades till antingen så kallad ytlig akupunktur utan ytterligare stimulering av nålarna eller elektrostimulerad akupunktur. Den senare har visats ha bättre effekter än traditionell akupunktur vid smärtbehandling [31, 32].

Tjugoen kvinnor erhöll terapi med akupunktur, som innebar totalt tio behandlingar om 30 minuter, två gånger per vecka de två första veckorna och därefter en gång per vecka under sex veckor. Kvinnorna följdes därefter under tre månader efter avslutad behandling. Båda grupperna förbättrades signifikant, men den signifikanta behandlingseffekten kvarstod tre månader efter avslutad behandling endast i gruppen som fick elektroakupunktur.

Sedan denna undersökning genomfördes har vi påbörjat ännu en studie, där kvinnorna nu får sammanlagt 12 veckors behandling och följs under 6 månader efteråt. Denna studie omfattar sammanlagt 75 kvinnor som lottas till fyra olika behandlingsalternativ; 30 lottas till akupunktur. Övriga alternativ är östrogenbehandling, tillämpad avslappning samt motion. Vidare behandlas 40 kvinnor med tidigare bröstcancer med elektrostimulerad akupunktur eller tillämpad avslappning. Några resultat från dessa studier finns ännu ej.

Män har fått hormonlika ämnen

Det är känt sedan länge att östrogen lindrar svettningar och värmevallningar även hos män. Med hypotesen att brist på könshormon utlöste attackerna behandlade Huggins och medarbetare redan i början av 1940-talet åtta män med svettning och värmevallningar efter kastration med 1 mg dietylstilböstrol, DES, oralt eller subkutant un-

der 5 dagar. Det ledde hos samtliga till symtomlindring i flera veckor [48]. Nästan 30 år senare rapporterades att 3 mg DES/dag oralt var effektivt mot svettningar och värmevallningar hos en man efter orkektomi [49]. I en senare öppen studie befanns 1 mg DES/dag lindra symtomen hos 9 av 12 män [50]. Först 1992 publicerades den första placebokontrollerade dubbelblindstudien, som visade att 1 mg DES/dag oralt är effektivt mot svettningar och värmevallningar efter orkektomi [51].

Även gestagenliknande medel har använts med framgång mot svettningar och värmevallningar hos män. 1989 visade Charig och Rundle i en pilotstudie att medroxyprogesteron, MPA, 5 mg 2 ggr/dag oralt botade svettningar och värmevallningar hos fem av sju män efter orkektomi [18].

Gestagenet megestrolacetat, MA, i dosen 20 mg 2 ggr/dag minskade signifikant värmevallningarna i en dubbelblind, placebokontrollerad studie med 66 män som orkektomerats eller behandlades med GnRH-analog [52].

Cyproteronacetat, CPA, ett antiandrogen av steroidtyp med gestagenliknande egenskaper, i dosen 300 mg/dag minskade i en placebokontrollerad studie antalet svettningar och värmevallningar hos tolv orkektomerade män [53]. En senare placebokontrollerad dubbelblindstudie där 273 män efter orkektomi fick 150 mg CPA/dag resulterade också i en signifikant minskning av besvären och antalet attacker [54]. En dosresponsstudie fastlade att den lägsta effektiva dosen av CPA är 50-100 mg dagligen [11]. Slöhet och trötthet som ofta förekom vid högre dos än 100 mg dagligen kunde därmed undvikas.

Även icke steroida farmaka som klonidin och fenobarbital samt ergotamin har använts mot svettningar och värmevallningar hos män. I fallbeskrivningar och små öppna studier registrerades symtomlindring, som dock inte kunde bekräftas i jämförande eller placebokontrollerade studier.

CPA, MA och DES har alltså i placebokontrollerade studier visat sig ha effekt mot svettningar och värmevallningar hos män efter kastration. Hittills finns i Sverige inget av dessa farmaka registrerade under denna indikation.

Icke farmakologiska behandlingar som akupunktur eller beteendeterapi har hittills inte utvärderats hos män.

Referenser

3. Jaszmann LJB. Epidemiology of the climacteric syndrome. In: Campbell S, ed. The management of the menopause and postmenopausal years. Lancaster: MTP Press, 1976; 11-23.
5. Lindgren R, Berg G, Hammar M, Zuccon E. Hormonal replacement therapy and sexuali-

ANNONS

- ty in a population of Swedish postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 292-7.
12. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N. Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer's disease in women. *Menopause* 1994; 1: 125-30.
 14. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren B. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72.
 15. Daly E, Vessey M, Hawkins M, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
 16. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
 19. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: Double-blind trial of a non-hormonal medication. *BMJ* 1974; 1: 409.
 21. Tulandi T, Lal S, Kinch RA. Effect of intravenous clonidine on menopausal flushing and luteinizing hormone secretion. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 854.
 24. Aslaksen K, Frankendal B. Effect of oral medroxy progesterone acetate (MPA) on menopausal symptoms in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 423-8.
 27. Freedman R, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: Evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 436-9.
 29. Öst L-G. Applied relaxation: description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther* 1987; 25: 397-409.
 30. Wijma K, Melin A, Nedstrand E, Hammar M. Treatment of menopausal symptoms with applied relaxation: a series of six cases. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. In press.
 31. Haker E, Lundeberg T. Acupuncture treatment in epicondylalgia: A comparative study of two acupuncture techniques. *Clin J Pain* 1990; 6: 221-6.
 32. Lundeberg T, Hurtig T, Lundeberg S, Thomas M. Long-term results of acupuncture in chronic head and neck pain. *Pain Clinic* 1988; 2: 15-31.
 34. Christensen PA, Laursen LC, Taudorf E, Sørensen SC, Weeke B. Acupuncture and bronchial asthma. *Allergy* 1984; 39: 379-85.
 43. Cagnacci A, Melis GB, Soldani R, Gambacciani M, Paoletti AM, Fioretti P. Regulation of body temperature in postmenopausal women: interactions between bromocriptine and the endogenous opioid system. *Life Sci* 1989; 44: 1395-402.
 47. Hammar M, Berg G, Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flashes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 409-12.
 49. Steinfeld AD, Reinhardt C. Male climacteric after orchietomy in patient with prostatic cancer. *Urology* 1980; 16: 620-2.
 51. Atala A, Amin M, Harty JJ. Diethylstilbestrol in treatment of postorchietomy vasomotor symptoms and its relationship with serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and testosterone. *Urology* 1992; 39: 108-10.
 53. Eaton AC, McGuire N. Cyproterone acetate in treatment of postorchidectomy hot flashes. Double-blind cross-over trial. *Lancet* 1983; 10: 1336-7.

En fullständig referenslista kan erhållas från Mats Hammar, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping.

LÄKARTIDNINGEN 1997

ALLMÄN INFORMATION

Organ för Sveriges Läkarförbund
Startår 1903

Redaktion	18 journalister 7 medicinska redaktörer
Expertpanel	170 medicinska specialister
Utgivningsfrekvens	Veckotidning 46 nr per år Dubbelnummer 1-2, 26-27, 28-29, 30-31, 32-33 och 51-52
Utgivningsdag	Onsdag
Upplaga	29 400 ex (TS Fackpressupplaga 1995)
Prenumeranter	29 000
Medeltal sidor	102 per nummer
Medeltal helsidesannonser	22 per nummer (21,6%)
Distribution	Klass A (0-1 dag)
Text	Datorstyrd fotosats
Tryck	Offsetrotation
Format	A4
Papper	60g (omslag 150g) bestruket
Bindning	Rygglimning

UTGIVNINGSPLAN 1997

LT nr	Senaste materialdag		Utgivningsdag	LT nr	Senaste materialdag		Utgivningsdag
	Helsida mot text (färg, sv/v)	Eftertext	Onsdag		Helsida mot text (färg, sv/v)	Eftertext	Onsdag
1/2	13/12	19/12	8/1	25	3/6	10/6	18/6
3	20/12	7/1	15/1	26/27	9/6	16/6	25/6
4	7/1	14/1	22/1	28/29	24/6	1/7	9/7
5	14/1	21/1	29/1	30/31	8/7	15/7	23/7
6	21/1	28/1	5/2	32/33	22/7	27/7	6/8
7	28/1	4/2	12/2	34	5/8	12/8	20/8
8	4/2	11/2	19/2	35	12/8	19/8	27/8
9	11/2	18/2	26/2*	36	19/8	26/8	3/9
10	18/2	25/2	5/3	37	26/8	2/9	10/9
11	25/2	4/3	12/3	38	2/9	9/9	17/9**
12	4/3	11/3	19/3	39	9/9	16/9	24/9
13	11/3	18/3	26/3	40	16/9	23/9	1/10
14	14/3	21/3	2/4	41	23/9	30/9	8/10
15	21/3	1/4	9/4	42	30/9	7/10	15/10
16	1/4	8/4	16/4	43	7/10	14/10	22/10
17	8/4	15/4	23/4	44	14/10	21/10	29/10
18	15/4	22/4	30/4	45	21/10	28/10	6/11
19	18/4	25/4	7/5	46	28/10	4/11	12/11
20	23/4	30/4	14/5	47	4/11	11/11	19/11
21	29/4	12/5	21/5	48	11/11	18/11	26/11
22	12/5	20/5	28/5	49	18/11	25/11	3/12
23	20/5	27/5	4/6	50	25/11	2/12	10/12
24	27/5	3/6	11/6	51/52	2/12	9/12	17/12

* AT-annonser till nummer 9 senast 11/2

** AT-annonser till nummer 38 senast 2/9