

LITTERATUR

1. Sundhedsstyrelsen. Børnesundhed. Vuggedød. <http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Boernesundhed/Vuggedoed.aspx> (30. juni 2010).
2. Turk AE, McCarthy JG, Thorne CH et al. The "back to sleep campaign" and deformational plagiocephaly: Is there cause for concern? *J Craniofac Surg* 1996;7:12-8.
3. Bialocerkowski AE, Vladusic SL, Wei NC. Prevalence, risk factors, and natural history of positional plagiocephaly: a systematic review. *Dev Med Child Neuro* 2008;50:577-86.
4. Kane AA, Mitchell LE, Craven KP et al. Observations on a recent increase in plagiocephaly without synostosis. *Pediatrics* 1996;97:877-85.
5. Hutchison BL, Hutchison LA, Thompson JM et al. Plagiocephaly and brachycephaly in the first two years of life: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2004;114:970-80.
6. Christensen K, Knudsen B. Undgå skævt hoved. <http://www.boerneyfysioterapi.dk/Fagligt/Pjecer/Lejringsbetinget-skavt-hoved/> (30. juni 2010).
7. Buus L, Jensen RB, Pedersen B. Ændret incidens af børn med torticollis og kranieasymmetri? En opgørelse på Børneafdelingen, Hillerød Sygehus, i perioden 1994-2000. *Forskning i Fysioterapi* 2007;5:1-8 <http://fysio.dk/fafo/Forskning/Forskningsartikler/Artikler-2007/Born-med-torticollis/> (30. juni 2010).
8. Christensen L, Østergaard JR, Norholt SE. Lejringsbetinget plagiocephali. *Ugeskr Læger* 2003;165:46-50.
9. McKinney CM, Cunningham ML, Holt VL et al. Characteristics of 2733 cases diagnosed with deformational plagiocephaly and changes in risk factors over time. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45:208-16.
10. Rogers GF, Oh AK, Mulliken JB. The role of congenital muscular torticollis in the development of deformational plagiocephaly. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:643-52.
11. Stellwagen L, Hubbard E, Chambers C et al. Torticollis, facial asymmetry and plagiocephaly in normal newborns. *Arch Dis Child* ;93(10):827-31.
12. Losee JE, Mason AC, Dudas J et al. Nonsynostotic occipital plagiocephaly: factors impacting onset, treatment, and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1866-73.
13. Habal MB, Castelan C, Hemkes N et al. In search of causative factors of deformational plagiocephaly. *J Craniofac Surg* 2004;15:835-41.
14. Littlefield TR, Kelly KM, Pomatto JK et al. Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly: II. is one twin at greater risk? *Pediatrics* 2002;109:19-25.
15. Golden KA, Beals SP, Littlefield TR et al. Sternocleidomastoid imbalance versus congenital muscular torticollis: their relationship to positional plagiocephaly. *Cleft Palate Craniofac J* 1999;36:256-61.
16. Littlefield TR, Kelly KM, Pomatto JK et al. Multiple-birth infants at higher risk for development of deformational plagiocephaly. *Pediatrics* 1999;103:565-9.
17. van Vlimmeren LA, van der GY, Boere-Boonekamp MM et al. Effect of pediatric physical therapy on deformational plagiocephaly in children with positional preference: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:712-8.
18. van Vlimmeren LA, van der GY, Boere-Boonekamp MM et al. Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age: a prospective cohort study. *Pediatrics*. 2007;119:e408-18.
19. Hutchison BL, Thompson JM, Mitchell EA. Determinants of nonsynostotic plagiocephaly: a case-control study. *Pediatrics* 2003;112:e316.
20. Stefani S, Drigo P, Faggini R et al. Occipital plagiocephaly: A study of 64 cases. *Rivista di Neuroradiologia* 2005;18:296-303.
21. <http://www.sst.dk/Soegeresultat.aspx?terms=checkliste> (30. juni 2010).

Vaginal østrogenbehandling ved hormonfølsom brystkræft

Ann Mosegaard Bak¹, Britt Elmedal Laursen², Jørgen Rungby¹ & Birgitte Brock¹

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, og 2) Onkologisk Afdeling, Århus Universitetshospital

Brystkræft er den kræftform, der rammer flest kvinder i Danmark. En ud af ni danske kvinder får brystkræft, hvilket svarer til ca. 4.000 kvinder om året [1]. Ca. 75% af alle brystcancere er østrogenreceptorpositive [2].

Prognosen for kvinder med brystkræft er forbedret over de senere år takket være forbedrede behandlingsmuligheder med bl.a. antiøstrogener lægemidler. Derfor er antallet af kvinder, som er radikalbehandlet for brystkræft, stigende. Disse kvinder udgør en gruppe med hyppig og udtalt forekomst af menopausale symptomer i form af bl.a. vaginal atrofi med tørhed, irritation og dyspareuni m.m. Dermed er der også opstået et tiltagende ønske om behandling af disse problemer, som har betydelig effekt på kvindernes livskvalitet. De ikkehormonelle hjælpemidler, som findes på markedet, såsom fugtgivende geler/cremer og vagitorier, er ofte ikke tilstrækkeligt effektive. Derfor overvejer op mod 20% af de kvinder, der er i behandling med antiøstrogener, at stoppe behandlingen pga. ubehandlede menopausale symptomer [3].

Der er generelt konsensus om, at systemisk østrogenbehandling er kontraindiceret hos kvinder, der tidligere har haft brystkræft, da den øger risikoen for recidiv [2, 4]. I et større randomiseret studie (*Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer*) fra 2004 påviste man en næsten firefold forøget recidivrisiko ved østrogenbehandling af kvinder, der tidligere havde haft brystkræft [5].

De vaginale gener, som opstår i forbindelse med menopausen, responderer typisk godt på lokal østrogenbehandling. I denne statusartikel belyses det, hvorledes valget af antiøstrogen behandling har betydning for muligheden for at anvende lokal østrogenbehandling hos kvinder, der har modtaget radikal behandling for østrogenfølsom brystkræft.

BEHANDLING

Ved østrogenreceptor-positiv brystkræft er væksten af tumor afhængig af tilstedeværelsen af østrogener. I dag anvendes to typer af antiøstrogenbehandling: tamoxifen og aromatasehæmmere (**Tabel 1**).



TABEL 1

Antiøstrogener lægemedlers virkningsmekanismer.

Tamoxifen

Farmakologiske østrogenantagonist- og østrogenagonistlignende effekter på forskelligt væv. Virker på den østrogenfølsomme tumorcelle ved at blokere østrogenreceptoren, hvorved væksten af maligne celler hæmmes

Aromatasehæmmere

Supprimerer østrogenbiosyntesen i det perifere væv og i cancervæv ved at hæmme aromatase, som hos postmenopausale kvinder er afgørende for dannelsen af østrogener

Tamoxifen har en farmakologisk østrogenantagonist- og -agonistlignende effekt på forskelligt væv og virker på den østrogenfølsomme tumorcelle ved at blokere østrogenreceptoren, hvorved væksten af maligne celler hæmmes [6, 7].

Hos postmenopausale kvinder dannes østrogener hovedsageligt ved hjælp af aromataseenzymet, som omdanner adrenale androgener til østron og østradiol. Aromatasehæmmere virker ved at supprimere østrogenbiosyntesen i det perifere væv og i cancervævet, hvorved det endogene østrogenniveau reduceres [6, 8]. Aromatasehæmmere nedsætter plasmakoncentrationen af østradiol, østron og østronsulfat med op mod 95%, hvilket er under de nuværende målemetoders detektionsgrænse [8, 9].

Anvendelse af lokalt applicerede østrogenpræparater til kvinder, der tidligere har haft brystkræft, er kontraindiceret i henhold til markedsføringstilladelsen pga. manglende viden om en eventuel forøget recidivrisiko [10, 11]. Svarende hertil er man gene-

relt tilbageholdende med at anvende lokal østrogenbehandling i denne patientgruppe.

Lokalbehandling med østrogen resulterer til en vis grad i systemisk optag af østrogen fra vaginalslimhinden, om end dette optag er ret begrænset [9]. Mængden af systemisk absorption fra lokalt applicerede formuleringer er derfor afgørende for, om disse kan anvendes [2].

BAGGRUND

Der findes kun ganske få primært observationelle data, der omhandler vaginal østrogenbehandling af kvinder, der har haft hormonfølsom brystkræft (Tabel 2).

Tamoxifen

Som bifund i et større prospektivt studie observerede man ingen tilfælde af tumorrecidiv blandt seks kvinder, der var blevet behandlet med vaginal østrogencreme [12]. Der blev ikke skelnet mellem østrogenreceptor-positive og -negative cancere, og det var ikke angivet, hvorvidt nogle af kvinderne var i antiøstrogenbehandling.

I et journalbaseret retrospektivt studie med 174 kvinder, der tidligere var blevet behandlet for brystkræft, fandt man ikke, at risikoen for recidiv af brystkræft var øget ved brug af østrogenbehandling, hverken hos patienter der var i lokal eller systemisk behandling [13]. 43% af kvinderne (n = 75) i studiet fik udelukkende vaginal østrogen. De var forskellige med hensyn til østrogenreceptorstatus, og henholdsvis 13% og 24% af kvinderne i østrogen- og kontrolgruppen var i tamoxifenbehandling.

En kohorteundersøgelse fra 2003 med 1.472 kvinder, der var diagnosticeret med brystkræft, om-



TABEL 2

Studier, som omhandler vaginal østrogenbehandling af kvinder, der har haft hormonfølsom brystkræft.

Reference	Antal patienter	Studiedesign	Antiøstrogenbehandling	Resultater
Vassilopoulou-Sellin et al, 1997 [12]	6	Ukontrolleret, ikke-randomiseret prospektivt studie	Ikke oplyst	Ingen tilfælde af tumorrecidiv efter behandling med vaginal østrogen i minimum 2 år
O'Meara et al, 2001 [13]	75	Journal- og receptdatabase-baseret retrospektivt studie	Henholdsvis 13% og 24% af kvinderne var i tamoxifenbehandling i østrogen- og kontrolgruppen. Ingen var i behandling med aromatasehæmmere	Ingen øget risiko for recidiv ved brug af vaginal østrogen
Dew et al, 2003 [14]	69	Retrospektivt kohortestudie	48% fik tamoxifen, ingen fik aromatasehæmmere	Ingen øget risiko for recidiv ved brug af vaginal østrogen
Kendall et al, 2006 [15]	7	Ukontrolleret interventionsstudie	Alle var i behandling med aromatasehæmmere	En signifikant stigning i plasmaøstrogenniveauet under samtidig behandling med aromatasehæmmere og vaginal østrogen

fattede 69 kvinder, der var i behandling med vaginal østrogen, hvoraf næsten halvdelen også var i tamoxifenbehandling. I gruppen var der 36% østrogenreceptor-positive cancere. Der fandtes ingen øget risiko for recidiv ved brug af vaginal østrogen, men antallet af deltagere i studiet var for begrænset til en entydig konklusion [14].

Aromatasehæmmere

I et ukontrolleret interventionsstudie undersøgte man syv postmenopausale kvinder, der var i behandling med vaginal østrogen samtidig med, at de fik aromatasehæmmerbehandling for brystkræft. Under behandlingen fandt man en signifikant stigning i plasmaøstrogenniveauet, som man vurderede kunne modvirke den antiøstrogene effekt. Man konkluderede, at behandling med vaginal østrogen derfor bør være kontraindiceret under behandlingen med aromatasehæmmere [15].

DISKUSSION

Der findes kun ganske få data, med hvilke man kan belyse effekten af vaginal østrogenbehandling på risikoen for recidiv af hormonfølsom brystcancer.

Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group har påvist, at der er en sammenhæng mellem høje niveauer af endogent østrogen og øget risiko for brystkræft. Derimod har det ikke været muligt at fastsætte en nedre grænse for østrogenniveauer, der kan associeres med en øget risiko for brystkræft [2, 16]. Dette skyldes blandt andet, at de målemetoder, man anvender for nuværende, ikke er følsomme nok til at detektere så lave østrogenniveauer [2].

Det er uafklaret, hvorvidt man kan behandle de lokale menopausale symptomer i form af vaginal atrofi med lavere doser af vaginal østrogen, end man traditionelt har anvendt, for derved at undgå systemisk absorption af østrogen [17]. Den anbefalede dosis af estradiol i Danmark er aktuelt (2010) 25 mikrogram dagligt i den første uge af behandlingen



Eksempler på anti-østrogene lægemidler og et vaginalt østrogenpræparat.



FAKTABOKS

Brystkræft er den kræftform, der rammer flest kvinder i Danmark.

75% af tilfældene er østrogenreceptorpositive.

Forbedret overlevelse og antiøstrogene lægemidler giver et øget behov for behandling af menopausale symptomer hos kvinder, der har gennemgået radikal brystkræftbehandling.

Systemisk østrogenbehandling er kontraindiceret til kvinder, der tidligere har haft brystkræft.

Østrogenpræparater til lokal vaginal anvendelse resulterer i ringe systemisk optag.

De nedre grænser for, hvilke serumøstrogenniveauer der medfører øget risiko for brystkræft, kendes ikke.

Vaginal østrogenbehandling kan formentlig anvendes til kvinder, der er i tamoxifenbehandling, men sådan behandling er kontraindiceret til kvinder, der er i behandling med aromatasehæmmere.

efterfulgt af 25 mikrogram to gange om ugen. Lavere doser kan muligvis med fordel anvendes til denne patientgruppe, idet der rapporteres om effekt af lokal estradiol på vaginal atrofi ved doser ned til 5-10 mikrogram dagligt. Den laveste observerede effektive dosis varierer en anelse for de forskellige østrogenpræparater [17].

Anvendelse af vaginale østrogenpræparater til kvinder, der tidligere har haft hormonfølsom brystkræft, er principielt kontraindiceret. Den sparsomme litteratur tyder på, at vaginal østrogenbehandling formentlig kan anvendes med relativt lav risiko hos kvinder, der er i tamoxifenbehandling. Modsat bør man være yderst tilbageholdende hos kvinder, der er i behandling med aromatasehæmmere. Dette er i overensstemmelse med tamoxifens og aromatasehæmmernes farmakologiske virkningsmekanismer, som henholdsvis østrogenreceptor-blokkere og suppressor af endogen østrogensyntese. Hos kvinder med uudholdelige vaginale symptomer må fordelene ved lokalbehandling med vaginal østrogen holdes op mod den mulige risiko, hvis alternativet til lokalbehandling er, at kvinden afbryder den antiøstrogene behandling.

Der er brug for udvikling af målemetoder til bestemmelse af helt lave serumøstrogenniveauer til supplerende undersøgelser af den systemiske østrogenoptagelse af vaginalt administreret østrogen, for at der kan fastsættes en nedre grænse for østrogenniveauer, der er forbundet med øget risiko for recidiv af brystkræft.

KONKLUSION

Vaginal østrogenbehandling kan anvendes med en relativt lav risiko hos kvinder, der er i tamoxifenbe-

handling. Derfor kan behandlingen overvejes til de kvinder, hos hvem ikkefarmakologisk behandling har vist sig at være utilstrækkelig, og som selvstændigt kan forholde sig til den potentielle risiko. Modsat anbefales det at være yderst tilbageholdende med østrogenbehandling til kvinder, der er i behandling med aromatasehæmmere.

KORRESPONDANCE: Ann Mosegaard Bak, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, 8000 Aarhus C. E-mail: ann.m.bak@gmail.com

ANTAGET: 20. maj 2010

FØRST PÅ NETTET: 13. september 2010

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Kræftens bekæmpelse: <http://www.cancer.dk/Alt+om+kraeft/kraeftsygdomme/brystkraeft/statistik+brystkraeft/brystkraeft+i+tal.htm> (4. januar 2010).
2. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W et al. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 2008;13:222-31.
3. Hickey M, Saunders C, Partridge A et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1669-80.
4. Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of post-menopausal vaginal atrophy: an up-to date overview. *Climacteric* 2009;12:91-105.
5. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
6. Antiøstrogener. <http://www.medicin.dk> (5. oktober 2009).
7. Tamoxifen. <http://www.produktresume.dk> (8. oktober 2009).
8. Femar. <http://www.produktresume.dk> (8. oktober 2009).
9. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2002;99:556-62.
10. Vagifem. <http://www.produktresume.dk> (4. januar 2010).
11. Ovestin. <http://www.produktresume.dk> (8. oktober 2009).
12. Vassilopoulou-Sellin R, Theriault R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy in Women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Gynecol Oncol* 1997;65:89-93.
13. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754-62.
14. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45-52.
15. Kendall A, Dowsett M, Folkard E et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-7.
16. Key T, Appleby P, Barnes I et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Analysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
17. Ponzoni R, Biglia N, Jacomuzzi ME et al. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 2005;41:2673-81.

Behandlingsresistent depression kan behandles

Maj Vinberg, Mette Frandsen Levinsen & Lars Vedel Kessing

Globalt vurderer WHO, at depression er den fjerdemest alvorlige sygdom målt i tabte sygdomsjusterede leveår. Følgerne er alvorlige, idet depression forringer evnen til at fungere i hverdagen og påvirker livskvaliteten for såvel patienten som for dennes familie [1]. Patienterne har øget mortalitet både som følge af somatisk komorbiditet og øget risiko for selvmord [2].

De farmakologiske muligheder for at behandle depression har udviklet sig gennem de seneste årtier med introduktion af de selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) i 1980'erne samt efterfølgende serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI), og der kommer stadig nye præparater på markedet. På trods af flere farmakologiske behandlingsmuligheder opnår en del af patienterne fortsat ikke fuld remission (patienterne frembyder få depressive symptomer svarende til < 8 point på Hamiltons depressionsskala, 17 items) [3]. I studier udviser 30-40% af patienter med depression ikke respons (se definition i næste afsnit) efter den første antidepressive behandling, og 60-70% vil ikke opnå fuld remission [4]. Resultaterne fra flere studier

har vist, at ca. 20% af patienterne stadig er syge efter to år [5].

DEFINITION AF BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESSION

Begrebet behandlingsresistent depression (BRD) blev introduceret i 1974 [6]. BRD refererer til manglende respons trods relevant antidepressiv behandling af patienter med unipolar depressiv lidelse. Respons defineres som mindst 50% eller større nedgang i depressionsscore ved anvendelse af en standard-ratingskala som Hamiltons depressionsskala [7]. BRD kan inddeles i svær (< 25% symptomreduktion i forhold til *baseline*), partiel (> 25% men < 49% symptomreduktion i forhold til *baseline*) og respons uden fuldstændig bedring (> 50% symptomreduktion i forhold til *baseline*) [8]. Som det fremgår, er der væsentlig forskel på respons og remission. Således defineres en depressiv tilstand i den nyere litteratur som behandlingsresistent, når patienten ikke har opnået remission efter at have forsøgt mindst to forløb med antidepressiv medicin fra forskellige farmakologiske klasser, og behandlingen har været adækvat med hensyn til dosis, varighed og kompliance

STATUSARTIKEL

Kompetencecenter for Affektive Lidelser og Affektiv Forskningsenhed, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet