



Mastalgi

Forfattere

Elisabeth Carlsen, Hanne Galatius, Charlotte Lanng, Suzan Lenz Og Ewald Wolny

Korrespondance

Suzan Lenz

suzanlenz@dadlnet.dk

Status

Første udkast:	Juli 2004
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	September 2004
Korrigeret udkast:	Maj 2005
Endelig guideline:	
Guidelines skal revideres senest:	

Indholdsfortegnelse

Indledning	Side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	Side 2
Litteratursøgningsmetode	Side 2
Essentielle fedtsyrer	Side 4
Prolaktinsænkende farmaka	Side 5
Anden hormonbehandling	Side 6
Smertestillende behandling	Side 7
Referencer	Side 8
Appendiks	Side 10

Indledning

Baggrund

Forekomsten af moderat til svær mastalgi er estimeret til 22% (Ader et al.2001) og forekomst af cyklisk, svær mastalgi er estimeret til 11% (Ader & browne 1997). En del kvinder er hæmmet i daglige aktiviteter af deres mastalgi. Der er en vis korrelation til stress, cigaretter og kaffe. Mastalgi kan korreleres til ductektasi (Peters et al.2003). Mastalgi er måske ikke forbundet med øget malignitetsrisiko, men ved nytilkomne tilfælde skal cancer udelukkes. Kvinder med mastalgi får oftere mammografi and andre kvinder(Ader et al.2001,). Khan & Apkarian 2003 fandt nedsat malignitetsrisiko, når henvisningsdiagnosen var mastalgi (5463 kvinder). 1532 havde mastalgi som væsentligste henvendelsesårsag og 861 ud af alle 5463 fik diagnosticeret bryst cancer (Evidens III). Plu-Bureau et al.(1992) har sammenlignet 210 præmenopausale kvinder med brystkræft med 210 matchede kontroller og fundet øget prævalens af mastalgi (Evidens III). Mastalgi skyldes sandsynligvis overfølsomhed for prolaktin (Nazli et al.1989; Wuttke et al.1997; Kilicdag et al.2003) eller mangel på visse essentielle fedtsyrer, som er involveret i prostaglandinsynteser (Strid et al 1998).

Definitioner

Mastalgi er smerter i mammae. Optræder i cyklisk form med forværring op til menstruationen og i en ikke cyklisk form. Differential diagnose er muskelsmerter i thorax. Ved nytilkomne smerter skal cancer udelukkes.

Afgrænsning af emnet

Emnet omhandler forsøg på forklaring af sygdomsbilledet samt mulige behandlinger.Mastalgi indgår i det præmenstruelle syndrom (PMS) og har måske ætologi delvist tilfælles, men denne guideline omhandler ikke behandling af PMS.

Resumé af kliniske rekommandationer

- | | |
|---|----------|
| 1. Det er usikkert, om mastalgi er forbundet med øget malignitets risiko, men cancer skal udelukkes. Ofte vil patienten være beroliget med normal undersøgelse og frafalde behandling | D |
| 2. Agnus Castus ekstrakt 30 dråber 2 gange daglig kan anbefales | A |
| 3. Evening Primrose Oil (Kæmpenatlysolie) 6 x 500 mg = 3 g daglig kan anbefales | B |
| 4. Bromocriptin 2,5 – 5 mg daglig kan være et sekundært valg. Doseres efter bivirkninger | A |
| 5. NSAID creme lokalt 3 gange daglig | A |
| 6. Dostinex 0,25 mg 2 gange ugentligt | D |

Litteratursøgningsmetode

Der er søgt i Medline, Cochrane fra 1980 og ind i 2004. Der er søgt under breast, mamma, pain, mastalgia, treatment. Randomiserede, prospektive studier er selekterede. Referencemængder er begrænset, når disse kriterier lægges til grund. Der fremkommer referencer med god evidens

Essentielle fedtsyrer

Problemstilling

Gately et al.1992 har undersøgt Evening primrose oil (kæmpenatlysolie)(linolsyre + gamma-linolsyre). De fandt lige god effekt af Evening primrose oil og Bromocriptin (55 og 50%), men langt færre bivirkninger: henholdsvis 4% og 35%. 241 patienter blev behandlet med Evening primrose oil 6 x 500 mg daglig. Der fandtes først fuld effekt efter 4 måneder. Bivirkningerne ved præparaterne var uafhængige af om det var cyklisk eller non-cyklisk mastalgi, som blev behandlet. Bromocriptin blev givet i dosis på 5 mg daglig. (Evidens IIb)

Blommers et al.2002 har undersøgt effekten af Evening primrose Oil og fiske olier i en randomiseret, dobbeltblind, kontrolleret undersøgelse og fundet at olierne ikke har effekt på mastalgi udover placeboeffekten. Der indgik 120 patienter med 30 i hver gruppe. (Evidens Ib)

Der foreligger kontrollerede studier om isoflavin og om soya protein. Men begge studier er små med 18 og 20 patienter, respektivt. Disse stoffer kan eventuelt rubriceres som phytoøstrogener

Resumé af evidens

1. Tilskud af Evening Primrose synes at have effekt på mastalgi.

I I I

2. Halvdelen af patienterne vil opleve effekt af behandlingen og bivirkningerne er minimale

I b

Kliniske rekommandationer

1. Evening Primrose Oil (Kæmpenatlysolie) 6 x 500 mg = 3 g daglig. Effekt kan først forventes efter op til 4 måneder

B

Prolaktinsænkende farmaka

Problemstilling

Gately et al. 1992 har undersøgt virkningen af Bromocriptin overfor Evening primrose oil (kæmpenatlys olie) (linolsyre + gamma-linolsyre). De fandt lige god effekt af Evening primrose oil og Bromocriptin (55 og 50%), men langt flere bivirkninger ved Bromocriptine: 35% overfor 4%. Bivirkningerne ved præparaterne var uafhængige af om det var cyklisk eller non-cyklisk mastalgi, som blev behandlet. Bromocriptin blev givet i dosis på 5 mg daglig. (Evidens IIb)

Nazli et al. 1989 undersøgte 50 patienter i et randomiseret, dobbelt-blindet, kontrolleret studie for effekten af bromocriptin 5 mg daglig og fandt god effekt, men 39% havde bivirkninger sammenholdt med 9% ved placebo. De undersøgte også s-prolaktin og fandt at bromocriptin sænkede niveauet. (Evidens Ib).

Bivirkninger, der hyppigst rapporteres ved Bromocriptin, er kvalme, opkastning og hypotension.

Dostinex (cabergolin) til mastalgi findes ikke i publicerede studier; det ville være logisk ud fra ovenstående, at det ville have effekt og med minimale bivirkninger for doser, som vides at sænke s-prolaktin, fx 0,25 mg en gang ugentligt. Der er et poster abstrakt fra 1998 (Gioffré et al.), hvor 50 patienter med moderat til svær mastalgi er randomiseret til Danazol 200 mg daglig eller til cabergolin 0,25 mg 2 gange ugentligt. Der fandtes størst effekt efter 4 måneder på cabergolin. Ingen patienter ophørte på grund af bivirkninger. (Evidens III).

Halaska et al. 1999 og Ingram et al. 2002 har undersøgt virkningen af agnus castus ekstrakt i randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbeltblindede studier og fundet signifikant større smertereduktion ved agnus castor ekstrakt overfor placebo. (Evidens Ib). Wuttke et al. 1997 har også udført et randomiseret, prospektivt, dobbeltblindt studie og fundet effekt af Agnus castus; de fandt yderligere, at der var reduktion af s-prolaktin under aktiv behandling. (Evidens Ib). Progesteron, FSH og LH var uændrede. Der indgik 104 patienter.

Kilicdag et al. (2004) har undersøgt effekten af bromocriptin 2,5 mg daglig og agnus castus ekstrakt 40 mg daglig på 40 kvinder med cyklisk mastalgi samt 40 kvinder med let hyperprolaktinæmi. I begge grupper faldt s-prolaktin til mindre end det halve og i begge grupper faldt smerte score signifikant (Evidens 1b). Der var ingen forskel på effekten i de 2 grupper (Evidens 1b). Der var forskel i bivirkningerne, idet 12,5% af bromocriptin patienterne fik kvalme og opkastning, mens der ikke var bivirkninger hos agnus castus patienterne (Evidens 1b).

Resumé af evidens

- | | |
|---|------------|
| 1. Prolaktinsænkende behandling har effekt hos ca. 50% uanset at s-prolaktin ikke er unormalt forhøjet. | I b |
| 2. Bivirkningerne ved prolaktinsænkende behandling er afhængig af de enkelte præparater | I b |
| 3. Agnus Castus Oil bør være første valg på grund af de minimale bivirkninger | I b |
| 4. Dostinex en gang ugentligt ville være et logisk valg, men er ikke tilstrækkeligt undersøgt | I V |
| 5. Bromocriptin 2,5-5 mg daglig virker men med en del bivirkninger | I b |

Kliniske rekommandationer

1. Agnus Castus Oil 30 dråber 2 gange daglig anbefales som første valg **A**
2. Dostinex 0,25 mg 2 gange ugentligt afventer kontrollerede studier **D**
3. Bromocriptin 2,5 – 5 mg daglig under hensyntagen til bivirkningerne **A**

Anden hormonbehandling

Problemstilling

Grio et al. 1998 har undersøgt 88 patienter med svær mastalgi og randomiseret dem til Tamoxifen 10 mg daglig fra dag 5-24 og til placebo. 90% i behandlingsgruppen rapporterede ophør af mastalgi mod 86% i placebogruppen, som rapporterede forbigående lettelse af symptomerne. (Evidens 1b).

Kontostolis et al 1997 har undersøgt effekten af Tamoxifen og fundet betydelig større smertelindring overfor placebo i et kontrolleret, randomiseret studie af 93 kvinder med svær, cyklisk mastalgi (Evidens Ib).

Kontostelis et al. havde Danazol i 3. arm af studiet (100 mg daglig) og fandt smertelindring hos 65% overfor 72% ved Tamoxifen og 38% ved placebo (Evidens Ib).

Danazol er også undersøgt af O'Brian & Abukhalil 1999 i et randomiseret, kontrolleret studie. De fandt effekt af Danazol 200 mg daglig i lutealfasen. De fandt ikke flere bivirkninger end ved placebo. (Evidens Ib)

Gately et al. 1992 har fundet at Danazol givet kontinuerligt havde udtalte bivirkninger, som fik halvdelen til at stoppe med Danazol. (Evidens IIb).

Gestrinone er undersøgt i flere kontrollerede, randomiserede, dobbeltblinde undersøgelser og har vist at have effekt, men præparatet findes ikke på det danske marked. Stoffet har antiøstrogene, -androgene og antigestagene virkninger.

Bivirkninger, som hyppigt rapporteres ved Tamoxifen, er hedestigninger. Dertil kommer risikoen for endometrie cancer (Varras et al. 2003; Bergman et al. 2000; Cuzick et al 2003). (Evidens Ia).

Bivirkninger, som hyppigst rapporteres ved Danazol, er vægtstigning, menstruationsforstyrrelser, hovedpine, acne, hedestigninger og stemmeændring.

Resumé af evidens

- | | |
|---|------------|
| 1. Både Tamoxifen og Danazol har effekt på mastalgi men med en del bivirkninger | I b |
| 2. Tamoxifen medfører risiko for endometrie cancer | I a |

Kliniske rekommandationer

- | | |
|---|----------|
| 1. Tamoxifen 10 mg daglig dag 5-24 i cyklus har effekt, men anbefales ikke på grund af bivirkninger og risici | A |
| 2. Danazol er udgået | A |

Smertestillende behandling

Problemstilling

Colak et al.2003 har behandlet 108 patienter med mastalgi i et prospektivt, randomiseret, kontrolleret studie med local NSAID i 3 måneder og fundet effekt på både cyklisk og non-cyklisk mastalgi. (Evidens Ib).

Resumé af evidens

1. Local NSAID creme kan være en behandlingsmulighed.

I b

Kliniske rekommandationer

1. NSAID creme lokalt 3 gange daglig

A

Referencer

Ader DN & Browne MW:

Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample.
Am J Obstet Gynecol 177(1997)1

Ader DN, South-Paul J, Adera T & Deuster PA:

Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioral factors.
J Psychosom Obstet Gynaecol 22(2001)71-6

Blommers J, de Lange-de Klerk ES, Kuik DJ, Bezemer PD & meijer S:

Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial.
Am J Obstet Gynecol 187(2002)1389-94.

Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J & van Leeuwen FE:

Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following Tamoxifen.
Lancet 356(2000)881-7.

Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z & Aydin S:

Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment.
J Am Coll Surg 196(2003)525-30.

Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P:

Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials.
Lancet 361(2003)296-300.

Gately CA, Miers M, Mansel RE & Hughes LE:

Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff mastalgia clinic.
J Royal Soc Med 85(1992)12-15.

Gioffré W, Ditto A, Tripodi A & Ciatto S:

Danazol versus cabergolina for the treatment of cyclic mastalgia.
Poster 1st European Breast Cancer Conference, Florence, Italy. Eur J Cancer 34(suppl 5) (1998)126.

Grio R, Cellura A, Geranio R, Porpiglia M & Piacentino R:

Clinical efficacy of Tamoxifen in the treatment of premenstrual mastodynia.
Minerva Ginecologica 50(1998)101-3.

Halaska M, Beles P, Gorkow C & Sieder C:

Treatment of cyclic mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study.
Breast 8(1999)175-81.

Khan & Apkarian:

Mastalgia and breast cancer: a protective association?
Cancer Detect Prev 26(2002)192-6.

Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K & Kuscu E:

Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia.
Int J Gynecol Obstet 85(2004)292-3.

Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I & Lolis D:

Comparison of Tamoxifen with danazol for treatment of cyclic mastalgia.
Gynecological Endocrinology 11(1997)393-7.

Nazli K, Syed S, Mahmood MR og Ansari F:
Controlled trial of the prolactin inhibitor Parlodel in the treatment of severe cyclic mastalgia.
Br J Clin Practice 43(1989)322-7.

O'Brian PM & Abukhalil IE:
Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual
mastalgia using phase-only Danazol.
Am J Obstet Gynecol 180(1999)18-23.

Peters F, Diemer P, Mecks O & Behnken LI:
Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation.
Obstet Gynecol 102(2003)54-60.

Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B & Mauvais-Jarvis P:
Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study
among French women.
Br J Cancer 65(1992)945-9.

Strid J, Jepson R, Moore V, Kleijnen J & Iasco SM:
Evening primrose oil or other essential fatty acids for the treatment of pre-menstrual
syndrome (PMS)
Cochrane review, ikke færdigt, forventet 2004.

Varras M, Polyzos D & Akrivis CH:
Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature.
Eur J Gynaecol Oncol 24(2003)258-68.

Wuttke W, Splitt G, Gorkow C & Sieder C:
Treatment of cyclic mastalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blinded
study: Objective.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 10(1997)569-74.

Appendiks

Information til patienter om smerter i brysterne.

Mange kvinder har ondt i brysterne op til menstruation og det er normalt. Får du smerter, som er anderledes end tidligere, skal du gå til din læge og blive undersøgt. Smerter i brysterne skyldes sandsynligvis øget følsomhed for mælkehormonet. Det gælder også selvom mælkehormonet ikke er forhøjet. Du kan lindre smerterne med tilskud af Agnus Castus Ekstrakt; tag 30 dråber 2 gange dagligt. Der vil være smertelindring hos mindst halvdelen af de kvinder, som tager ekstrakten. Evening Primrose Oil også kaldet kæmpenatlysolie fås i kapsler af 500 mg. Kontrollerede studier har vist, at 6 kapsler daglig vil have virkning hos halvdelen af de kvinder, som tager dem for smerter i brysterne. Ellers kan din læge hjælpe dig med medicin, som sænker mælkehormonet eller med hormon, som ændrer din cyklus.