

Minskar venlafaxin värmevallningar hos patienter som behandlas för bröstcancer?



Författare: Olle Mellbourn
ST-läkare Onkologi
Kirurgkliniken, NU-sjukvården
Rapport 2024:13

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2024:13

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/283046>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodan

Handledare:

Ninni Sernert, professor
FoU-enheten NU-sjukvården

Ioannis Karikis, med.dr
FoU-enheten NU-sjukvården

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka effekten av det antidepressiva läkemedlet venlafaxin på värmevallningar hos patienter som behandlas för bröstcancer. En vanlig behandling vid bröstcancer är antihormonell behandling där värmevallningar är en vanlig biverkan. Även ett inducerat eller en naturlig menopaus kan ge värmevallningar. Hormonersättningsterapi är den vanligaste behandlingen av värmevallningar i samband med menopaus. Denna behandling anses som olämplig hos bröstcancerpatienter då det kan öka risken för bröstcancerrecidiv. Antidepressiva läkemedel har prövats som en icke hormonell behandling. I den här litteraturstudien har nio studier som studerat venlafaxins effekt på värmevallningar hos bröstcancerpatienter identifierats genom sökning i PubMed. Resultatet visar att venlafaxin i låga doser kan minska frekvens och svårighetsgrad av värmevallningar. Litteraturstudien har inte genomförts systematiskt och resultatet ska tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En icke-systematisk litteraturstudie med syfte att undersöka om det antidepressiva läkemedlet venlafaxin kan minska värmevallningar hos patienter som behandlas för bröstcancer. Nio studier har granskats. Resultatet visar att venlafaxin kan minska frekvens och lindra svårighetsgraden av värmevallningar.

Nyckelord

Bröstcancer. Venlafaxin. Värmevallningar.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser	8

Introduktion

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige och under år 2021 diagnosticerades 8700 personer med sjukdomen. Sedan 1975 har incidensen ökat med omkring 50%, men har de senaste åren börjat att plana ut. Överlevnaden har samtidigt förbättrats och den relativa femårsöverlevnaden i Sverige var 2020 93% [1]. Antalet personer som får behandling eller har fått behandling för bröstcancer ökar således. Svåra och frekventa värmevallningar är ett mycket vanligt symptom hos kvinnor behandlade för bröstcancer [2]. Värmevallningar definieras som en intensiv känsla av värme förknippat med svettningar och flush som drabbar ansikte och bröstkorg [3].

För att mäta värmevallningar används i studier olika metoder. Dels kan antalet värmevallningar per dygn mätas som en frekvens. Olika värmevallningar kan variera i svårighetsgrad. Detta kan skattas med hjälp av "Hot flash score" (HFS). HFS räknades ut genom att varje värmevallning graderas i svårighetsgrad 1-4 och sedan multipliceras med antal av den svårigheten den dagen. Summan för varje svårighetsgrad adderas sedan och man får en daglig HFS. HFS kan också uttryckas som ett veckomedel [4]. Värmevallningar kan också objektivt mätas med hjälp av en validerad metod där hudkonduktans mäts med en monitor över bröstbenet [5].

Orsaken till värmevallningar hos patienter med bröstcancer kan vara flera. Cytostatika som många bröstcancerpatienter får kan orsaka ett inducerat menopaus [6]. Många kvinnor erhåller även endokrin terapi såsom tamoxifen och aromatashämmare som minskar östrogennivåerna med värmevallningar som en vanlig biverkan [7]. I en studie från 2006 rapporterade 63% av kvinnor med en historia av bröstcancer medelsvåra till svåra symptom på värmevallningar [8].

Hormonersättningsterapi (HRT) är förstahandsbehandling för värmevallningar i samband med menopaus [9]. HRT betraktas som kontraindicerat hos bröstcanceröverlevare efter att en svensk randomiserad kontrollstudie fick avbrytas efter att man såg ökad frekvens av bröstcancerrecidiv i den grupp av bröstcanceröverlevare som erhöll HRT [10]. Som icke hormonell behandling av värmevallningar är den selektiva serotonin återupptags hämmaren (SSRI) paroxetin godkänd i USA [11]. Dock inhiberar paroxetin enzymet CYP2D6 i levern, vilket minskar koncentrationen av tamoxifen [12]. Detta begränsar användningen av paroxetin hos patienter med bröstcancer. Även flera andra preparat såsom gabapentin, citalopram och klonidin används som icke hormonell behandling av värmevallningar [13].

Venlafaxin är en selektiv noradrenalin och serotonin återupptagshämmare (SNRI) godkänd för bland annat behandling av depression och

ångesttillstånd. Effekten av venlafaxin på metabolismen av tamoxifen är liten eller obefintlig [14]. Det svenska nationella vårdprogrammet för bröstcancer nämner att venlafaxin kan prövas vid behandling av värmevallningar hos patienter med bröstcancer [15]. Effektens storlek och det vetenskapliga stödet för rekommendationen nämns inte i vårdprogrammet.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om det finns evidens för att venlafaxin har effekt på värmevallningar hos patienter som antingen behandlas eller har genomgått behandling för bröstcancer.

Metod

Den 1 februari 2024 gjordes en sökning i PubMed med hjälp av MESH-termer "Venlafaxine Hydrochloride"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Hot Flashes"[Mesh]. Resultatet filtrerades på "kliniska studier" och på "randomiserade kliniska studier". Detta genererade tio studier. Av dessa tio studier exkluderades en studie då den studerade venlafaxin i kombination med zolpidem. Kvar blev då nio kliniska studier som inkluderades i litteraturöversikten.

Resultat

En amerikansk studie från 2000 av Loprinzi et al undersökte effekten av venlafaxin på värmevallningar hos kvinnor med en historia av bröstcancer eller en ovilja att använda östrogen på grund av oro för att utveckla bröstcancer [16]. Man inkluderade 229 patienter varav 159 patienter kunde vara med i slutanalysen. Studien var en dubbelblindad randomiserad kontrollstudie med fyra armar. De tre interventionsarmarna fick en dygnsdos av venlafaxin på 37.5 mg (n=49), 75 mg (n=43) respektive 150 mg (n=49). Samtliga grupper startade på 37.5 mg. I grupperna med högre dos ökades dosen var sjunde dag med 37.5 mg till dess att grupperna hade kommit upp i sina måldoser på 75 mg respektive 150 mg. Kontrollarmen var placebo (n=50). Behandlingstiden var 4 veckor. Primärt utfallsmått var minskade symtom på värmevallningar, vilket mättes i frekvens samt HFS.

Efter 4 veckor sågs en signifikant minskning av HFS i samtliga grupper som erhöll venlafaxin jämfört med de som erhöll placebo ($p < 0.0001$). I placeboarmen rapporterade 20% (95% CI 10-34) en reduktion i HFS på mer än 50%. I interventionsarmarna var motsvarande siffra 45% (95% CI 31-60) för 37.5 mg, 63% (95% CI 47-77) för 75 mg respektive 55% (95% CI 40-69) för 150 mg venlafaxin. Vid doseskalering från 37.5 mg till 75 mg

sågs en signifikant minskning av HFS ($p=0.01$) medan motsvarande effekt inte var statistiskt signifikant vid övergång från 75 till 150 mg ($p=0.075$).

En italiensk observationsstudie av Biglia et al från 2005 studerade effekten av venlafaxin på värmevallningar hos kvinnor tidigare opererade för bröstcancer ($n=40$) [17]. Interventionen var 37.5 mg venlafaxin dagligen. Primärt utfallsmått var reduktion i HFS och reduktion av frekvens av värmevallningar vid 4 respektive 8 veckor. Vid 4 veckor ($n=30$) var minskning av HFS 41.7% ($p<0.001$) och minskningen av frekvens av värmevallningar 39% ($p<0.001$) jämfört med baslinjen. Motsvarande vid 8 veckor ($n=27$) var 59.7% ($p<0.001$) respektive 53.3% ($p<0.001$).

I en artikel från 2007 redovisade Carpenter et al resultatet från två amerikanska studier som jämförde venlafaxin mot placebo [18]. Båda studierna var randomiserade dubbelblindade crossoverstudier. Studie ett var en lågdosstudie (LDS) där kvinnor tidigare behandlats för bröstcancer ($n=57$) randomiserades till antingen 6 veckor 37.5 mg venlafaxin eller placebo. Efter detta skedde en crossover där interventionsgruppen efter 2 veckors uppehåll övergick till 6 veckor placebo eller vice versa. Studie två hade samma design ($n=18$) men var en högdos studie (HDS) där interventionen var 75 mg venlafaxin. Primärt utfallsmått var minskning av frekvens av värmevallningar mätta med dagbok, elektronisk händelsemarkör och en objektiv mätning av hudkonduktans.

I LDS slutförde 45 kvinnor studien och analyserades. De objektivt monitorerade värmevallningarna minskade jämfört baslinjen med 22% per dag under interventionsveckorna medan man inte såg någon minskning under placeboveckorna ($p<0.001$). Frekvensen uppmätt i dagböcker minskade med 18% för placebo jämfört 42% för intervention ($p<0.001$). I HDS kunde 15 deltagare vara med i slutanalysen. Den objektiva minskningen av frekvens mätt med monitor var 14% medan den ökade med 13% under placeboveckorna ($p=0.013$). Den subjektiva minskningen i dagböckerna var 4% med placebo respektive 25% under interventionen ($p=0.001$).

I en tysk dubbelblindad studie av Loib et al från 2007 [19] randomiserades kvinnor behandlande för bröstcancer mellan 75 mg venlafaxin ($n=40$) och 0.075 mg klonidin ($n=40$). Primärt utfallsmått var minskad frekvens av värmevallningar och sekundärt utfallsmått minskad HFS. Mätmetod var dagbok. Ursprungsdesignen var crossover efter 4 veckor, men detta övergavs på grund av att bortfallet i studien vid denna tid var 26%. Efter 4 veckor hade gruppen som erhöll venlafaxin ($n=31$) en minskning av frekvensen av värmevallningar jämfört baslinjen på 57% (SE 7.4) jämfört 37% (SE 4.7) för klonidin ($n=33$) ($p=0.025$).

Buijs et al publicerade 2009 en nederländsk randomiserad dubbelblindad crossoverstudie [20] där effekten av venlafaxin jämfördes mot klonidin hos kvinnor som antingen tidigare behandlats för bröstcancer eller hade

en metastaserad bröstcancer (n=60). Armarna i studien erhöll 8 veckor 75 mg venlafaxin följt av 2 veckor uppehåll följt av 8 veckor 0.005 mg klonidin eller vice versa. Designen var primärt att utvärdera toxicitet, men som sekundärt utfallsmått mättes effekt i form av minskad HFS. Efter bortfall under studiens gång kunde 43 analyseras för venlafaxin och 47 för klonidin. Minskningen i HFS i median efter 8 veckor var 49 % för venlafaxin jämfört 55 % för klonidin. Det var ingen signifikant skillnad mellan preparaten ($p < 0.55$). Efter 8 veckor med venlafaxin rapporterade 50% en minskning av HFS på >50%, motsvarande för klonidin var 55%. Det läkemedel som erhölls först gav störst minskning av HFS, median 63% versus 28% ($p = 0.03$).

En amerikansk icke blindad randomiserad kontrollstudie från 2009 av Walker et al jämförde effekten av 12 veckors behandling med 75 mg venlafaxin (n=25) mot 12 veckors behandling med akupunktur (n=25) [21]. Tolererades inte 75 mg så tilläts 37.5 mg venlafaxin. Primärt utfallsmått var minskad frekvens av värmevallningar vid avslut samt vid uppföljning under en 12 månaders period efter avslut. Av de som erhöll venlafaxin slutförde 20 stycken och av de som erhöll akupunktur slutförde 24 patienter intervention vilket var de som analyserades. Vid avslut av intervention sågs en minskning av frekvens av värmevallningar på 50 % i medelvärde i båda grupperna ($p < 0.05$) utan någon skillnad i effekt mellan grupperna. Två veckor efter avslut av intervention ökade frekvensen av värmevallningar signifikant i venlafaxin gruppen medan de som fått akupunktur bibehöll effekten ($p < 0.05$). Enbart 7 stycken av de som fick venlafaxin och 14 stycken av de som fick akupunktur kunde följas upp till 12 månader. Frekvensen hade då ökat i båda grupperna men bortfallet var stort och statistiskt signifikant skillnad kunde inte visas. Dessa resultat redovisades inte heller i detalj.

En kanadensisk randomiserad icke-blindad crossoverstudie av Bordeleau et al från 2010 [22] jämförde 75 mg venlafaxin mot 900 mg gabapentin hos 66 kvinnor med tidigare bröstcancer. Preparaten doseskalades till måldos. Kvinnorna randomiserades till en första behandlingsperiod på fyra veckor med antingen venlafaxin eller gabapentin, följt av 2-4 veckors uppehåll följt av fyra veckor med det andra preparatet. Primärt utfallsmått var föredragen behandling, som sekundärt utfallsmått mättes effekt i form av minskat veckomedel av HFS. För effekt kunde resultatet för 58 kvinnor analyseras. Man såg då ingen signifikant skillnad mellan venlafaxin och gabapentin i reduktion av HFS (ratio 0.96 $p > 0.61$). Den genomsnittliga minskningen av HFS från baslinjen efter båda interventionerna var 66% ($p < 0.001$). För den subgrupp som slutförde båda interventionsveckorna (n=38) var det inte heller någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna (ratio 0.97 $p > 0.61$) och man såg här en minskning i HFS från baslinjen på 69% ($p < 0.001$).

En nederländsk randomiserad kontrollstudie från 2011 av Boekhout et al [23] jämförde effekten på värmevallningar mellan placebo, venlafaxin och klonidin hos kvinnor tidigare behandlade för bröstcancer. Primärt utfallsmått var minskad HFS. Behandlingstiden var 12 veckor. Studien inkluderade 102 kvinnor som randomiserades 2:2:1 till antingen 75 mg venlafaxin, 0.1 mg klonidin eller placebo. Efter bortfall kunde 80 st vara med i slutanalysen (n=35, n=28 respektive n=17). I armen som fick venlafaxin sågs en minskning av median daglig HFS efter 12 veckor från 13.3 (IQR 9-23) till 7.6 (IQR 4,0-11,4), men jämfört med placebo var denna minskning inte signifikant (p=0.07). Under interventionsvecka 1-4 respektive vecka 4-8 var skillnaden dock statistiskt signifikant (p=0.01 respektive p=0.04), därefter började median HFS i venlafaxingruppen att stiga. I placeboarmen sågs en minskning av HFS efter 12 veckor från baslinjen på 29% (p=0.001).

En iransk randomiserad kontrollstudie från 2023 av Taleghani et al [24] där 41 kvinnor som behandlats för bröstcancer och fortfarande medicinerade med tamoxifen randomiserades till en av tre grupper; placebo, 75 mg venlafaxin eller 20 mg citalopram. Interventionstiden var 4 veckor och uppföljningstiden 2 månader. Primärt utfallsmått var minskning av värmevallningar. Studien rapporterar total effektivitet på 14.3 % för placebo, 53.8% för venlafaxin respektive 64.3% för citalopram (p=0.02) vid interventionens slut. Ur artikeln framgår inte tydligt vilket mått som användes för att mäta effekt och inte heller värmevallningar vid baslinjen. Effekten vid 2 månader redovisas inte.

Diskussion

Studierna inkluderade i denna litteraturstudie visar genomgående att det finns evidens för att venlafaxin har en effekt på att minska frekvens av värmevallningar och symptom mätt i HFS hos kvinnor med bröstcancer. I storleksordning har minskningen av frekvens rapporterats till mellan 25-53 % och minskningen av HFS har rapporterats i storleksordning 42-60 % i de olika studierna [16-24]. Studiedesign och mätmetod skiljer sig mellan de ingående studierna och det är därför svårt att jämföra effektens storlek studierna sinsemellan.

Effekten av venlafaxin på värmevallningar demonstreras redan i den första artikeln av Loprinzi et al [16] som redovisade signifikant minskning av symptom jämfört med placebo. En styrka i denna studie är dess design som RCT där grupperna var jämförbara. Resultaten från Loprinzi et al ligger till grund för att resterande studier valt doser mellan 37.5 och 75 mg venlafaxin som intervention.

Den studerade behandlingstiden med venlafaxin skiljer sig i studierna mellan fyra till tolv veckor. Genomgående ses en ganska snabb effekt redan under första och andra veckan i minskning av värmevallningar. Hur

effekten av venlafaxin på värmevallningar står sig över tid är mer osäker. Biglia et al bekräftar resultaten från Loprinzi et al och konstaterar att resultaten håller sig under en längre period på 8 veckor [17]. Det är dock en observationsstudie utan kontrollgrupp och bortfallet under studietiden var stort, 38 %. I Boekhout et al som hade en längre interventionstid på 12 veckor sågs den största minskningen av HFS i venlafaxingruppen under de första fyra veckorna, sedan började HFS att stiga. Efter 12 veckor var dock HFS lägre än vid baseline [23]. I Walker et al sågs att värmevallningarna ökade efter att behandlingen med venlafaxin hade avslutats [21].

En genomgående svaghet i samtliga studier är att de statistiska analyserna inte är gjorda på intention to treat populationen (ITT). Detta ökar risken för bias och minskar tillförlitligheten av de presenterade resultaten från de randomiserade kontrollstudierna [25]. Hur mycket detta påverkar resultaten är svårt att säga. Bortfallet skiljer sig mellan studierna. Som exempel hade Loprinzi et al ett bortfall på 30 % [16] medan Loib et al hade ett bortfall 20 % [19]. Walker et al, som hade en lång uppföljningstid på upp till 12 månader hade i långtidsuppföljningen stora bortfall [21]. Orsak till bortfallen i studierna är dels biverkningar av studiepreparaten, dels otillräckligt ifyllda dagböcker eller att försökspersonerna dragit sig ut. Mätmetoden med självskattning i dagböcker som används i samtliga studier kan vara krävande för studiedeltagarna i form av insats av tid och att komma ihåg att fylla i, vilket kan tänkas ha ökat bortfallsfrekvensen.

Enbart en studie, Carpenter et al, använder sig av en objektiv metod att mäta värmevallningar [18]. Orsaken till detta kan tänkas vara metodens kostnad, obehag för patienten och att det krävs av teknisk kompetens för att hantera mätutrustningen. Det går att argumentera att en objektiv minskning av värmevallningarna inte är ett viktigt utfallsmått, då det i slutändan är patientens symptom och upplevelse av värmevallningarna som är det kliniskt relevanta i behandling av värmevallningar.

Carpenter et al, Bordeleau et al och Buijs et al är alla randomiserade crossoverstudier där försökspersonerna är sin egen kontrollgrupp [18, 20, 22]. En styrka med denna design är att man kan analysera effekten av interventionen på individnivå snarare än på gruppnivå. Det är också möjligt för studiedeltagarna att redovisa vilken intervention som de föredrar, vilket var det primära utfallsmåttet i Bordeleau et al [22]. En svaghet med metoden är att den intervention som gavs i den första perioden kan påverka resultatet i den nästkommande perioden hos den enskilda försökspersonen. Detta kallas för "carry over effect" [26]. Samtliga tre crossover studier i den här litteraturöversikten hanterar detta med ett uppehåll, "wash out", mellan interventionerna varierande mellan två och fyra veckor. Även om interventionspreparatet farmakokinetiskt eliminerats från kroppen, riskerar upplevelsen hos försökspersonen av den första interventionsperioden att påverka upplevelsen av den andra

perioden. När metoden är subjektiv skattning av symptom går det inte att utesluta att detta påverkar resultaten i dessa studier.

I de placebokontrollerade studierna framkommer en tydlig placeboeffekt på värmevallningar. I Loprinzi et al rapporterade 20 % av de som erhöll placebo en minskning av HFS på mer än 50% efter fyra veckor [16]. Placeborarmen i Boekhout et al hade en minskning av HFS efter 12 veckor på 29 % [23]. Detta belyser att andra aspekter påverkar upplevelsen av värmevallningar och att hela effekten av interventionerna i de olika studierna troligtvis inte helt kan tillskrivas den aktiva substansen. Allra mest påverkar detta Biglia et al som var en observationsstudie helt utan kontrollgrupp [17]. Den relativt stora placeboeffekten belyser behovet av placeboarm i studier på värmevallningar.

Resultaten från Taleghani et al [24] är svåra att dra några slutsatser ifrån då den brister i redovisningen av sina resultat. Det framgår inte tydligt ur studien vilket effektmåttet är och inte heller tydligt var mätpunkterna är för resultatet. En styrka i studien är dock att samtliga deltagare tog tamoxifen vilket likriktar grupperna. Studien är även gjord i Iran och därmed i en annan population än övriga studier. Hur kulturella, sociala och organisatoriska aspekter i denna kontext påverkar resultatet är intressant men ryms inte i denna litteraturstudie.

Framtiden för behandling av värmevallningar hos kvinnor med bröstcancer kan ligga i andra preparatgrupper. Fezolinetant, en neurokinin 3 (NK3) receptorantagonist som verkar centralt i hjärnans kroppstemperaturreglering, har nyligen godkänts för behandling av värmevallningar [27]. Godkännandet baseras på en placebokontrollerad RCT på postmenopausala kvinnor [28]. En studie som bekräftar resultaten hos bröstcancerpatienter och även jämförande studier mot venlafaxin hade varit av intresse.

Denna litteraturstudie är inte genomförd som en systematisk översikt och relevanta studier kan ha missats att inkluderas i litteraturöversikten. De ingående studierna har inte granskats på ett systematiskt sätt och bias kan därmed ha missats. Studien är inte gjord som en metaanalys och jämförelsen mellan studiernas resultat sinsemellan ska göras med försiktighet.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie visar att venlafaxin kan lindra symptom på måttliga till svåra värmevallningar hos kvinnor som behandlas eller har behandlats för bröstcancer. Som behandlande kliniker är det rimligt att kommunicera att behandlingen troligen inte eliminerar symptomen men kan lindra. Effekten av behandlingen får vägas mot biverkningar hos den enskilda patienten.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistik om bröstcancer [broschyr på internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2023. [citerad 14.3.2023]. Tillgänglig på: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2023-10-8807.pdf>.
2. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, Paterson I. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006 Feb;9(1):49-58.
3. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022 Apr;158:70-77.
4. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lvasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol*. 2001 Dec 1;19(23):4280-90.
5. Carpenter JS, Andrykowski MA, Freedman RR, Munn R. Feasibility and psychometrics of an ambulatory hot flash monitoring device. *Menopause*. 1999 Fall;6(3):209-15.
6. Oktem O, Oktay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer*. 2007 Nov 15;110(10):2222-9.
7. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4261-4271.
8. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, Paterson I. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006 Feb;9(1):49-58.
9. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794.
10. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):453-5.
11. Weber L, Thacker HL. Paroxetine: a first for selective serotonin reuptake inhibitors - a new use: approved for vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Womens Health (Lond)*. 2014 Mar;10(2):147-54.

12. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jan 5;97(1):30-9.
13. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA.* 2023 Feb 7;329(5):405-420.
14. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry.* 2009 Dec;70(12):1688-97.
15. Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram bröstcancer. Stockholm, Regionala cancercentrum i samverkan; 2024 [uppdaterad 2024-02-07; citerad 2024-03-14]. Hämtad från: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/nationellt-vardprogram-brostcancer.pdf>
16. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 Dec 16;356(9247):2059-63.
17. Biglia N, Torta R, Roagna R, Maggiorotto F, Cacciari F, Ponzone R, Kubatzki F, Sismondi P. Evaluation of low-dose venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in breast cancer survivors. *Maturitas.* 2005 Sep 16;52(1):78-85.
18. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist.* 2007 Jan;12(1):124-35.
19. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients--a double-blind, randomized study. *Ann Oncol.* 2007 Apr;18(4):689-93.
20. Buijs C, Mom CH, Willemse PH, Marike Boezen H, Maurer JM, Wymenga AN, et al. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Jun;115(3):573-80.
21. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, Pocock JR, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):634-40.
22. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 10;28(35):5147-52.
23. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3862-8.
24. Taleghani SY, Etesam F, Esfandbod M. Evaluation and Comparison of Citalopram and Venlafaxine for Management of Hot Flashes in Women with Breast Cancer. *Drug Res (Stuttg)*. 2023 Oct;73(8):465-472.
 25. McCoy CE. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med*. 2017 Oct;18(6):1075-1078
 26. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002 Feb;31(1):140-9.
 27. European Medicines Agency. Veoza [Internet]. Amsterdam. European Medicines Agency; 2023 [uppdaterad 2023-12-24, citerad 2024-03-28]. Hämtad från: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veoza>
 28. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1091-110



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal