

3 Yıllık Kullanımda Tibolon (Livial) ile Elde Edilen Klinik Tecrübeler

CLINICAL EXPERIENCE WITH TIBOLONE (LIVIAL) OVER 3 YEARS

Melike DOĞANAY*, Orhan S. AKSAKAL**,
Leyla MOLLAMAHMUTOĞLII***, Oya GÖKMEN****

17nı.Dı\Dr./L'kaı Talir Burak Kadın Hastanesi.

** 1)r..1)r./ekai Talir Burak Kadın Hastanesi. Başasısl..

*** 1)r..1)r./ek;u Talur Burak Kadın Hastanesi. Şef Mııav. •

**** 1)oe.1)r..1)r./ekai Talir Burak Kadın Hastanesi. Başhekim. ANKARA

Özet

intaç : Bir semdik sieroid alan uholonc'uu 3 yıllık kalkanın süresinde ve somunla van etkilerini ve posmenapozal hastaya katkılarını helinlemek.

Çalışmanın yapıldığı yer: Dr. Zekai Talir Burak Kınln Hastanesi Menopoz Bölüünü.

Materyal ve metini: Çalışına 1994-1997 yılları arasında çeşidi sehe/ilerle tihoh.ue kullanılması uygun kulunun yaş ortalamaları 55.S (dun 600 ı>osiııenopı>zal hasta üzerimle yapıldı, ilaç haşlanması planlanan hastaların rutin biyokimyasal tetkikleri ve eğer son 1 yıl içinde yapılmamışsa mauıogrufileri , transvıııal eudomelrial kalınlık ölçümleri yapıldı. Eğer kıdlaımışırsu dalın önceki tedavi sırasındaki yan etkiler ve şu andaki klimakterlk şikayetleri öğrenıldı. Tibolon dozu 2,5 mg/gııı ılı. Hastalar ilk olarak 6 hapa sonra uhlın sonra ise 6 ayda bir konimle çağrıldılar. Kontrollerde anaunez alınıp İrunsvugıınl cmhmıetruıl kalınlık ölçümleri ve meme muayeneleri vu/ııhlı .

Bulgular: Tedaviye devanı eden 459 hastada tibolon iyi talere edilmiş w klimakterlk semptomlar 3-5 hafta içinde düzelmişin: k'n önemli van eda kilo alımı ve kadınların 56sında ("ıd2.4Kı görülen ödem ve şişkinliğe eğilim olmuştur. I ujuııol kanama 57 kadımla ("7)12.4) görülmüş olup bunlardan 25 tanesindeki kanamanın daha önce aldıkları östrojcu tedavisine bağlı olduğuna karar verilmiştir. Yirmi/ort kadında kanama nedeni olarak inilip veya fibroiıl teshil edilmiş, kulun sekizimle ise herhangi bir neden hıtlumııamışlır. Meme semptomları sadece "4.7.52 oranında bildirilmiş ve benign meme hastalığı sebebiyle gönderilen 27 haslanı hiçbirimle memeyle ilgili bir rahatsızlık görülmemiştir. Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oram "ı> 3 'dürt' 14 hasla).

(.eliş Tarihi: 25.02. 190.S

Yazışma Adresi: Dr.Melike DOĞANAY
Uzayan Sok. No:5;2
06130 Avdmhkevler. ANKARA

Summary

Objective : The aim ofthe study was to assess side elh -els (hiring and after 3 years use of tiholone, a synthetic steroid.

Institution : Dr. Zekai Talir Burak Woman s Hospital

Material and method : The study was undertaken between years 1964 and 1997 among 61)0postmenopausal women who were found to be suitable for t'iboloiie use /or various reasons. Mean age was 55.,S years. All were analysed for routine biochemical parameters . All but ones who had mamuiogra/ty and endometrial thickness measurement during last one gear were both scut to mammogra/ty and /o transvıııal eudomelrial thickness measurement. The symptoms they were suffering and the side effects during the previous treatment regimen were both asked. Dose of tiholone was 2.5 mg/day . 'The first \isii was phnmeil after 6 weeks of treatment . Alter the first visit the patients were seen once 6 mouths . At each visit, symptoms and side effects were asked and both transvıııal endometrial thickness measurement and breast examination performed.

Findings: Tiholone was well tolerated by 459 women who adhered to die treatment and climacteric sviıı/Uouis were resolved in 3-5 weeks. The most evident side elicits observed were weight gain and oedema which were encountered in 56 women (1'2.3Ü percent). Vaginal bleeding was seen in 57 women (;2,4 percent; but in 25 ofthein the bleeding was decided to be due to the previous oestrogen treatment . In 24 women fııhroids or polyps were found us die cause at die bleeding,. In the remaining eight no organic cause ofthe bleeding could be found. Breast swın/>ptoms were reported only 7.52 percent and interestingly, in the 27 women who especııııııly referred to the tiholone treatment because ofbenign breast disease, no breast discomjorı observed. The rale of abandonment due to the side effects was only 3 perçem 114 women).

Conclusion: Decisions on menopausal therapy ore unforunıııely not always laken on sırlıeı/v scientific grounds. Women may Infect obtain much of their Information on the effects of menopausal thera/ıy from the medio and from discussion with their friends, rather than from

Sonuç: Menopozal tedavideki kararlar maalesef sadece bilimsel sarnıçlara ihiviuuonik verilmemektedir. Hastalar bit kanadaki bilgileri doktorlardan çok medyadan ve arkadaşlarından almaktadırlar. Hır haşka yanışda doklar ve baslı açısından en çok rahatsız eden semptomlardım kurtulmanın rcicüü sayılıp iskelet ve iirogenüial sistemin uzun vadeli kuruuuuasıuuu gözardı edilmesidir. Kanamasız hastalar için tibolon ile tedaviye uyum daha ivulir. Siklik estrojen ve progesteron tedavisinde olduğu gibi kanama olunca hastalar tedaviyi kolaylıkla reddedebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Klimakterik semptomlar.
Hstrojenle karşılaştırma. Tedaviye uyum

T Klin Jinekolo Obsl |W,X. S:: I 8-222

Oslojen tedavisinin, klimakterik semptomları düzeltmesi, menopoz sonrası kardiovaskiiler hastalıklara bağlı mortaliteyi azaltması ve iskelet bütünlüğünü sağlamasına dair kanıtlara rağmen, tedaviye uyum sınırlıdır ve bütüne bakıldığında zayıftır. Ostrojen tedavisini sonlandırma veya menopozal kadında tedaviye başlamamanın en sık iki nedeni kanser korkusu ve endometrial hiperplazi ve kanseri önlemek için verilen siklik progesteronla indiklenen vajinal kanamadır.

Zayıf östrojenik, androjenik ve progestojenik etkili bir sentetik steroid olan tibolone . menopozal semptomları düzeltmesi, iskelet bütünlüğünü sağlaması, endometrial hiperplaziyi indüklememesi gibi özellikleriyle tartışılmaya değer hır ilaçtır (1-7). Şimdi 600 postmenopozal kadında bu ilaçla ilgili klinik tecrübemizi gözden geçireceğiz.

Materyel ve Metod

Bu alışma, 1994 ve 1997 yılları arasında Dr.Zekai Tabir Burak Kadın Hastanesi Menopoz Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya 600 postmenopozal hasta dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşları 55.8±9.2, ortalama menopoz giriş yaşları 47.0M:4.9. ortalama menopoz süresi 10.448.1 yıl olarak saptandı. 16 hastaya daha önceden benign sebeplerle histerektomi yapılmıştı.

Çalışmamızda hastanın tedavideki karara katılabilmesi için menopoz tedavisinde hangi protokollerin kullanıldığı, etkinlikleri, yan etkileri, bireyin kendisiyle ilgili veya genel endikasyonlan, kontrendikasyonları hakkında bilgi verildi.

physicians. There is a view both in women and doctor that treatment of the menopause is generally a i/iesliou of short-term relief of symptoms. Long-term consequences such as skeletal protection and maintenance of urogenital integrity on a preventive basis are frequently not considered. That compliance may be better will; liboleiie since women are more likely to eonlinee U/cra/iy If they do not have to bleed, as they do with cyclical oesli'ogeii and progestogens, mar theifare be ignored.

Key words: Climacteric symptoms.
Comparison with oestrogens. Compliance

T Klin J Gynecol Obst l')98. 8:218-222

Tedavi hastanın isteklerine, daha önce estrojen kullanmışsa buna verdiği yanıtı, daha önceki medikal hikayesine ve diğer klinik özelliklerine göre seçildi.

Tibolon dozu 2,5 mg/gün idi.

Perimenopozal fazdaki kadında veya menüstrasyonları hala devam eden, adetleri düzensiz olan kadınlarda uygun olmaması nedeniyle son mensinden itibaren en az 1 yıl geçmeyen hastalara tibolonü öncirmedi.

Aslında örneklerin büyük çoğunluğunda kadınlar tibolonü başlanmadan önce, en az 3 yıl amenoreik idi. Tibolonu alan hastalarımızın ortalama yaşı (55.8ya.ř), menopoz tedavisine başlayan genel popülasyondan yüksekti.

Klimakterik tedaviye başlamadan önce, prenisip olarak son 12 ayda rutin biokimya, servikal sitoloji ve pelvis ultrasonu olmayan hastaların, bu tetkikleri tekrar (hislerectomi ve ooibreklomi olan kadınlar dışında) yaptırıldı.

Son 1 yıldan beri mamografi yapılmamış, hastalardan mamografi de istendi.

Hastaların %77.2'si tibolona başlamadan önce klimakterik tedavi almamıştı. Hastaların %,22.8'i tibolondan önce çeşitli östrojenler (konjuge equine östrojen (CEO) veya transdermal oestradiol (TRT) E2) kullanmıştı.

Tibolone önerilenlerin bir kısmına daha önceki meme problemi hikayelerinden dolayı (47 hasta tekrarlayan iyi huylu meme kitleleri, 11 hastada meme kanseri) özellikle non östrojenik tedavi önerilmişti.

Meme semptomları (duyarlılık ve memelerde büyüme) 37 hastada (%8.23) saplandı. Semptomlar 4 hastada tibolona devam edemeyecek kadar ağırdı. Daha önce benign meme hastalıkları olmasına rağmen 47 hastada meme duyarlılığı veya büyümesine dair hiçbir şikayete rastlanmadı.

Meme kanseri olup 3 ay-12 yıl önce ameliyat ve radyoterapi alan 11 hastada libolon tedavisi (izcilikle düşünülürdü. Bu grupta meme duyarlılığı sadece 1 hastada teshil edildi. 6 meme kanserli hasta hala libolon tedavisinde olup, bir tanesi takiplere devam etmedi (6 ay tedaviden sonra) ve 5 tanesi tibolonu bıraktı (bir tanesi açıklanamayan vajinal kanama nedeniyle, bir tanesi kilo artışı ve baş ağrısı, biri bulantı, biri diğer memede meme ca, bir diğeri de sıcak basmalarının iyileşmemesi nedeniyle).

Bulantı ve diğer semptomlar 20 hastada (%4.35) tedaviye başlar başlamaz görüldü. Bu semptomlar 3 ay içinde düzeldi ve sadece bir hastada tedaviye devam edilemeyecek kadar ciddi idi.

Yan etkiden dolayı total bırakma 14 hastada (%3) görüldü, bunlardan beşinde kilo artışı ve şişkinlik, ikisinde meme duyarlılığı ve birinde gastrointestinal problemler nedeniyle oldu.

Östrojen kullanımını yan etkileri (95 hasta) veya kentsi isteğiyle (25 hasta) bırakan ve tibolon tedavisine geçilen 120 hastadan, sadece iki tanesinde memede duyarlılık ortaya çıkarken (n=1.6). Östrojen kullanımı sırasında bu sayı 25 (%21.9) idi.

Östrojen alanlara göre tibolon alanlar daha az şişkinlikten yakındılar. Hiçbiri migren baş ağrısından yakınladı. Östrojen kullananlarda den yakınlmaları 7 hastada kullanılmamalarının irilasyonuna bağılıydı. Tibolonla ilgili deri reaksiyonu görülmüdü. Kilo artışı ve vajinal kanama prevalansı libolon ve östrojen tedavisinden sonra birbirine benzerdi.

Östrojen tedavisini kendi istekleriyle bırakıp tibolon kullanmaya başlayan 25 hastanın hiçbir şikayeti olmadı ve tibolonu daha tatmin edici bulduklarını belirttiler.

Tartışma

Tibolonun daha iyi tolere edildiği ve klimakterik semptomları iyileştirdiği bir çok çalışmada gösterildi (6,7). Bizim gözlemimiz de bu yönde

oldu. Tibolonla tedavi edilmek için seçilmiş ve bizce bu tedavi için uygun olan kadınlardan bir kısmı diğer doktorlar tarafından ya postmenapozal tedavinin kentsi yaşlarında endike olmadığı söylenerek (hastalarımızın çoğu 50 yaşın üzerinde), ya mutlaka östrojen almaları gerektiği söylenerek ya da ilaç fiyatı nedeniyle engellendi.

Daha önceden östradiol kullanmakta olup tibolon tedavisine başlanan 120 hastanın 25 "östrojenin hiçbir yan etkisini görmedikleri hakle kendi istekleriyle tibolonu kullanmak istedi." Östrojen kullanımını sırasında meme şikayetleri total olarak %22,1 iken (95 hastada) tibolona geçildiğinde bu oranın bu hasta gurubunda %2,1'e düşmesi tibolonun bu alandaki bariz üstünlüğünü göstermektedir. Tüm olarak tibolon kullananların sadece %8.23'ünde memede duyarlılık (hassasiyet) görüldü. Daha önce benign meme hastalığı olan 47 hastanın hiçbirinde, tibolona başladıktan sonra memede hassasiyet veya rahatsızlık görülmüdü.

İlginç olan bulgu, meme kanseri sebebi ile daha önce ameliyat olup radyoterapi almış ve libolon tedavisi özellikle önerilmiş olan 11 hastadır. Bu hastalardan sadece birinde ilaçtan sonra memede hassasiyet görüldü. 6'sı hala tibolon kullanıyor. Tibolonun fare meme tümör hücrelerinde DMBA büyümesini inhibe ettiğini gösteren son yayın, tibolonun öpore olmuş meme kanserli hastalarda kontrendike olmadığı sonucunu destekliyor (9).

Von Dadelszon ve arkadaşları (S) 45° hastadan 3'ünde endometrial ca. görülmesinin beklendiğini hesaplamıştı. Ancak bu çalışmada hiç endometrial ca. saptanmadı. Hiçbir hastada endometrial hiperplazi bulunmadı. Östrojen ile tedavi edilmemiş hastalar veya yıllardan beri kanaması olmayan hastalardaki vajinal kanamanın sebebi açıklanamamakta. Daha (ince östrojen tedavisi görmüş ve tibolon tedavisine başlamak isteyen hastaların, eş zamanlı progestagen tedavisine başlamalarını öneriyoruz.

Tibolon klimakterik tedavide kullanılan diğer bileşiklerden farklı olarak periferik vazodilatasyon yapmakta ve reaktif hiporomik cevabı artırmaktadır (10). Bu etkisine rağmen tibolon endometrial kalınlığı arttırmamaktadır. Periferik damar sistemindeki bu etkisi muhtemelen kardiyovasküler sistem üzerinde uzun vadede olumlu sonuçlar verebilir.

ccğı görülmektedir. Bu konuda yeterli çalışma yoktur.

Menapozal tedavideki kararlar maalesef sadece bilimsel sonuçlara dayanarak verilmemektedir. Hastalar bu konudaki bilgileri daha çok medyadan ve arkadaşlarından almaktadırlar. Bir başka yanlış la en çok rahatsız eden semptomlardan kurtulmanın yeterli sayılıp iskelet ve urogenital sistemin uzun vadeli korunmasının gözardı edilmesidir. Kanaması olmayan hastalar için tibolon ile tedaviye uyum daha iyidir. Siklik estrogen ve progesteron tedavisinde olduğu gibi kanama olursa hastalar tedaviyi kolaylıkla reddedebilmektedirler.

KAYNAKLAR

1. De Visser .I, Coert A, Feenstra II. van der Viers J. Endocrinological studies with (7, 17)-17-hydroxy-7-methyl-19-nor-pregn-5(10)-ene-20-one (Ora ODI4). *Arzneim Forsch* 1984; 34: 1010-7.
2. Editorial. More than hot flushes. *Lancet* 1991; 338: 917-8.
3. Kloosterboer ID. Schloonen WGEJ, Deckers (ill. Klijn J (iM: Effectsof progestogens and Org ODI4 in in vitro and in vivo minor models. *J Steroid Biochemi and Mol Biol* (in press).
4. Gcusens P. Doqueker .I. (ielen J. Sehot L.I'C. Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org ODI4) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 13: 55-62.
5. Okolo S, (iinsburg J. Bartram C. Skeletal effects of Org ODI4 (tibolone) in postmenopausal women. *J Endocrinol* 1992; 135 (Suppl. 2): 109.
6. Nachtigall Lk. Compliance with hormone replacement therapy: where we stand today. In: Berg (j. Hammar M. eds. *The modern management of the menopause. A perspective for the 21st century.* New York, London: The Parthenon Publishing Group. 1994; 439-43.
7. Genazzani AR. Benedek-Jaszmann LJ, Mart DM, Anclolesk L, Kicovic PM. Tax L. Org ODI4 and the endometrium. *Maturitas* 1991; 13: 243-51.
8. Von Dadelszen P. Gillmer MDG, Gray M1), Kekwan IIP. Pyper RJD. Rollasen TP, Wright A. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma during tibolone (Liviai) therapy, *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 158-61.
9. Rymer J, Fogelman I, Chapman VIG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 53-6.
10. Flardiman P. Nihoyannopoulos P. Kicovic P, (iinsburg J. Cardiovascular effects of Org ODI4 - a new steroidal therapy for climacteric symptoms. *Maturitas* 1991; 13: 235-42.
11. Trévoux R, Dieulangard P. Blum A. Efficacy and safety of Org ODI4 in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1983; 5: 89-96.
12. Ravnkar VA. Compliance with hormone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1332-4.
13. Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 775-805.
14. Tax L, (joorisseri EVI, Kicovic PM. Clinical profile of Org ODI4. *Mammas* 1987; (Suppl. 1): 3x13.