

Postmenopozal kadınlarda Tibolon'un tolerebilitesi, vajinal kanama oranı ve meme semptomları

Effects of tibolone on breast symptoms and vaginal bleeding in postmenopausal women

Kazandı M Akman L

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Giriş : Menopozal dönemde estradiol seviyesinde azalma sıklıkla vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları, duyu durumunda değişiklikler ve ürogenital atrofi şikayetleri ile beraberdir. Bu dönemdeki şikayetlerin önlenmesinde hormon tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Tibolon, postmenopozal kadınlarda endometrium ve memeyi uyarı yapmaksızın kemik, vagina, klimakterik şikayetler, duyu-durum ve seksüel iyilik haline olumlu etkisi olan doku spesifik bir bileşiktir. Çalışmamızda, klimakterik şikayetleri nedeniyle tibolon kullanan hastaların ilaca uyumunu, vajinal kanama oranı ve meme semptomlarını araştırdık.

Gereç ve Yöntem : Tedavi rejimi olarak kadınlara sürekli 2.5 mg/gün tibolon başlananlarda, tedavinin 1. ayında (1. siklus), 3. ayında (2.ve 3. siklus), ve 6. ayında (5. ve 6. siklus) 3 periyotta değerlendirildi. Toplam 88 postmenopozal (50 doğal menopoz-38 cerrahi menopoz) kadında meme semptomları ve 50 doğal menopozdaki kadında vajinal kanama oranları belirlendi.

Bulgular : Kadınların toplam %20'sinde(10/50) vajinal kanama/lekelenme şikayeti oldu. %13 (12/88) kadında memede hassasiyet saptandı. Üç periyod için ortalama VAS skorları sırasıyla; 2.5, 2.3 ve 2.5 olarak bulunmuştur.

Sonuç : Sonuçlarımız, tibolon ile tedavide yüksek uyum ve düşük vajinal kanama ve meme semptomlarını göstermekte idi.

Anahtar Kelimeler: *Tibolon, postmenopoz, vajinal kanama, meme hassasiyeti*

Summary

Introduction: *In the menopausal period, the reduction in the estradiol level is frequently accompanied by symptoms such as vasomotor symptoms, sleep disorders, mood changes and urogenital atrophy. Hormone therapy is commonly used to prevent these symptoms in this period. Tibolone has a positive effect on bone, vagina, climacteric symptoms, mood state, sexual well-being without any induction to the endometrium and breast in the postmenopausal women. In our research we studied the tolerability of the drugs, the ratio of vaginal bleeding and breast symptoms in the patients who use tibolone for climacteric symptoms.*

Materials and Methods : *After the tibolone treatment (2,5 mg/day); the women are evaluated in three periods [first month (1. cycle), third month (2. and 3. cycle) and sixth month(5. and 6. cycle)]. All of 88 postmenopausal women (50 natural menopause -38 surgical menapauses) breast symptoms are determined and in 50 women with natural menapause symptom of vaginal bleeding are determined.*

Results: *20% of women (10/50) vaginal bleeding/spotting symptoms are occurred. In 13% of women breast tenderness is determined. For three periods' average VAS scores are determined respectively; 2.5, 2.3 and 2.5.*

Conclusion: *Our results showed that treatment with tibolone is related with high concordance and low vaginal bleeding and breast symptoms.*

Key words: *Tibolone, postmenopause, vaginal bleeding, breast tenderness*

Yazışma adresi: Mert KAZANDI, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Makalenin geliş tarihi : 28.09.2006 ; kabul tarihi : 09.03.2006

Giriş

Menopozal dönemde estradiol seviyesinde azalma sıklıkla vazomotor semptomlar, uyku bozuklukları, duyu durumunda değişiklikler ve ürogenital atrofi şikayetleri ile beraberdir (1).

Endojen östrojen seviyesinde azalma ve ilerleyen yaşla beraber kadınlarda kemik kütlelerinde azalma ve kardiyovasküler hastalık insidansında hızlı bir artış olur. Bu dönemdeki şikayetlerin önlenmesinde hormon tedavisi (HT) yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tibolon, postmenopozal kadınlarda endometrium ve memeyi uyarı yapmaksızın kemik, vagina, klimakterik şikayetler, duyu - durum ve seksüel iyilik haline olumlu etkisi olan doku spesifik bir bileşiktir (2). Tibolon oral alımı takiben, üç aktif metabolite dönüşür. Tibolonun 3 α -OH ve 3 β - OH - metabolitleri(3) kemik, vagina ve klimakterik şikayetler üzerine östrojenik etki gösterirken; Δ 4 izomeri (4) progesteronik ve androjenik özellikler gösterir ve endometrium uyarımını önler. Meme üzerine etkisi östrojenlerden farklıdır. Meme hassasiyeti sıklığı düşüktür ve mamografik dansite artışına yol açmaz (1). Bu etkisi; lokal enzim aktivitesi arttırmadığından, aktif östrojen oluşumunu önlemesi ile açıklanabilir (5). Tibolon selektif doku östrojenik aktivite düzenleyicisi (STEAR) olarak sınıflandırılmıştır (6)

Çalışmamızda, klimakterik şikayetleri nedeniyle tibolon kullanan hastaların ilaca uyumunu, vajinal kanama oranı ve meme semptomlarını araştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda, kliniğimizde 2002 - 2004 yılları arasında klimakterik şikayetleri nedeniyle tibolon başlanan postmenopozal kadınlar değerlendirilmiştir. Kadınlar doğal postmenopoz ya da cerrahi olarak postmenopozal döneme girmişti. Postmenopozal dönem kriteri olarak doğal postmenopozda olan kadınlar için en az bir yıllık amenorelik bir periyod ve cerrahi postmenopozda olan kadınlar için operasyondan en az üç ay sürenin geçmesi aranmaktadır. Tüm kadınlar serum FSH düzeylerinin 40 mIU/l üzerinde saptanması ile doğrulandı. Hormon tedavisi kullanımı için bilinen kontraendikasyonlara sahip, obezite ve daha önce HT kullanan kadınlar değerlendirilmeye alınmamıştır.

HT öncesinde kadınların sistemik ve jinekolojik değerlendirmeleri ile mamografi ve servikal smear kontrolleri yapılmıştır. Kadınlara kullanacakları tedavi ile ilgili bilgi verildikten ve imzalı onamları alındıktan sonra, tedavi rejimi olarak sürekli 2.5 mg/gün tibolon başlanan kadınlar, tedavinin 1. ayında (1. siklus), 3. ayında (2.ve 3. siklus), ve 6. ayında(5. ve 6. siklus) 3 periyotta değerlendirildi. Değerlendirmede, kadınların ilaca uyumu, vajinal kanama oranı ve meme semptomlarına bakıldı. Vajinal kanama; doğal menopozda olan kadınlarda günlük bir pedden daha fazla kanama olarak tanımlandı. Birden fazla pede ihtiyaç göstermeyenler, lekelenme

olarak değerlendirildi. Memede hassasiyet ve ağrı Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS) ile değerlendirildi (7). Burada, 10 cm uzunluğunda dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir hat bulunan skalada değerlendirilmiştir.

Tüm değerlendirmelerin sonrasında kadınların ilaca uyumu, vajinal kanama oranları ve meme semptomları ortaya çıkarılmıştır.

Bulgular

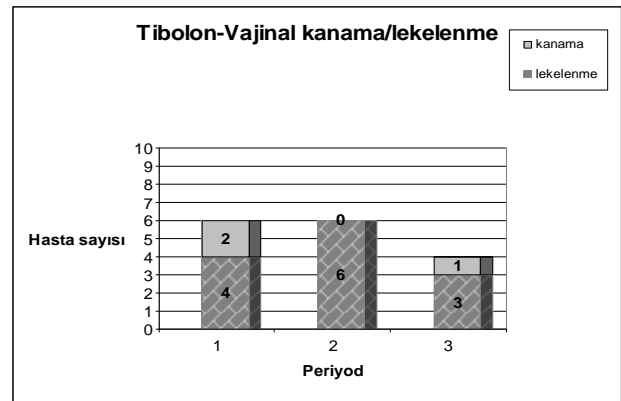
Klimakterik şikayetleri için tibolon başlananlardan, çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan 100 postmenopozal kadın değerlendirilmiştir. 43 kadın cerrahi menopozda idi. Kadınların ortalama yaşı 49.4 \pm 9.7 yıl ve ortalama menopoz süresi 6.2 \pm 5.7 yıl olarak saptandı.

Değerlendirmede, 3 kadına ulaşılamadı. Dokuz kadının tibolonu erken dönemde kullanmayı bıraktığı saptandı (biri kilo artışı, ikisi klimakterik semptomlarda gerilemenin olmaması ve 6 kişi ise meme kanseri korkusu nedeniyle).

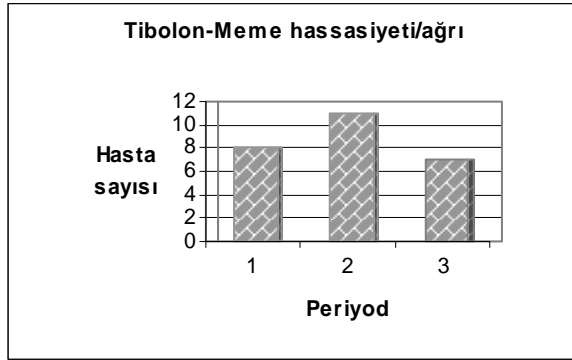
Sonuçta toplam 88 postmenopozal (50 doğal menopoz-38 cerrahi menopoz) kadında meme semptomları ve 50 doğal menopozdaki kadında vajinal kanama oranları belirlendi.

Kadınların toplam % 20'sinde(10/50) vajinal kanama/lekelenme şikayeti oldu. Periyodlara göre vajinal kanama/lekelenme oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kadınların hiçbirinde başlangıçta meme hassasiyeti/ağrı mevcut değildi. %13 (12/88) kadında memede hassasiyet saptandı. Periyodlara göre semptomu olan hasta sayıları Tablo 2'de gösterilmiştir. Üç periyod için ortalama VAS skorları sırasıyla; 2.5, 2.3 ve 2.5 olarak bulunmuştur.



Şekil 1. Tedavi periyodlarına göre vajinal kanama veya lekelenme görülen hasta sayısı. (1. periyod: 1.siklus; 2. periyod: 2.ve 3. siklus; 3. periyod: 5. ve 6. siklus)



Şekil 2. Tedavi periyodlarına göre meme hassasiyeti/ağrı şikayeti olan hasta sayısı. (1. periyod: 1.siklus; 2. periyod: 2.ve 3. siklus; 3. periyod: 5. ve 6. siklus).

Tartışma

Çalışmamızda, tibolon kullanan kadınlarda vajinal kanama/ lekelenme oranını % 20 olarak bulduk. Sonucumuza benzer olarak; Christodoulakos ve ark'nın(8) 5 yılın üzerinde takip ettikleri, östrojen-progesteron, tibolon ve raloksifen tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada 204 kadını içeren tibolon grubunda vajinal kanama/lekelenme oranlarını % 22.5 olarak bildirmişlerdir. Bu oran östrojen - progesteron grubuna göre anlamlı olarak düşüktür (% 22.5'e karşılık % 44.8). Meeuwssen ve arkadaşlarının (9) yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla toplam 85 kadını tibolon ve kontrol grubu olarak 12 ay takip etmişlerdir. Vajinal kanama kontrol grubunda 4, tibolon grubunda 16 kadında izlenmiştir. Tibolon kullanan postmenopozal kadınlarda vajinal kanama tedavinin ilk ayında %10-15 iken, 6 ay sonra yaklaşık % 4'tür(10-11). Hammar ve ark (12) bu oranı ilk üç siklusta % 6-15, 4-12 siklusta ise % 7-12 oranında bildirmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak, tibolon ile tedavinin ilk üç ayda vajinal kanama oranı %12 iken, 6. ayda % 8 bulunmuştur. Ayrıca 3224 kadının (tibolone 1.25 mg/gün veya 2.5 mg/gün ve 0.625 mg konjuge ekin östrojen + 2.5 mg medroksi progesteron asetat) randomize edildiği, plasebo kontrollü çift kör çalışmada tibolonun postmenopozal kadınlarda endometrial hiperplazi veya karsinomu uyardığı ve KEE+MPA ile karşılaştırıldığında daha iyi vajinal kanama profili ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (13).

Sonuçlarımızda; tibolon kullanan postmenopozal kadınlarda meme hassasiyetini %13 olarak saptadık. Hammar ve arkadaşlarının (12) 423 postmenopozal kadını içeren, çift kör 2 yıllık takip çalışmasında meme hassasiyetini tibolon alan hastalarda sürekli östrojen - progesteron kombinasyonu alanlara göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (%20'ye karşılık % 54, p< 0.0001). Östrojen-progesteron kombinasyonunu tibolon ile karşılaştıran diğer bir çift kör çalışmada, meme hassasiyeti tibolon grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (% 2'ye

karşılık % 33, p <0.001) (14). Palomba ve arkadaşları(15) farklı hormon tedavisi alan 600 kadın taramışlardır. Plasebo kontrollü çalışmada, meme şikayeti bildiren 64 kadının tedavisi tibolon veya plasebo ile değiştirilmiştir. Meme hassasiyeti ve ağrı VAS ile değerlendirilmiş ve anlamlı olarak her iki grupta da azalma saptanmıştır. Çalışmanın başlangıcında taranan kadınlarda, 54 tibolon kullanmakta olan kadında meme hassasiyeti/ ağrı çok düşüktür (%3.7).

Tibolon alan kadınlarda düşük vajinal kanama oranında doku-spesifik özelliği rol oynamaktadır. Endometriumda sadece Δ4 izomeri (4) üretilmektedir. Bu izomer önemli progesteronik ve androjenik özelliklere sahip iken östrojen reseptörlerine affinitesi yoktur. Östrojen içeren hormon tedavilerinin aksine, tibolon tedavisi endometriumu uyarmamaktadır (3, 4).

Normal meme hücrelerinde, tibolon proliferasyonu inhibe eder ve apoptozisi artırır (16). Bu etkisi ile östrojenlerden ayrılır. 3α-OH metabolitinin sülfatazı geri dönüşümsüz inhibe etmesi buna katkıda bulunur. Birçok hayvan çalışmasında tibolonun memeye uyarı etkisinin olmadığı ve meme hücre serilerinde tümör büyümesini inhibe ettiği açıkça gösterilmiştir (17).

Günümüzde bazı kadınlar, meme kanseri korkusu nedeniyle tedaviyi istememektedirler. Özellikle de tedavi ile birlikte meme semptomlarının olması, tedaviye uyumu düşürmektedir. Ancak tibolonun östrojen ve progesteron kombinasyonundan farklı olarak daha az oranda meme semptomlarının görülmesi ve ayrıca daha düşük vajinal kanama oranı tedaviye uyumu arttırmaktadır (18,19,20). Diğer hormon tedavileri ile olan ciddi meme semptomlarında, tedavinin tibolon ile değiştirilmesi şikayetleri anlamlı olarak azaltmıştır(15). İngiltere'de hormon tedavisi kullanan 16.746 kadın incelendiğinde, genel pratisyenlerin kronik meme hastalığı veya meme kanseri hikayesi olanlarda tibolonun, östrojen+progesteron kombinasyonuna göre daha fazla reçetelendirildiği bulunmuştur (21).

Çalışmamızda, tibolon kullanan postmenopozal kadınlarda vajinal kanama oranını % 20 ve meme hassasiyeti/ağrı oranını % 13 olarak bulduk. Vajinal kanama oranı özellikle ilk 3 aylık tedavi sonrası azalmıştır. Bu iki şikayete bağlı tedavi süresince kadınlardan hiç biri ilacı kullanmayı bırakmamıştır. Sadece başlangıçta iki kişi vazomotor semptomlarında gerileme olmaması ve bir kişide kilo artışı nedeni ile ilacı kullanmayı bıraktığını bildirdi. Altı kişi ise meme kanseri korkusu nedeniyle ilaca başlamamıştır. Sonuçlarımız, yüksek uyum ve düşük vajinal kanama ve meme semptomları ile önceki çalışmalarla paralellik göstermekte idi. Tibolon bu özellikleri ile postmenopozal kadınlarda tedavide iyi bir seçenek olarak gözükmektedir. Ancak, daha büyük hasta grupları ve farklı hormon tedavisi seçeneklerinin karşılaştırıldığı geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Te Velde ER, van Leusden HA. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994 ; 343: 654 - 658.
2. Huber J, Palacios S, Berglund L, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of tolerability in postmenopausal women *BJOG* 2002; 109: 886 – 893
3. Markiewicz L, Gulpide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35 : 535 – 541.
4. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, et al. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic / progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 345 – 351.
5. Kenemans P, Speroff L. Tibolone. Clinical recommendations and practical guidelines: A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21 – 28.
6. Smith CI, O'malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue spescificity of selective reseptor modulatoors. *Endocr Rev* 2004; 25: 45 - 71.
7. Gift AG. Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena. *Nurs Res.* 1989 Sep - Oct; 38 (5) : 286 - 288.
8. Christodoulakos GE, Botsis DS, Lambrinouadaki IV, et al. A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas* 2006; 20; 53: 413 - 423.
9. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, et al. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41 : 35 - 43.
10. Egarter C, Fischl F. Tibolon versus konjugierte Ostrogene und Medrogeston in der Behandlung klimakterischer Beschwerden. In: Fischl FH, Huber JC, editors. *Menopause: Neue Erkenntnisse und Therapiekoniepte*. Purkersdorf: Krause & Pachernegg GmbH, 1995: 67 – 74.
11. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 53-56.
12. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, et al. A doubleblind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 904 – 911.
13. Archer DF, Hendrix S, Gallagher C, et al. Endometrial effects of Tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Dec 27; Baskida.
14. Lundström E, Christow A, Svane G, et al. Effects of tibolone and a continuous combined HRT regimen on mammographic breast density, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 186 : 717 – 722.
15. Palomba S, Di Carlo C, Morelli M, et al. Effect of tibolone on breast symptoms resulting from postmenopausal hormone replacement therapy, *Maturitas* 2003; 45 : 267 – 273.
16. Kloosterboer HJ. Tissue-selective effects of tibolone on the breast. *Maturitas.* 2004 ;49:5-15.
17. Purohit A, Malini B, Hooymans C, et al. Inhibition of oestrone sulphatase activity by tibolone and its metabolites. *Horm Metab Res* 2002; 34 : 1 - 6.
18. Samsioe G. Hormone replacement therapy: aspects of bleeding problems and compliance. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41 : 11 – 15.
19. Karakoc B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 5 : 102 – 106.
20. Egarter C, Sator M, Berghammer P, et al. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64 : 281 - 286.
21. Velthuis-Te Wierik EJ, Hendricks PT, Martinez C. Preferential prescribing of tibolone and combined estrogen plus progesteron therapy in postmenopausal woman. *Menopause* 2007 Jan 11; Baskida.