

## Tíz éven keresztül naponta 2,5 mg dózisban adagolt tibolon hatása a csontvesztésre postmenopauzás nőkben

J. Rymer, J. Robinson és I. Fogelman: *Climacteric* 2002.5. 390-398.

A tibolon szövetspecifikus szer – kedvező hatásai a csontszöveten érvényesülnek. Az oestrogen-receptorok közvetlen aktiválásával a climacteriális panaszokat is mérsékli. A szövetekben progestogén és androgén aktivitású metabolitá alakul át, és ennek köszönhetően nem fejt ki endometrium-stimuláló hatást. Ennek köszönhetően nem szükséges az endometrium megóvása érdekében progestogénnel kiegészíteni a kezelést. A tibolon az emlőben is szövetspecifikusan hat, megakadályozza az oestradiol-képződést és elősegíti az inaktív oestrogensulphat képződését. A tibolonnal kezelt nők csupán csekély hányadán jelentkezik emlőfeszülés, és az emlőszövet mammográfiás sűrűsége sem növekszik.

A tanulmány elsődleges célja a hosszú távú tibolon-kezelés hatásainak értékelése volt. Mindenekelőtt a csontvesztést mérséklő hatást, de a többi hatékonysági mutatót is tanulmányozták.

### Módszerek

Nyílt elrendezésű vizsgálat résztvevőit a londoni Guy's Hospital menopauza szakrendelésén gondozott postmenopauzás nők közül, továbbá újsághirdetéssel toborozták. A beválogatás feltételeinek megfelelő résztvevők választhattak, hogy naponta 2,5 mg tibolont kívánnak e szedni szájon át (Livial®) vagy inkább a kezeletlen kontrollcsoportba akarnak kerülni.

A szokásos bel- és nőgyógyászati vizsgálatokon kívül minden résztvevőn endometrium-biopsziát, hüvelycitológiát, mammográfiát és osteodenzitometriát végeztek. Röntgenfelvételt készítettek a gerincről, értékelték a csontanyagcsere biokémiai paramétereit és a rutin laboratóriumi vizsgálatokat.

A kezelés hatékonyságát elsősorban a lumbális csigolyák és a femurnyakon DEXA-val mért ásványi anyag sűrűség (BMD) változásán mérték le. A csontanyagcsere szérumszint és vizeletparamétereit másodlagos hatékonysági mutatókként vették figyelembe; meghatározásukra az osteodenzitometriával egy időben került sor. Figyelembe vették még a hőhullámok gyakoriságát és intenzitását, valamint a hüvelycitológiai lelet változásait.

### Eredmények

A vizsgálatba bevont 110 nőbeteg közül 59-et kezeltek tibolonnal; 51-en a kezeletlen kontrollcsoportba kerültek. Tízéves kezelés után az 59 fős tibolon-csoport 31 tagja (53%), illetve az 51 fős kontrollcsoport 26 tagja (51%) folytatta a vizsgálatot. A tibolon-expozíció összegezett

időtartama 403,3 beteg-életév volt; a kontrollcsoportban 378,0 beteg-életévnyi megfigyelés tapasztalatait értékeltük.

**Csontparaméterek.** A tibolon-csoportban 10 év alatt a kezelés elkezdése előtt mért értékekhez képest 4,8%-kal nőtt a lumbális csigolyák csontsűrűsége ( $p < 0,0001$ ), eközben a kontrollcsoportban átlagosan 8,5%-os csökkenés következett be ( $p < 0,0001$ ). A BMD tibolon-, illetve kontrollcsoportban észlelt változása között mindegyik mérés alkalmával szignifikáns volt a különbség ( $p < 0,0001$ ). A femurnyak csontsűrűségének monitorozása hasonló eredményre vezetett, a 10 éves tibolon-kezelés hatására a femurnyak csontsűrűsége 3,7%-kal nőtt, míg a kontrollcsoportban 8,9%-os csökkenés mutatkozott (mindkét esetben  $p < 0,0001$ ).

A tibolon-kezelés első 2 évében kitartóan nőtt lumbális csigolyák abszolút csontsűrűsége. Ezt követően tetőzni látszott a BMD, jóllehet a 4. évtől kezdve további, csekély mértékű növekedés mutatkozott. Ezzel ellentétben, a kontrollcsoportban a vizsgálat ideje alatt mindvégig egyenletesen csökkent a csontsűrűség. Mindezek alapján a vizsgálat befejezésekor a tibolon-csoportban mért BMD jelentősen magasabb volt a kontrollcsoportnál. A femurnyak csontsűrűsége a tibolon-csoportban nem változott; a kontrollcsoportban progresszívan csökkent.

A tibolon hatására csökkent a vizelet kalcium/creatinin hányados átlagértéke a kontrollcsoportban gyakorlatilag nem mutatkozott hatás. A szérumszint alkalikus foszfatase aktivitása a tibolon-csoportban egyértelműen és következetesen csökkent, míg a kontrollcsoportban erőteljesen emelkedett. Az átlagos szérumszint osteocalcin szint a tibolon-kezelés első 2 évében valamelyest csökkent, majd a kezelés előttinél valamivel magasabb szinten stabilizálódott. A kontrollcsoportra a szérumszint osteocalcin szint egyenletes emelkedése volt jellemző.

**Egyéb hatékonysági mutatók.** A tibolon-csoportban a hőhullámokat észlelt nők részaránya a kezelés előtti 74,5%-ról 1 éves kezelés után 29,1%-ra, 10 éves kezelés után 15,12%-ra csökkent. A hőhullámokkal küszködő nőbetegek panaszainak intenzitása az esetek túlnyomó többségében „enyhe” volt. A vizsgálat kezdetekor a kontrollcsoportban valamivel alacsonyabb (57,4%) volt a hőhullámokat panaszolóknak részaránya. Ez a hányad 1 év elteltével 70,2%-ra, 2 év után 76,1%-ra nőtt és a 3-4. évben is 40% felett maradt. A 10 éves vizsgálat befejezésekor a kontrollcsoportban még mindig 10,3% volt a hőhullámokat panaszolóknak részaránya. Ráadásul, a kontrollcsoportban – különösen a vizsgálat első 2 évében – nagyobb volt

a „közepes” intenzitású hőhullámokkal küszködők részaránya.

A hüvelycitológiai lelet monitorozása során kiderült, hogy a karyopoyknoticus index (a superficiális sejtek részaránya) a tibolon-kezelés első 2 évében kb. 10%-kal, 5 év elteltével kb. 20%-kal nőtt. A kontrollcsoportban 9 éven keresztül nem észleltek változást...

*A kezelés tolerálhatósága és biztonságossága.* A betegek jól tolerálták a tibolon-kezelést: 20 nőbeteg számolt be hüvelyvérzésről (33,9%), míg a kontrollcsoportban heten panaszkodtak ugyanezt (13,7%). A hypertonia volt a leggyakoribb nem kívánt reakció, ami a kontroll betegek 21,6%-án, illetve a tibolont szedők 15,3%-án fordult elő.

A jelentős mellékhatások súlyossága hasonló volt: a tibolon-csoportban 20%, a kontrollcsoportban 22%. Mind a két csoportban alacsony volt az emlőérzékenységet panaszoló részaránya: a tibolon-csoportban 9,1%; a kontrollcsoportban 14,3%.

### Megbeszélés

Tíz év időtartamú vizsgálat tapasztalatai azt tükrözik, hogy a tibolon hatására szignifikánsan, 4,8%-kal nőtt a lumbális csigolyák átlagos csontsűrűsége, míg a kezeletlen kontrollcsoportban 8,5%-os csökkenést észleltek. Hasonlóképpen, a tibolon a femurnyak csontsűrűségét is szignifikánsan (3,7%-kal) növelte, ugyanakkor a kontrollcsoportban 8,9%-os csökkenés mutatkozott. A csontsűrűség változása már 6 havi kezelés után kimutatható volt és ezt követően a vizsgálat hátralévő szakaszában mindvégig észlelhető maradt.

A korábban közölt irodalmi adatok szerint a tibolon hasonló mértékben hatott a csontsűrűségekre. A tibolon a menopauza késői szakában (több mint 10 évvel a menopauza beállta után), sőt előrehaladott osteoporosisban, illetve korábbi csonttörés után is növelte a csontsűrűséget.

A csontanyagcsere vizelet- és szérumszervizű markerei a csontsűrűség alakulásával összhangban változtak. Csökkent a vizeletben ürülő kalcium/creatinin hányadosa és a szérumszervizű alkalikus phosphatase aktivitása – ez a csontreszorpció mérséklődését tükrözi. A kontrollcsoportban nem észleltek hasonló változásokat.

A tibolon hatékonyan csökkentette a hőhullámok gyakoriságát és intenzitását. A hüvelycitológiai leletet is előnyösen befolyásolta, sőt a tibolont szedő nők körében sokkal kisebb volt a hüvelyszárazságot és dyspareuniát panaszoló részaránya, mint a kontrollcsoportban.

A betegek jól tolerálták a hosszú távú tibolon-kezelést. Mind a két csoportban hasonló volt a jelentős mellékhatások gyakorisága; 4 tibolont szedő és 2 kontrollbetegen kórisméztek emlődaganyatot. A HRT-vel ellentétben – tibolon alkalmazása esetén nem nő az emlőszövet mamográfias sűrűsége.

A tibolon-kezelés leggyakoribb mellékhatása a hüvelyvérzés. A kezelés első évében fordult elő a leggyakrabban. Az amenorrhoeás betegek részaránya nem különbözött a két csoportban. Figyelemre méltó, hogy a kontrollcsoportban csaknem kétszer gyakoribb volt a depresszió, mint a tibolon-csoportban (15,7% vs. 6,8%). Korábbi vizsgálatok során is beszámoltak a tibolonnal kezelt nőbetegek kedélyállapotának javulásáról. Feltételezik, hogy ez a tibolon androgén-szerű aktivitására, netán a  $\beta$ -endorphin szintet normalizáló hatására vezethető vissza.

### Összefoglalás

Száztíz postmenopauzás nőbeteget végeztek nyílt, nem randomizált, 10 év időtartamú, prospektív vizsgálatot. Ötvenkilenc beteget 2,5 mg/nap dózisban adagolt tibolonnal kezelték; a fennmaradó 51 beteg a kezeletlen kontrollcsoportba került. Tíz év elteltével a tibolon csoport létszáma 31 fő (53%), a kontrollcsoporté 26 fő (51%) volt. A 10 éves tibolon-kezelés hatására szignifikánsan (4,8%-kal, illetve 3,7%-kal;  $p < 0,0001$ ) nőtt a lumbális csigolyák és a femurnyak átlagos ásványi anyag sűrűsége. A kontrollcsoportban ugyanezen csontvázrégiókban 8,5%-os, illetve –8,9%-os csökkenést észleltek ( $p < 0,0001$ ). A tibolon hatására csökkent a hőhullámok intenzitása, és javult a hüvelycitológiai lelet. A 2,5 mg/nap dózisban adagolt tibolon egy évtizeden keresztül is jól tolerálhatónak bizonyult, és ez idő alatt a csontvesztést mérséklő hatása is töretlenül érvényesült.

*Forgács Sándor dr.*