

Az osteoporózis-függő életminőség változása 12 hónapos tibolone kezelés hatására

Forrai Zoltán dr. és Horváth László dr.

Organon Hungary Kft. Orvosi Osztály

LIVIAL POMP MULTICENTRIKUS TANULMÁNY (P070/LIV/H)

Összefoglalás: A 12 hónapos, prospektív, multicentrikus, nyílt, nem összehasonlító vizsgálat célja az osteoporózis-függő életminőség változásának megfigyelése a 2,5 mg tibolone tartalmú, szövetspecifikus orális hormonpótló Livial 12 hónapos szedése mellett. A vizsgálatban 150 magyar nőgyógyász 2066 betege vett részt, az adatok a beválogatáskor, majd 3 havonta összesen 4 kontrollvizit során az Európai Osteoporózis Alapítvány 1997-ben kidolgozott Életminőség kérdőívének 41 kérdést tartalmazó, magyar validált változata segítségével végzett felmérésekből származ-

tak. 2019 betegről voltak értékelhető adataink, 1948 beteg fejezte be a vizsgálatot a protokoll szerint. Az életminőség-összpontszám és az egyes részösszegek (fájdalom, napi tevékenység, ház körüli tevékenység, mozgékonyág, szabadidős tevékenység, általános egészségérzet, gondolati tevékenység) is jelentősen javultak ($p < 0,0001$), a javulás már a 3. hónaptól kezdve szignifikáns. A nemkívánatos események gyakorisága 0,1%, súlyos nemkívánatos esemény nem volt. *Kulcsszavak:* osteoporózis, Livial, multicentrikus klinikai vizsgálat, BMD, életminőség

CHANGES IN OSTEOPOROSIS-DEPENDENT QUALITY OF LIFE DURING 12 MONTHS OF TIBOLONE TREATMENT

Summary: The objective of this open, non-comparative, prospective, multicenter study of 12-month duration was to observe the changes of osteoporosis-dependent quality of life (QOL) during 12-month treatment with Livial(r), a tissue-specific oral hormone supplement containing 2.5 mg tibolone. The study population comprised 2066 patients of 150 Hungarian gynecological practices. Relevant data were recorded at inclusion and at 3-month intervals (at four control visits altogether) using the 41-item, validated Hungarian version of the QOL questionnaire developed by the European Osteoporosis Foundation in 1997. The results of 2019 patients were eligible for analysis and 1948 patients completed the trial according to the trial protocol. Cumulative QOL scores and subtotals for individual domains (pain, activities of daily living, household activities, mobility, recreational activities, global health perception, mental activities) improved substantially. The extent of improvement was significant ($p < 0,0001$) as early as from the 3rd month of treatment. The incidence of side effects was 0.1 per cent; serious adverse reactions have not been recorded.

A hormonpótló kezelés (HPK) előnyeit rövid-, közép- és hosszútávú hatásokra oszthatjuk. Rövidtávon élvezhető pl. a vasomotoros klimakteriális tünetek, hőhullámok, éjszakai izzadás, vagy az insomnia javulása, a libidó növekedése; középtávon valósul meg az urogenitális panaszokra kifejtett jótékony hatás, és vannak olyan előnyök, amelyek csak hosszú, éveken át tartó kezelés esetén érvényesülhetnek. Ide tartozik a kar-

diovaszkuláris megbetegedések rizikójának csökkenése, valamint a csontritkulás megelőzése, gyógyítása. Ahhoz hogy betegünk a HPK nyújtotta előnyök teljes spektrumából profitálhasson, elengedhetetlen tehát a hosszútávú kezelés, és ennek alappilléreként a jó compliance, aminek egyik alapfeltétele az, hogy a beteg szubjektíve is megélje az életminőségében beálló pozitív változást.

A Livial (tibolone) szövetspecifikusságából fakadó,

egyedülálló tulajdonságai folytán kiemelt helyet foglal el a hormonpótló gyógyszerek között. A hagyományos HPK-t túl hamar abbahagyó páciensek leggyakoribb panaszaként ismert méhvérzés ill. emlőfeszülés, azaz a compliance-t leginkább rontó mellékhatások, Livial szedőknél igen ritkán fordulnak elő, így ezek nem akadályozzák az életminőség komplex javítását célzó hosszú távú gyógyszereszedést.

A tipikus klimakteriális tünetek mellett a csonttrikulással összefüggő panaszok viszik leggyakrabban orvoshoz az érintett hölgyeket, ami aláhúzza az oszteoporózis-függő életminőség fontosságát. Éppen ezért választottuk vizsgálatunk tárgyául az oszteoporózis-függő életminőség változását, amit magyar betegeken 12 hónapos Livial szedés mellett követtünk nyomon, a vizsgálat típusául pedig az orvos közvetlen megfigyelésén alapuló ún. POMP-ot (Prescribers Observational and Monitoring Project).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A 12 hónapos, prospektív, multicentrikus, nyílt, nem összehasonlító vizsgálat célja az oszteoporózis-függő életminőség változásának megfigyelése a 2,5 mg tibolone tartalmú, szövetspecifikus orális hormonpótló Livial 12 hónapos szedése mellett. A megfigyeléseket 150 magyar nőgyógyász végezte 2066 beteg beválogatásával. A vizsgálatba olyan nők kerülhettek be, akik klimakteriális panaszaik miatt HPK-t igényeltek, utolsó menstruációjuk óta legalább egy év eltelt, és akik esetében az alábbi kizárási kritériumok egyike sem állt fenn: a kezelő orvos szerinti ellenjavallat, erős dohányzás, kóros májfunkció, sárgaság, a Livial szedésével nem összeférő, egyéb gyógyszer szedése.

Elsődleges hatékonysági paraméternek az oszteoporózis-függő életminőséget tekintettük, amit az Európai Oszteoporózis Alapítvány 1997-ben kidolgozott Életminőség kérdőívének 41 kérdést tartalmazó, magyar validált változata (Qualeffo-41, 1997. december 10.) segítségével mértünk fel, a másodlagos hatékonysági paraméterek ugyanezen kérdőív részösszegei voltak. Ha rendelkezésre álltak, feljegyeztük a csontsűrűségi adatokat, ill. a csontanyagcsere markereit, és rögzítettük a nemkívánatos események előfordulását. Mindezeket megismételtük a 12. hónap végi záróviziten, és a két időpont között még három kontrollviziten (célszerűen a 3., 6. és 9. hónap végén, de az időzítés nem kellett, hogy eltérjen a kezelőorvos rutinjától). A beválogatást követően a vizsgálat összes résztvevője Livialt kezdett szedni.

Az eredmények statisztikai értékeléséhez leíró statisztikát és variancia analízist (ANOVA) alkalmaztunk. Két betegpopulációt definiáltunk: az értékelhető betegek a beválogatáson kívül még legalább egy viziten megjelentek és kitöltötték a kérdőívet, a protokoll szerinti betegek a vizsgálatot befejezték. Utóbbiak körében az életminőség összpontszámot elemeztük. Ahol hiányzott valamely érték, ott a legutóbb mértet helyettesítettük be (last observation carried forward).

EREDMÉNYEK

A 2066 beválogatott résztvevőből 2019 került az értékelhető és 1948 a protokoll szerinti csoportba. A beválogatáskor rögzített demográfiai és anamnesztikus adatokat az I. táblázatban, az első fizikális vizsgálat néhány paraméterét a II. táblázatban tüntettük fel.

I. táblázat

Betegszámok az egyes viziteken				
0.	3.	6.	9.	12.
2066	1912	1926	1858	1948
Életkori megoszlás				
N	Átlag	SD	Min.	Max.
2030	53,5	5,7	32	80
Életkor az első menstruáció idején				
N	Átlag	SD	Min.	Max.
1842	48,0	4,7	21	71
Utolsó menstruáció óta eltelt idő (években)				
N	Átlag	SD	Min.	Max.
1843	5,8	6,2	0	60
Dohányzás (napi cigaretták száma)				
N	Átlag	SD	Min.	Max.
1505	2,7	6,9	0	90

II. táblázat

Beválogatáskor mért fizikális paraméterek

	Átlag	Min.	Max
Testsúly	68,8	30	164
Magasság	163,0	105	198
RR systole	132,0	80	250
RR diastole	83	40	180

Az elsődleges paraméter, az életminőség összpontszám elemzését külön elvégeztük a vizsgálatot a protokoll szerint befejező betegeken is (1948 ilyen beteg volt), a többi eredményt az értékelhető betegcsoporton elemeztük. Az átlagos pontszámok mellett feltüntetjük az átlagos csökkenések értékét is (III./a-i táblázatok).

Összesen 2 beteg (a beválogatott betegek 0,1%-a) szá-

III./a táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	92,3	–
3.	86,8	5,5
6.	81,0	11,3
9.	76,8	15,6
12.	73,2	19,1
Összpontszám protokoll szerinti betegeken		

III./f táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	14,4	–
3.	13,6	0,8
6.	13,0	1,5
9.	12,2	2,2
12.	11,8	2,7
Mozgékonyág pontszámok		

III./b táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	92,2	–
3.	86,7	5,6
6.	81,0	11,3
9.	76,8	15,5
12.	73,4	18,9
Összpontszám értékelhető betegeken		

III./g táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	15,6	–
3.	15,3	0,2
6.	14,8	0,7
9.	14,5	1,1
12.	14,2	1,3
Szabadidős tevékenységek pontszámai		

III./c táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	11,2	–
3.	10,2	1,0
6.	9,1	2,1
9.	8,1	3,1
12.	7,5	3,7
Fájdalom pontszámok		

III./h táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	9,8	–
3.	8,9	0,9
6.	8,1	1,7
9.	7,6	2,2
12.	7,2	2,6
Általános egészségérzet pontszámok		

III./d táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	7,0	–
3.	6,4	0,7
6.	5,9	1,2
9.	5,5	1,6
12.	5,2	1,9
Napi tevékenység pontszámok		

III./i táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	25,8	–
3.	24,4	1,4
6.	22,7	3,1
9.	21,8	4,1
12.	20,7	5,1
Gondolati tevékenység pontszámok		

III./e táblázat

Hónap	Átlag pontszám	Átl. csökkenés
0.	8,4	–
3.	7,9	0,5
6.	7,4	0,9
9.	7,0	1,3
12.	6,8	1,6
Ház körüli tevékenységek pontszámai		

molt be az alábbi 5 nemkívánatos eseményről: myoma, rossz közérzet, kiütés, légzési nehézség, romló libidó. Súlyos nemkívánatos eseményt nem jelentettek.

MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunkban, melyben 2019 betegről nyertünk értékelhető adatokat, az életminőség-összpontszám és az egyes részösszegek (fájdalom, napi tevékenység, ház kö-

rüli tevékenység, mozgékony-ság, szabadidős tevékenység, általános egészségérzet, gondolati tevékenység) is jelentősen javultak ($p < 0,0001$) mind az értékelhető, mind a protokoll szerinti beteg körében. A 95%-os konfidencia-intervallumok alapján megállapítható, hogy a kezdeti értékhez képest a javulás már a 3. hónaptól kezdve szignifikáns. A nemkívánatos események gyakorisága 0,1%, súlyos nemkívánatos esemény nem volt.

Összegzésképpen megállapítható, hogy a Livial kevés mellékhatással rendelkező, jól tolerálható készítmény, mely a nők osteoporózis-függő életminőségét már a 3. hónaptól jelentősen javítja.

IRODALOM

1. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women *Maturitas* 2002. 30. 41:1. 35-43.
2. Rymer J, Robinson J, Fogelman I Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001. 12:6. 478-83.
3. Parviainen MT, Jaaskelainen K, Kroger H, Arnala I, Alhava E Urinary bone resorption markers in monitoring treatment of symptomatic osteoporosis *Clin Chim Acta* 1999. 279:1-2. 145-54.
4. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Bennink HJ Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999. 13:4. 230-7.