

Redactie-adres: postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070 - 40 70 07
Abonnementen: postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, telefoon 020 - 5 18 28 28

JAARGANG 23

10

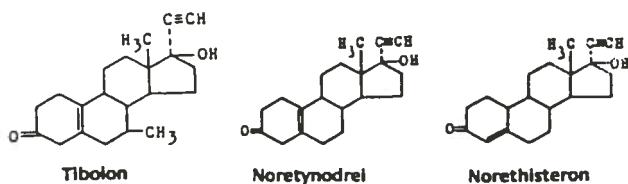
OKTOBER 1989

TIBOLON (LIVIAL®), EEN ALTERNATIEF BIJ PERI-EN POSTMENOPAUAZALE KLACHTEN?*

IN DIT NUMMER OOK:

- Flunarizine (aanvulling)

Een behandeling met oestrogenen vormt de basis van een medicamenteuze therapie van peri- en postmenopauzale klachten (Gebu 1988; 22: nr 1). Niettemin is hieraan een aantal nadelen verbonden. De bij de gangbare combinatietherapie met progestativa optredende onttrekkingsbloedingen bijvoorbeeld worden door sommige vrouwen moeilijk geaccepteerd. Bij anderen kan een contra-indicatie tegen de toepassing bestaan. In de loop van de tijd is dan ook een aantal hormonale en niet-hormonale alternatieven met meer of minder succes beproefd. Zo zijn androgenen of anabolica op zichzelf wel effectief maar staan bijwerkingen een langdurige toepassing ervan in de weg. Progestativa zijn eveneens werkzaam, doch hoofdpijnklaften en stemmingsveranderingen vormen een belemmering voor langdurig gebruik. Het effect van clonidine valt tegen. Is tibolon nu een alternatief?



Tibolon lijkt wat zijn chemische structuur betreft op noretynodrel: het is daarvan afgeleid door substituering op de 7-plaats met een methylgroep. Ook heeft het sterke gelijkenis met norethisteron, een progestativum met lichte androgene en anabole eigenschappen dat onder andere als zodanig wordt toegepast in orale anticonceptiva. Het is bekend dat kleine veranderingen in de structuur de eigenschappen van een steroïd aanmerkelijk kunnen beïnvloeden. In dierproeven heeft tibolon zwak oestrogene, androgene en progestatieve

eigenschappen. Het heeft meer oestrogene en minder progestatieve activiteit dan norethisteron. In dit opzicht is er dus een duidelijk verschil.

Tibolon wordt goed geresorbeerd, metabolisering in deels actieve metabolieten vindt plaats in de lever. De betrekkelijk lange halfwaardetijd maakt eenmaal daags doseren mogelijk.¹ Bij proeven met apen is het middel, evenals oestrogenen, in staat gebleken opvliegingen - gemeten aan fluctuaties van de huidtemperatuur - tegen te gaan.² Dit wil zeker niet zeggen dat de stof vooral een oestrogene werking heeft, androgenen en progestativa hebben eenzelfde invloed: ook het verwante norethisteron is in staat het aantal opvliegingen te verminderen.³

Onderzoek bij de mens wijst uit dat tibolon een duidelijke ovulatierepmer is. De stof is vervolgens uitvoerig getest op het onderdrukken van peri- en postmenopauzale symptomen. Zowel in dubbelblind 'cross-over'-onderzoek als in langdurige dubbelblinde vergelijkingen met placebo is effect gezien met een minimale dosis van 2,5 mg per dag.^{4 5} Opvliegingen en overmatige transpiratie blijken vrijwel altijd goed te reageren, maar ten aanzien van andere klachten zoals stemmingsveranderingen geven enkele onderzoekingen een minder uitgesproken verbetering te zien, terwijl andere hooguit in de richting van verbetering wijzen.^{6 7} In vergelijking met 2 mg estradiolvaleraat wordt een nagenoeg even grote beïnvloeding van opvliegingen en transpiratie gezien, maar is de invloed op stemmingsparameters in vergelijking met estradiol minder positief.⁸ Een ander onderzoek waarbij verschillende oestrogenen worden vergeleken, laat zien dat 2,5 mg tibolon effectiever is dan 2-4 mg estriol en mogelijk iets minder werkzaam is dan 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen.⁹

In de meeste onderzoekingen wordt weinig aandacht besteed aan klachten veroorzaakt door atrofie van het uretro-vaginale epltheel. Het is dan ook onzeker in hoeverre tibolon hierop enige invloed heeft. In een onderzoek waar hiernaar overigens slechts zijdelings is gekeken, is geen duidelijke klinische verbetering gezien.⁶ Wel is in een ander onderzoek enige verbetering van het cytologische beeld van het vagina-epitheel gevonden.¹⁰

Tibolon lijkt een gunstige invloed te hebben op de calciumhuishouding in de postmenopauze. De cal-

* Dr J.F.F. Lekkerkerker, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie
Met dank aan dr R. Barentsen, prof. dr F.B. Lammes en prof. dr R. Rolland

cium/creatinine-ratio in de urine daalt terwijl in een twee jaar durend onderzoek de botdichtheid niet afneemt zoals dat, voorspelbaar, in de controlegroep wel het geval is. Het belangrijkste onderzoek hierover dat zich over een lange periode uitstrekt wordt helaas gekenmerkt door een grote uitval.¹¹ De resultaten hiervan zullen daarom door andere onderzoeken moeten worden bevestigd.

Behalve aan de gunstige eigenschappen van tibolon zal aandacht moeten worden besteed aan eventuele nadelige effecten. Hoofdpijnklachten en nadelige stemmingsveranderingen, zoals die worden gezien bij behandeling met progestativa, lijken niet voor te komen. Bloeddruk en gewicht tonen geen verandering. De invloed op de glucosetofwisseling is gering, een lichte vermindering van de glucosetolerantie is waargenomen. Leverfunctiestoornissen zijn incidenteel beschreven. Controle van leverfunctie en glucosepiegel is bij langer durende behandeling met tibolon dan ook gewenst, maar is zeker aangewezen bij patiënten met een gestoord koolhydraatmetabolisme en bij patiënten met leveraandoeningen. Stollingsfactoren worden door tibolon niet merkbaar beïnvloed met uitzondering van een stijging van het antitrombine-III-gehalte, een toeneming van het aantal trombocyten en een daling van het fibrinogeen gehalte.¹² Verder daalt de concentratie van thyroxine-bindend globuline (TBG) en daardoor die van T₄. Al deze veranderingen, die klinisch overigens niet relevant zijn, worden verklaard door de licht androgene eigenschappen van de stof.

Orale therapie met oestrogenen heeft een duidelijke invloed op het lipidenpatroon in het bloed. Het triglyceridegehalte en de HDL-concentraties stijgen. De triglyceridestijging is wellicht ongunstig; daarentegen wordt de HDL-stijging in relatie gebracht met de waargenomen gunstige invloed van postmenopauzale oestrogeentherapie ten aanzien van het cardiovasculaire risico. De invloed van tibolon op het lipidenspectrum lijkt echter sterk op die van de 19-nortestosteronderivaten, waartoe het behoort en die vrijwel alle enige androgene activiteit bezitten: het triglyceride- en vooral het HDL-gehalte dalen. Dit wil nog niet zeggen dat tibolon op zich zelf een ongunstig effect heeft op de vetstofwisseling doch enige voorzichtigheid is toch wel geboden. Tot nu toe lijkt bij langduriger toediening van tibolon het effect op het HDL-gehalte weer wat te verminderen, waarbij de aanvankelijke daling voor een deel teniet wordt gedaan. Meer onderzoeken over lange perioden zijn zeker wenselijk, vooral naar de eventuele cardiovasculaire consequenties van deze bevindingen.¹³

Langdurige behandeling met oestrogenen zonder cyclische toediening van progesteron geeft aanleiding tot een stimulering van het endometrium met een kans op maligne ontaarding. Bij langdurige behandeling met tibolon is juist hieraan de nodige aandacht besteed. Er zijn vele endometriumbiopsieën verricht, waarbij stimulering van het endometrium niet of slechts in zeer beperkte mate is gezien. Het hiervoor uitgevoerde onderzoek lijkt wat dit betreft zowel kwalitatief als kwantitatief voldoende te zijn. Vaginaal bloedverlies komt tijdens behandeling met tibolon slechts zeer sporadisch voor. De gebruikelijke voorzorgen moeten dan in acht worden genomen: dit zal vrijwel altijd betekenen

dat ook een gynaecologisch onderzoek moet worden verricht.

De toepassing van tibolon is gecontraïndiceerd bij aanwezigheid van hormonaal beïnvloedbare tumoren. Vooralnog lijken vrouwen met een trombo-embolische gebeurtenis in de anamnese of met leverfunctiestoornissen niet in aanmerking te komen voor een behandeling met deze stof. Voorzichtigheid is geboden bij diabetici en bij patiënten met stoornissen van de vetstofwisseling.

CONCLUSIE

Hoewel tibolon sterk lijkt op het progestativum norethisteron, heeft het verhoudingsgewijs een meer oestrogene en een iets minder uitgesproken progestatieve werking. Evenals oestrogenen heeft het een gunstige invloed op sommige klachten die vooral vroeg in de postmenopauze optreden, met name opvliegingen en overmatige transpiratie. Volgens de nu beschikbare gegevens lijken de later optredende, lokale klachten, veroorzaakt door atrofie van het uretro-vaginaal epitheel, met tibolon niet voldoende te beïnvloeden. De kans op stimulering van het endometriumslimvlies is te verwaarlozen. Toediening van cyclisch progesteron is daarom niet nodig. Het feit dat geen onttrekkingsbloedingen optreden maakt toepassing van deze stof aantrekkelijk. Het mist overigens de veronderstelde gunstige beïnvloeding van orale oestrogeentherapie op het lipidenpatroon; zelfs is er een, mogelijk passagere, daling van de spiegel van het 'beschermende' HDL, in welk opzicht er een gelijkenis is met androgenen. Behandeling van postmenopauzale klachten is langdurig; vaak gedurende vele jaren. De veiligheid op lange termijn is daarom een zaak die de nodige aandacht verdient. Zo langzamerhand is van oestrogeentherapie het nodige bekend en blijkt de uiteindelijke balans positief te zijn (Gebu 1988; 22: nr 1). Ten aanzien van tibolon zijn er wat dit betreft nog onzekerheden, met name ten aanzien van de mogelijke invloed op cardiovasculair gebied. Langdurig onderzoek bij grote groepen patiënten is dan ook gewenst. Op grond hiervan valt de toepassing van tibolon te overwegen bij vrouwen in de postmenopauze die vooral last hebben van opvliegingen en aanvallen van transpiratie voor wie om die redenen medicamenteuze therapie in aanmerking komt. De dosering bedraagt 2,5 mg (1 tablet) per dag, dit is tevens de maximale dosering. Het verdient aanbeveling de behandeling van tijd tot tijd te onderbreken om na te gaan of voortzetting ervan nog zinvol is.

Trefwoorden:

tibolon, oestrogenen, progestativa, postmenopauzale klachten; tibolon bij -

LITERATUURREFERENTIES

1. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD 14. *Maturitas* 1987; (S 1): 3-13.
2. Jelinek J, Kappen A, Schonbaum E et al. A primate model of human postmenopausal hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1224-1228.
3. Paterson MEL. A randomized double-blind cross-over trial into the effect of norethisterone on climacteric symptoms and biochemical profiles. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 464-472.
4. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M et al. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduction* 1982; 6: 81-91.
5. Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987; (S 1): 25-33.
6. Aloysio D, Fabiani AG, Mauloni M et al. Use of Org OD 14 for the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1987; (S 1): 49-65.
7. Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch Gynecol* 1983; 234: 27-31.
8. Crona N, Samsioe G, Lindberg UB et al. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14. Comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas* 1988; 9: 303-309.
9. Volpe A, Facchinetti F, Grasso A et al. Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. *Maturitas* 1986; 8: 327-334.
10. Punnonen R, Liukko P, Cortes-Prieto J et al. Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in postmenopausal and oophorectomized women. *Maturitas* 1984; 5: 281-286.
11. Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of a synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980; 280: 1207-1209.
12. Parkin DE, Smith D, Azzawi AL et al. Effects of long-term Org OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. *Maturitas* 1987; 9: 95-101.
13. Volpe A, Campanini D, Golinelli S et al in: *Gynecological endocrinology. Lipid metabolism and menopause*, 655-655. Eds. Genazzani AR, Volpe A, Facchinetti F. Parthenon Publishing Group, New Jersey 1987.

FLUNARIZINE* (AANVULLING)

De toepassing van flunarizine voor de behandeling van duizeligheid en de profylaxe van migraine is eerder in het Geneesmiddelenbulletin aan de orde geweest (Gebu 1988; 22: nr 10). De in dat artikel genoemde bijwerkingen, zoals extrapiramidale stoornissen en depressies behoeven, in verband met recente publikaties hierover, meer aandacht en worden in het navolgende uitgebreider besproken.

Extrapiramidale verschijnselen en depressies zijn tussen 1985 en 1987 door verschillende, deels reeds in het vorige artikel genoemde, auteurs vermeld.¹⁻⁷

Op grond van observaties bij ruim 3000 patiënten, om verschillende redenen behandeld met 10-20 mg flunarizine, werd de incidentie van extrapiramidale verschijnselen en depressies te zamen geschat op 0,5%. Bij patiënten boven 65 jaar varieerde de gevonden incidentie - voornamelijk van parkinsonisme - tussen 1,5% bij gebruik van 10 mg en 7,5% als 20 mg flunarizine werd gebruikt.⁸ Daarbij moet worden aangetekend dat doseringen boven 10 mg per dag, in verband met de grotere kans op bijwerkingen, ook niet worden aanbevolen.

Vervolgens zijn in verschillende onderzoeken parkinsonisme en andere dyskinesieën (o.a. akathisie) beschreven bij gebruik van flunarizine (en cinnarizine) bij merendeels oudere patiënten. De toegediende hoeveelheid (5-11,5 mg/dag) ging niet of vrijwel niet uit boven de gebruikelijke therapeutische dosering. Bij het overgrote deel van de patiënten ontstonden de verschijnselen in de loop van een aantal maanden tot een

jaar. Bij de meesten verdwenen ze geleidelijk na staken van de behandeling, bij enkelen waren ze echter na één à twee jaar nog aanwezig, soms ook nog nadat een antiparkinsontherapie was ingesteld.⁹⁻¹⁵

Gezien de verschijningsvorm van de motore bijwerkingen wordt verondersteld dat deze stoffen een storende invloed hebben op de synthese of afgifte van neurotransmitters, vooral van dopamine.^{9-11 15} Een onderzoek naar het effect van flunarizine (aanvankelijk 20 mg/dag, later 10 mg/dag) bij patiënten met de ziekte van Parkinson moest zelfs voortijdig worden afgebroken omdat de verschijnselen bij een aantal van deze patiënten verergerden.¹⁶ In hoeverre een eventueel latent aanwezige ziekte van Parkinson bij het ontstaan van deze symptomen een rol speelt is niet duidelijk.¹⁰

Daarnaast zijn nog gevallen van depressie gerapporteerd, alle verdwijnend nadat de toediening van flunarizine was gestaakt.^{9 15 17}

Voor flunarizine (en ook voor het structureel hieraan verwante cinnarizine) geldt dat de voorschrijvende arts steeds op de beschreven bijwerkingen bedacht moet zijn en ook tijdens de behandelingsperiode hierop waakzaam moet blijven.

Voor flunarizine is, zeker bij de behandeling van duizeligheid, een zeer bescheiden rol weggelegd.¹⁸ Als men er al toe overgaat dan is geregelde controle op depressieve verschijnselen en vooral bij oudere patiënten op extrapiramidale verschijnselen noodzakelijk. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson dient flunarizine niet te worden voorgeschreven.

Trefwoorden:

flunarizine; extrapiramidale stoornissen bij gebruik van -; depressies bij gebruik van -

* Met medewerking van prof. dr W.J. Oosterveld
Met dank aan dr M.W.J.M. Horstink

LITERATUURREFERENTIES

1. Chouza C, Caamano JL, Aljanati R et al. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986; i: 303-304.
2. Meyboom RHB, Ferrari MD, Dieleman BP. Parkinsonism, tardive dyskinesia, akathisia and depression induced by flunarizine. *Lancet* 1986; ii: 292.
3. D'Alessandro R, Benassi G, Morganti G. Side effects of flunarizine. *Lancet* 1986; ii: 463.
4. Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S et al. Side effects of flunarizine. *Lancet* 1986; ii: 464.
5. Laporte JR, Capella D. Useless drugs are not placebos: lessons from flunarizine and cinnarizine. *Lancet* 1986; ii: 853-854.
6. Di Rosa AE, Morgante L, Meduri M et al. Parkinson-like side effects during prolonged treatment with flunarizine. *Func Neurol* 1987; 2: 47-50.
7. Kandela P. Migraine. *Lancet* 1985; i: 67-68.
8. Agnoli A, Nappi G. Letters. Useless drugs? *Lancet* 1986; ii: 27.
9. Micheli F, Pardal MF, Gatto M et al. Flunarizine- and cinnarizine-induced extrapyramidal reactions. *Neurology* 1987; 37: 88-884.
10. Benvenuti F, Baroni A, Bandinelli S et al. Flunarizine-induced parkinsonism in the elderly. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 600-608.
11. Lugaesi A, Montagna P, Gallassi R et al. Extrapyramidal syndrome and depression induced by flunarizine. *Eur Neurol* 1988; 28: 208-2.
12. Capellà D, Laporte JR, Castel JM et al. Parkinsonism, tremor and depression induced by cinnarizine and flunarizine. *Br Med J* 1988; 297: 722-723.
13. Assmann VCCA, Perquin WVM, Touw DJ. Extrapyramidale bewegingsstoornissen na gebruik van flunarizine. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 32: 940-943.
14. Rostin M, Montastruc JL, Guiraud-Chaumeil B et al. Survenue d'un syndrome extrapyramidal lors d'un traitement prophylactique de la migraine avec la flunarizine. *Therapie* 1988; 43: 239-244.
15. Mangone CA, Herskovits E. Extrapyramidal and depressive side reactions with flunarizine and cinnarizine. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1989; 52: 288-289.
16. Hefner R, Baas H, Fisher PA in: New trends in clinical neuropharmacology. Incompatibility of flunarizine in Parkinson's disease: results of a double blind trial, 34-36. Ed. Bartko D et al. John Libbey & Co Ltd, 1988.
17. Pradalier A, Vincent D, Dry J. Flunarizine et syndrome dépressif. *Therapie* 1988; 43: 57-6.
18. Wright T in: Dizziness, a guide to disorders of balance. Management of the dizzy patient, Chapter 8, 227-232. Croom Helm, London 1988.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

prof. dr E. van der Does (voorzitter), Rotterdam; P. C. M. van den Berg, Amsterdam; dr J. R. B. J. Brouwers, Heerenveen; S. Flikweert, Nijkerk; prof. dr F. W. J. Gribnau, Nijmegen; prof. dr C. J. de Groot, Amsterdam; dr J. V. T. H. Hamerlynck, Amsterdam; dr A. L. M. Kerremans, Helmond; dr J. F. F. Lekkerkerker, Enschede; dr H. Mattie, Leiden; prof. dr M. F. Michel, Rotterdam; prof. dr A. S. J. P. A. M. van Miert, Utrecht; dr I. L. D. Nauta, Nijmegen; Mw. dr B. C. P. Polak, Rotterdam; prof. dr F. Schwarz, Bilthoven; R. W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie:

prof. dr E. van der Does (voorzitter); prof. dr M. N. G. Dukés (adv. lid).
Kopenhagen: Mw. L. T. W. de Jong-van den Berg, Groningen;
prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; prof. dr J. P. Nater, Groningen;
Mw. M. Pannevis, Rotterdam

Redactiestaf-/secretariaat:

Mw. H. H. Kortland-Brinkman/Mw. M. Brouwer-Klopper,
Mw. J. J. Doorschodt-van der Steenhoven
Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), Telefoon (070) 407007

Distributie, abonnementen

Wegener-Tijdschriften Groep
Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, Telefoon (020) 51 82 828
Basislayout: Trudi van Tilborgh

ISSN: 0304-4629

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.