

Aromataz İnhibitörlerinin Ovulasyon İndüksiyonunda Kullanımı

‘The use of aromatase inhibitors for ovulation induction’

Anat Hershko Klement ^{a,b} and Robert F. Casper ^{a,b}

^aDivision of Reproductive Sciences, Fran and Lawrence Bloomberg Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toronto, The Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital

^bTCART Fertility Partners, Toronto, Ontario, Canada

Çeviri:

Uzm.Dr. Rıza Efendi KARACA

Doç.Dr. Cihangir Mutlu ERCAN

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Etlik/Ankara

Derleminin Amacı: İnfertil nüfusun yaklaşık %15'i ovulatuar bir bozuk ile karşı karşıya olup; bunların sınıflandırılmasında çoğu WHO grup 2 içerisinde. Bu durum dünya çapında, milyonlarca hastanın varlığı ve ovulasyon indksiyonu için basit, etkili ve iyi tolere edilen bir yöntemin gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu derlemede, biz WHO grup 2 anovulasyon alt grubunda letrozol kullanımını tekrar gözden geçirerek geçmiş yıllardaki literatürün letrozolün pratik kullanımına olan katkısını değerlendirdik.

Bulgular: PCOS hastalarında klomifenle letrozolü karşılaştıran randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada düzenli cinsel ilişkisi olan 750 vaka değerlendirildiğinde canlı doğum oranları letrozol lehine yüksek bulunmuştur. [rate ratio 1.44,95% confidence interval (95% CI) 1.10–1.87] PCOS hastalarında tek başına veya başka medikal tedavilerle letrozol kullanımını araştıran çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde de yine canlı doğum oranları klomifen sitratla karşılaştırıldığında letrozol lehine yüksek bulunmuştur. [odds ratio (OR) 1.64, 95% CI 1.32–2.04] İnfertil kadınlardan letrozol kullanımı sonrası doğan çocukların konjenital anomali yönünden klomifen sitrat ve spontan gebelikle karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla; %2.9, 2.5 ve 3.9).

Özet: Yüksek seviyeli kanıtlar PCOS grubunda letrozolün ovulasyon indüksiyonunda birinci seçenek ilaç olmasını desteklemektedir. Artan letrozol kullanımıyla sağlanacak gebelik takipleri fetal güvenilirlik için ek katkı sağlayacaktır.

Giriş:

Aromataz inhibitörleri ile polikistik ovaryan sendromlu hastalarda alternatif bir ovulasyon indüksiyon ajanı olarak tanışmamızın üzerinden on yıldan daha uzun bir zaman geçti. Başlangıçtaki hasta popülasyonu aromataz inhibitörlerinin bu alanda kullanımına kanıt arayan çalışmalarda klomifen sitrata yanıt alınamayan veya klomifen sitrat tedavisi sonrası östrojen reseptör deplesyonuna bağlı ince endometrial kalınlığa sahip WHO grup 2 hastalardan oluşmaktaydı. Başlangıçtaki bu çalışmaların sonuçları pozitif ve mevcut ovulasyon indüksiyon ajanlarına yeni bir alternatif sunuyordu. Bundan sonra yapılan birçok klinik çalışma da aromataz inhibitörlerinin WHO grup 2 anovulasyon grubundaki etkinliğini sürekli olarak güçlendirdi. Letrozol bu gruptan ovulasyon indüksiyonu amacıyla en sık kullanılan ve değişik derecede klinik kullanıma girmiş 3. kuşak bir aromataz inhibitörüdür. Günümüzde letrozolün geçerli tek kullanım alanının postmenapozal östrojen reseptörü pozitif meme kanseri olmasına rağmen tüm dünyada etkin şekilde ovulasyon indüksiyonu için endikasyon dışı olarak reçete edilmektedir. Geçtiğimiz yıl yapılan çalışmalarda letrozolün birinci seçenек bir ovulasyon indüksiyon ajanı olarak kullanımıyla ilgili oldukça güçlü veriler elde edilmiştir. Diğer taraftan da aromataz inhibitörlerinin reproduktif tıpta ovaryan hiperstimulasyon riskinin azaltılmasında, frozen embryo transfer sikluslarında endometriumun hazırlanmasında, onkoloji hastalarının fertilite koruma amaçlı ovulasyon indüksiyonlarında ve daha fazla amaçla kullanımıyla ilgili giderek artan bir kabul vardır.

Biyolojik Temel:

Klomifen sitrat uzunca bir süredir ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılmaktadır ve başarılı bir ovulasyon indüksiyonları ile sağlıklı gebelikler ve canlı doğumlar sağlamıştır. Reprodüktif tıpta bu kadar uzun kullanım süresine rağmen oldukça fazla sayıdaki yan etkisi ve kullanım kısıtlılığı alternatif tedavi arayışlarına sebep olmuştur. Klomifen sitratla ilgili problemlerin bir kısmının kaynağı etki mekanizmasıyla (selektif östrojen reseptör modulatorü; östrojen reseptörleri üzerinde ağırlıklı olarak antagonistik etkilere sahiptir), bir kısımda hipoöstrojenik yan etkileri (ateş basmaları, mood değişiklikleri ve baş ağrısı) içeren durumlardandır ki; aslında bu etki özellikle başarılı bir ovulasyon indüksiyonunda bile gebelik şansını azaltması nedeniyle endometrium ve servikal mukus üzerinde çok daha önemlidir. Klomifen sitratın diğer kullanım sınırlayıcı özellikleri ise kısıtlı etkinliği (ovulasyon indüksiyonunda yaklaşık %25 rezistans) ve yüksek çoğul gebelik oranını kapsamaktadır (%5-8). Metformin; klomifen sitratın etki potansiyelini artırma konusundaki etkinliği üzerinde çalışılan bir oral ajan olsa da, son çalışmalar tek başına veya klomifen sitratla kombine edildiğinde gebelik oranları üzerine olumlu etkisinin olmadığını göstermiştir (PPCOS 1 çalışması). Alternatif ovulasyon indüksiyon seçeneklerini ise yüksek maliyeti ve yakın monitörizasyon gerekliliği ile enjekteabl gonadotropinler ve laparoskopik ovaryan drilling gibi intraoperatif komplikasyon ve pelvik adezyon ihtimali olan yüksek maliyetli kompleks cerrahi prosedürler oluşturmaktadır. Gerek oral gerek

enjektebl ovulasyon indüksiyon ajanlarındaki anılan problemler nedeniyle 2001 yılında aromataz inhibitörleri alternatif bir tedavi olarak önerilmiştir. Kullanım mantığı; östrojen biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan aromataz enziminin inhibisyonu ile hipotalamo-hipofizer gonadotropin aksındaki östrojenin negatif feedback etkisini ortadan kaldırarak gonadotropin sentezinin artmasına ve sonuç olarak folikül gelişiminin uyarılmasına sebep olmasıdır. Kломifen sitrata göre kısa yarılanma ömrü ve vucuttan daha hızlı atılması daha az antiöstrojenik etkiyle ilişkilidir. Ayrıca kломifen sitratin tersi olarak östrojen reseptör deplesyonu ve hedef dokularda antiöstrojenik etki aromataz inhibitörlerinde izlenmemektedir.

Letrozol kullanım trendleri:

Bu avantajlarına ve birçok destekleyici klinik çalışmaya rağmen 2013 yılında letrozol halen ovulasyon indüksiyon alanında birinci seçenek olma rolünü üstlenememiştir. Aralık 2013’de hekimlerin Letrozol’un reçetelenmesine yönelik tutumlarını ele alan bir çalışma yayınlandı. Bu çalışma ABD genelinde Asiste Reprodüktif Teknolojiler Derneği kliniklerini içeren geniş katılımlı bir anket çalışmasıydı. Çalışmada ki sonuçlara göre; doktorların sadece %14,9’u letrozolu WHO grup 2 hastalardaki ovulatuvar bozuklukların tedavisinde kullanırken, kliniklerin yaklaşık %20’si bu tedaviyi hiç kullanmadığını bildirmişlerdir. Letrozol konusundaki bu tercihlerin sebebi incelendiğinde; doktorlarının çoğunun diğer tedavi seçeneklerini tatminkar bulduğu ve Novartis uyarısının etkisini görmekteyiz. Novartis uyarısı; ASRM’de 2005 yılında sunulan ve letrozol ile oluşan gebeliklerde spontan gebeliklerle karşılaştırıldığında kardiyak başta olmak üzere artmış anomali oranı olduğunu iddia eden bir çalışma özeti ardından yayınlanmıştı. Bu çalışma metodolojik olarak kusurluydu ve bu nedenle de hiç yayınlamadı, ancak yine de ilaç üreticileri ve FDA üzerinde premenapozal kadınlarda letrozol kullanırken fetal malformasyonlar konusunda bir uyarı yayınlatacak kadar etki bırakmıştı. Sonrasında yayınlanan ve 911 kломifen sitrat ve letrozole tedavisi sonrası doğan bebeği içeren Kanada kökenli bir çalışmada toplam konjenital ve kromozomal anomali sayısı; letrozol grubunda 514 bebekte 14 (%2,4), kломifen sitrat grubunda ise 397 bebekte 19 (%4,8) olarak rapor edilmiştir. Major malformasyon oranı letrozol grubunda %1,2 (6/514) ve kломifen sitrat grubunda ise %3,0 (19/397) idi. Oranlar arası farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte kломifen sitrat grubunda 7 (%1,8) yenidoğana karşılık letrozole grubunda sadece bir vaka ile (%0,2) konjenital kalp anomali oranı anlamlıydı ($p=0.02$) Bu çalışma Novartis açıklamasından sadece bir yıl sonra yayınlanmasına rağmen önceden açıklanan kaygılarda bir düşüşe veya bir politika değişikliğine sebep olmamıştır.

Letrozol ile Kломifeni Karşılaştıran NICHD Reproductive Medicine Network Çalışması:

NICHD Reproductive Medicine Network tarafından yapılan çok merkezli, çift kör, 750 PCOS vakasının kломifen sitrat yada letrozol ile 5 aya kadar olan tedavilerini içeren çalışma Temmuz 2014

tarihinde New England Journal of Medicine da yayınlandı. Ana değerlendirme ölçütü çalışma boyunca olan canlı doğum oranları idi. Bu çalışmanın önemi titiz metodolojisi ve doğum oranları arasındaki farkı ortaya koyabilecek kadar güçlü olmasından kaynaklanıyordu. Tüm hastaların en az bir patent tüpü, normal bir uterin kavitesi ve partnerlerinin çalışmaya dahil olma tarihinden itibaren en fazla bir yıl içinde 14 milyon/ ml den daha fazla sperme ve en az birinde motilitenin değerlendirildiği sperm sayımına sahipti. Başlangıç dozu letrozole için günde 2,5 mg, klomifen sitrat için ise 50 mg idi ve ikiside spontan veya indüklenmiş siklusun 3. gününde başlanarak takip eden 5 günde kullanıldı. Her iki grupta da cevap alınamadığında (ovulasyonun olmaması) doz arttırıldı. Tüm çiftlerin çalışma boyunca düzenli cinsel ilişkileri vardı. Araştırmacılarında öngördüğü gibi, canlı doğum oranı letrozol kolunda, klomifen sitrat koluna göre konsepsiyon sonrası kayıp hızlarında fark olmaksızın, daha fazlaydı. [(rate ratio 1.44 [95% confidence interval (95% CI) 1.10–1.87] Ovulasyon oranı letrozol grubunda klomifen sitrat grubundan daha fazlaydı ve yine konsepsiyon oranları sadece başarılı ovulasyon oluşturulan vakalar arasında değerlendirildiğinde letrozol grubunda canlı doğum oranları daha yüksekti. Gruplar arasında tedaviye bağlı yan etki veya gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark yoktu. Yazarlar çalışma sonucunda letrozol'un PCOS'lu olguların ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrata üstün olduğu sonucuna varırken, tedavi sonrası neonatal sonuçların takip edildiği araştırmaların teşviki ile ilacın güvenilirliğinin araştırılabileceğini vurgulamışlardır.

Cochrane meta analizi :

Bu Cochrane derlemesinin amacı PCOS'lu olguların ovulasyon indüksiyonunda letrozol veya klomifen sitratın birisinin diğerine üstünlüğünü tespit etmektir. Cochrane grubu PCOS vakalarında aromataz inhibitörünü tek başına veya diğer ilaçlar ile kombine eden tüm randomize kontrollü çalışmaların meta-analizini yaptı. Birincil sonuçlar olan OHSS ve canlı doğum oran analizleri bu yıl yayınlandı. Canlı doğum oranları, dokuz çalışmaya dayanıyordu (n=1783) ve ovulasyon indüksiyonu ve takiben planlı ilişki için kullanılan letrozol, klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında daha yüksek doğum oranlarına sahipti: [Odds Ratio (OR) 1.64 (95% CI 1.32–2.04)]. OHSS ise her iki grupta hiç görülmeyen veya çok az rastlanılan bir komplikasyon olup klomifen sitrat letrozol ile karşılaştırıldığında aralarında fark olduğuna dair kanıt yoktu. (Yedi çalışma, n=1808) İkincil sonuçlar düşük ve çoğul gebelik oranları olarak rapor edildi: Düşük oranlarında fark kaydedilmez iken [OR 0.91 (95%CI 0.61–1.36)] çoğul gebelik oranları letrozol grubunda klomifen sitrattan istatistiksel olarak anlamlı daha düşük hesaplanmıştı [OR 0.38 (95% CI 0.17–0.84)] Çalışma için önemli nokta canlı doğum ve gebelik sonuçları için kanıt derecesi muhtemelen çalışma metodlarının kayıt kalitesindeki zayıflığa ve ilgili çalışmalarda biasa bağlı olarak düşük olarak belirlenmişti. Özellikle canlı doğum oranını bildiren çalışmalarda sonuçlar letrozol aleyhine görünmekteydi. Bu nedenle yazarlar letrozolün PCOS hastalarından daha önceden tedavi almamış ve klomifen sitrat rezistan olan olgularda daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır.

Letrozol kullanımı sonrası konjenital anomali ile ilgili son veriler:

Ekim 2014 de, açıklanamayan infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonu nedeniyle letrozole ve klomifen sitrat maruziyeti sonrası konjenital anomali oranlarının değerlendirildiği 623 çocuğu kapsayan bir retrospektif çalışma yapıldı. Çalışmanın önemi sadece ilacın kullanım güvenliğine verdiği güvenceye değil aynı zamanda dizaynına da bağlıydı. Araştırmacılar 2007 ila 2011 yılları arasında infertil çiftlerden doğan çocukları spontan, letrozol veya klomifen sitrat tedavisi sonrası oluşan gebelikler olarak karşılaştırmıştır. Bu spesifik dizayn ilaç maruziyeti olanların infertilite değerlendirmesi sırasında veya tedaviye başlamayı beklerken gebe kalan infertil grubun oluşturduğu çok spesifik kontrol grubuyla karşılaştırılmasına olanak veriyordu. Bu da çalışmanın, arka planda da konjenital anomali oranlarının geçerliliğinin güçlenmesini sağlayan bir durumdu. Çalışma grupları spontan gebelik kolunda 171, letrozole kolunda 201, klomifen sitrat grubunda da 251 bebeği kapsamaktaydı. Toplam malformasyon oranları (yapısal ve kromozomal anomalileri içeren) % 2.9, 2.5 ve 3.9 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Karşılaştırma yapısal anomaliler ile kromozomal anomaliler arasında yapıldığı zamanda anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç:

Geçtiğimiz yıl PCOS hastalarında geçerli ovulasyon indüksiyon pratiğini değiştirme olasılığı olan kanıta dayalı tıp açısından yüksek değere sahip iki çalışma yayınlandı. Daha bir yıl önce hekimler letrozolu PCOS'lu olgularda ovulasyon indüksiyonu için ilaç tercihlerinden biri olarak görmek şöyle dursun reçete etmekten bile sakınıyorlarken şimdi bahsedilen yayınlar sonrası bu tutumun değiştiğini görmek ilginç olacaktır. Biz letrozol kullanımının hekimler tarafından kabul görmesiyle tüm dünyada kullanımının genişleyeceğine inanıyoruz.

Ayrıca son zamanlarda yayınlanan ve iyi dizayn edilmiş, letrozol ve klomifen sitratın her ikisinde doğum defektleri açısından güvenli olduğunu belirten yayınları da özetledik. Artan letrozol kullanımı neonatal sonuçlarla ilgili muhtemelen daha fazla veri sağlayacak ve bu da ilacın fetal güvenilirliği konusunda daha fazla güvence verecektir. Bizde letrozolü güncel literatür desteğiyle WHO grup2 hastalarda ovulasyon indüksiyonu için birinci seçenek tedavi olarak öneriyoruz.

İpuçları

- *Letrozol PCOS'lu olguların ovulasyon indüksiyonunda canlı doğum oranları açısından klomifen sitrata üstündür.*
- *Letrozol PCOS hastalarında başarılı bir ovulasyon indüksiyonu için klomifen sitrattan üstündür.*
- *Letrozol PCOS hastalarının ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrata göre daha az çoğul gebelik riski oluşturmaktadır.*
- *Letrozol veya klomifen sitrat infertil gruptaki spontan gebeliklerle karşılaştırıldığında doğum defekti gelişim riskini arttırmaz.*