



Dr. Ebru Alper

VAZOMOTOR SEMPTOMLARIN TEDAVİSİNDE NONHORMONAL MEDİKAL TEDAVİLER

Vazomotor semptomlar (VMS) — ateş basmaları ve gece terlemeleri — menopozdaki kadınların yaklaşık %75–80’ini etkileyen, medyan süresi 7,4 yıla ulaşabilen ve yaşam kalitesini belirgin biçimde bozabilen semptomlardır. Menopozal hormon tedavisi (MHT), VMS tedavisinde en etkili seçenek olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte bazı kadınlarda MHT kontrendike olabilir, dikkatli risk değerlendirmesi gerektirebilir veya hasta tarafından tercih edilmeyebilir. Özellikle östrojen duyarlı kanser öyküsü, aktif karaciğer hastalığı veya tromboembolik riskin yüksek olduğu durumlarda hormonal tedavi kullanımı sınırlanabilmektedir. Ayrıca kansere ilişkin kaygılar, meme kanseri tedavisi nedeniyle tamoksifen ya da aromataz inhibitörü kullanımı ve bireysel tercihler, nonhormonal alternatiflere olan gereksinimi artırmaktadır. ^[1,2]

NÖROKİNİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ (NKT)

Hipotalamustaki kisspeptin, nörokinin B ve dinorfin üreten KNDy nöronları, menopozla birlikte ortaya çıkan östrojen azalmasına bağlı olarak hiperaktifte olmakta ve termoregülatuvar aralığın daralmasına yol açmaktadır.^[1] Güncel veriler, vazomotor semptomların gelişiminde bu nöroendokrin sistemin merkezi rol oynadığını göstermektedir. Nörokinin reseptör antagonistleri, bu mekanizmayı hedef alan ilk nonhormonal tedavi grubudur.

Fezolinetant (45 mg/gün, oral)

Fezolinetant, menopoza bağlı orta ve şiddetli vazomotor semptomların tedavisi için onay alan ilk NK3 reseptör antagonistidir. SKYLIGHT faz 3 çalışmaları, fezolinetantın vazomotor semptomların sıklık ve şiddetini plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını, etkinliğin ilk haftadan itibaren başladığını ve uzun dönem kullanımda sürdüğünü göstermiştir. Güncel ağ meta-analizlerinde fezolinetant, nonhormonal tedaviler arasında en etkili seçeneklerden biri olarak değerlendirilmektedir. ^[3,4] En önemli güvenlik konusu karaciğer fonksiyon testlerinde görülebilen yükselmelerdir; bu nedenle tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir. CYP1A2 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. ^[2,4]

Elinzanetant (120 mg/gün, oral)

NK1 ve NK3 reseptörlerini hedefleyen dual etkili bir nörokinin reseptör antagonistidir. Faz 3 OASIS çalışmaları, Elinzanetantın orta ve şiddetli vazomotor semptomların sıklık ve şiddetini plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalttığını, etkinliğin ilk haftadan itibaren başladığını ve uzun dönem kullanımda sürdüğünü göstermiştir. NK1 reseptör antagonizmasına bağlı olarak uyku kalitesi ve menopoza özgü yaşam kalitesi üzerinde ek yararlar sağlayabilmesi, bu ajanı diğer NK3 reseptör antagonistlerinden ayıran önemli özelliklerden biridir. Güncel meta-analizlerde Elinzanetantın vazomotor semptom kontrolü ve uyku kalitesi açısından güçlü etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca endokrin tedavi (tamoksifen veya aromataz inhibitörü) kullanan meme kanseri hastalarında da etkinliği gösterilmiş olup, bu grup için önemli bir nonhormonal tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. ^[5,6] Belirgin karaciğer toksisitesi bildirilmemiştir.



Seçici Serotonin ve Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI/ SNRI)

Vazomotor semptomların tedavisinde en sık kullanılan nonhormonal seçenekler arasında yer almaktadır. Etkilerini serotonerjik ve noradrenerjik yollar üzerinden gösterirler. Bu grup içinde en sık kullanılan ajanlar SSRI'lar arasında paroksetin, escitalopram, sitalopram, fluoksetin ve sertralin; SNRI'lar arasında ise venlafaksin, desvenlafaksin ve duloksetindir. ABD'de yalnızca düşük doz paroksetin mezilat (7,5 mg) VMS tedavisi için onaylıdır. Mevcut veriler, özellikle paroksetin, escitalopram, venlafaksin ve desvenlafaksin vazomotor semptomların sıklık ve şiddetini azaltabildiğini göstermektedir. Klinik pratikte en önemli noktalardan biri ilaç etkileşimleridir. Paroksetin ve fluoksetin güçlü CYP2D6 inhibitörleri olduğundan, tamoksifen kullanan hastalarda tercih edilmemelidir. Bu hastalarda venlafaksin veya sitalopram daha uygun seçenekler olarak kabul edilmektedir. [2,7] Sitalopram ve escitalopram'ın QT uzamasına yol açabileceği, SNRI'lar ile de kan basıncında yükselme görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Gabapentin ve Pregabalin

Gabapentin, özellikle gece terlemeleri ve eşlik eden uyku bozuklukları bulunan kadınlarda etkili bir nonhormonal tedavi seçeneğidir. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, gabapentinin vazomotor semptomların sıklık ve şiddetini azaltabildiğini göstermiştir. Klinik uygulamada genellikle gece 100–300 mg dozunda başlanır ve toleransa göre kademeli olarak artırılır; etkinlik çoğunlukla 900 mg/gün dozunda belirginleşmektedir. En sık görülen yan etkiler sersemlik, baş dönmesi ve uyku halidir. Bu nedenle gece dozlaması tercih edilmekte, aynı zamanda nokturnal vazomotor semptomlar ve uyku bozuklukları üzerinde ek yarar sağlayabilmektedir. Pregabalin için mevcut veriler daha sınırlı olup, etkinliğini değerlendiren ek çalışmalara ihtiyaç vardır. [2,8]

Oksibütinin

Oksibütinin, antikolinergik/antimuskarinik özelliklere sahip olup esas olarak aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan bir ajandır. Randomize kontrollü çalışmalar, oksibütininin vazomotor semptomların sıklık ve şiddetini azaltabildiğini göstermiştir. Özellikle aşırı aktif mesane ve vazomotor semptomların birlikte bulunduğu kadınlarda iki klinik duruma aynı anda etki edebilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte antikolinergik ilaçların uzun süreli ve kümülatif kullanımının bilişsel işlevler üzerindeki olası olumsuz etkileri nedeniyle ileri yaşlarda (>65 yaş) dikkatli kullanılması önerilmektedir. Ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, bulantı ve baş dönmesi en sık bildirilen yan etkiler arasındadır. [2,9]

Klonidin

Klonidin santral alfa-2 adrenerjik agonist etkisiyle sempatik aktiviteyi azaltarak vazomotor semptomlarda sınırlı düzeyde iyileşme sağlayabilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda etkinlik gösterilmiş olmakla birlikte etki büyüklüğü diğer nonhormonal seçeneklere kıyasla daha düşüktür ve sonuçlar tutarlı değildir. Hipotansiyon, baş dönmesi, sedasyon ve ani kesilmesi durumunda rebound hipertansiyon riski nedeniyle güncel kılavuzlar (IMS 2025) klonidini birinci basamak nonhormonal tedavi olarak önermemektedir. Bu nedenle kullanımı seçilmiş olgularla sınırlıdır. [1,2]



Meme Kanseri Öyküsü Olan Hastalar

Meme kanseri öyküsü bulunan veya yüksek riskli kadınlar, vazomotor semptom yönetiminde özel değerlendirme gerektiren bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Kemoterapi ve endokrin tedavilere bağlı olarak erken menopoz gelişebilmekte; tamoksifen ve aromataz inhibitörleri mevcut vazomotor semptomları ortaya çıkarabilmekte veya şiddetlendirebilmektedir. Bu nedenle nonhormonal tedaviler, bu popülasyonda sıklıkla ilk tercih edilen seçenekler arasında yer almaktadır. [6] Elinzanetantın, endokrin tedaviye bağlı vazomotor semptomları olan kadınlarda etkinliği faz 3 çalışmalarla gösterilmiştir. Fezolinetantın bu hasta grubundaki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren çalışmalar ise devam etmektedir (NCT06440967). SSRI/SNRI seçimi yapılırken ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Özellikle paroksetin ve fluoksetin güçlü CYP2D6 inhibitörleri olduklarından tamoksifen kullanan hastalarda tercih edilmemelidir; venlafaksin, desvenlafaksin veya sitalopram daha uygun seçenekler olarak değerlendirilmelidir. [2,7]

Klinik Yaklaşım

Güncel veriler, nörokinin reseptör antagonistlerinin (fezolinetant ve elinzanetant), vazomotor semptomların patofizyolojisini doğrudan hedefleyen mekanizmaları ve güçlü faz 3 çalışma sonuçları nedeniyle birinci basamak nonhormonal tedavi seçenekleri olarak öne çıktığını göstermektedir. SSRI/SNRI'lar, gabapentin ve oksibütinin ise etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş, özellikle hormonal tedavinin uygun olmadığı veya tercih edilmediği kadınlarda önemli alternatifler olarak değerlendirilmektedir. Klonidin, sınırlı etkinliği ve yan etki profili nedeniyle güncel kılavuzlarda daha geri planda yer almaktadır.

Nonhormonal tedavi seçimi; semptom şiddeti, eşlik eden hastalıklar, ilaç etkileşimleri, hasta tercihleri ve tedavi hedefleri dikkate alınarak bireyselleştirilmeli, tedavi gereksinimi düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir. [1,2]



Kaynaklar

1. Panay N, Fenton A, Hamoda H, Hillard T, Islam R, Pedder H, Romero L, Vincent AJ; IMS Recommendations Writing Group. International Menopause Society (IMS) recommendations and key messages on women's midlife health and menopause. *Climacteric*. 2025;28(6):634-656.
2. The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-590.
3. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102.
4. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial (SKYLIGHT 4). *Obstet Gynecol*. 2023;141(4):737-747.
5. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, et al. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and OASIS 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024;332(16):1343-1354.
6. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, et al. Elinzanetant for vasomotor symptoms from endocrine therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(8):753-763.
7. Azizi M, Khani S, Kamali M, Elyasi F. The efficacy and safety of SSRIs and SNRIs in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review of clinical trials. *Iran J Med Sci*. 2022;47(3):173-193.
8. Shan D, Zou L, Liu X, et al. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):564-579.
9. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, et al. Oxybutynin versus placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *JNCI Cancer Spectrum*. 2020;4(1):pkz088.