

Zavod za endokrinologiju ♦ Klinika za unutrašnje bolesti
KBC Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RALOKSIFEN (EVISTA®) U LIJEČENJU POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE - PROFIL BOLESNICE

RALOXIFENE (EVISTA®) IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - THE PROFILE OF THE PATIENT

Darko Kaštelan ♦ Mirko Koršić

Sažetak

Osteoporozna je uz bolesti dojke i srčanožilnog sustava, jedan od vodećih zdravstvenih problema žena u postmenopauzi. Nekoliko različitih terapijskih opcija, uključujući hormonsko nadomjesno liječenje (HNL), bisfosfonate, kalcitonin i selektivne modulatore estrogenih receptora, omogućuje uspješno liječenje ove bolesti. Ipak, budući da je dugotrajna primjena HNL povezana s neželjenim učincima kao što su vaginalno krvarenje i rak dojke, a bisfosfonati, osim na kost, nemaju učinak na druge sustave, raloksifen, kao prvi SERM druge generacije, predstavlja značajan napredak u liječenju postmenopauzalnih žena. Ovisno o tkivu, SERM-ovi djeluju agonistički (kost) odno-

sno antagonistički (dojka) estrogenu. Primjena raloksifena prevenira gubitak kosti, smanjuje učestalost vertebralnih prijeloma u žena s ili bez prethodnog prijeloma, smanjuje učestalost invazivnog, estrogen-receptor pozitivnog, raka dojke, a čini se da smanjuje i učestalost kardiovaskularnih događaja u žena s povišenim rizikom. Nedavno su objavljeni rezultati studije CORE koji su potvrdili rezultate prethodnih studija u pogledu učinka raloksifena na rak dojke, dok se podaci o učinku na koštani sustav nakon 8 godina primjene raloksifena očekuju u najskorijoj budućnosti. Dodatne informacije o učinkovitosti i sigurnosnom profilu raloksifena pružiti će studije RUTH i STAR.

Ključne riječi

osteoporozna, SERM, raloksifen, prijelom, rak dojke, kardiovaskularna bolest

Summary

Osteoporosis, breast cancer and cardiovascular diseases are major health problems among postmenopausal women. Several pharmacologic options for treatment of osteoporosis are available, including hormone replacement therapy (HRT), bisphosphonates, calcitonin and selective estrogen receptor modulators. However, long-term HRT is associated with unwanted side effects such as vaginal bleeding and breast cancer and bisphosphonates, besides bone, have no other benefits. Therefore, raloxifene, the first of the second-generation of SERMs represents a significant improvement in the treatment of postmenopausal women. It could have either estrogen agonist (bone) or antagonist (breast) activity according

to the type of estrogen-responsive tissue. Raloxifene prevents bone loss, reduces the number of vertebral fractures in women with and without prevalent vertebral fractures, induces reduction of estrogen-receptor positive invasive breast cancer and has potential beneficial effect on cardiovascular diseases in women with high risk. CORE study, that was recently published, confirmed previously observed reduction of invasive breast cancer in women treated with raloxifene (MORE study), while the data on skeletal effects after 8-years treatment with raloxifene will be published in the near future. Further studies (RUTH, STAR) will provide additional information on efficacy and safety of raloxifene.

Key words

osteoporosis, SERM, raloxifene, fracture, breast cancer, cardiovascular disease

Osteoporozna, kao rezultat manjka estrogena, je uz bolesti dojke i srčanožilnog sustava, vodeći zdravstveni problem žena u postmenopauzi. Nadomjesno liječenje estrogenima i gestagenima (HNL) povećava gustoću kos-

ti, no njihovim dugotrajnim uzimanjem raste rizik raka dojke i endometrija (1,2). Uz to, novija su istraživanja pokazala da primjena HNL povećava incidenciju kardiovaskularnih događaja (3). S druge pak strane, bisfosfonati

su snažni antiresorptivni lijekovi koji značajno smanjuju učestalost vertebralnih i nevertebralnih prijeloma (4), no nemaju nikakvog učinka na ostale aspekte zdravlja žena u postmenopauzi. Osim toga, nekoliko radova objavljenih u posljednje vrijeme upućuje na moguću negativnu stranu upotrebe bisfosfonata u vidu prekomjerne supresije pregradnje kosti ("smrznuta kost") i posljedičnog nakupljanja mikroprijeloma što u konačnici rezultira slabijom kvalitetom kosti (5,6). Obzirom na iznesene činjenice, idealan lijek za žene u postmenopauzi trebao bi djelovati na više organskih sustava, istovremeno izbjegavajući neželjene učinke koje susrećemo prvenstveno kod hormonskog nadomjesnog liječenja.

Selektivni modulatori estrogenog receptora (SERM) su prvi lijekovi koji su na tragu ovog koncepta. Oni u nekim tkivima djeluju kao agonisti estrogena (kost), dok u drugima djeluju antagonistički (dojka). Iako molekularna baza tkivno specifičnog učinka SERM-ova nije u potpunosti razjašnjena, izgleda da oni, iako se vežu na isto mjesto na estrogenom receptoru (ER) kao i estradiol, dovode do drugačijih konformacijskih promjena u okolini, što rezultira nemogućnošću aktivacije transkripcije gena (7). Čini se da i postojanje dvije izoforme ER (ERa i ERb), koje imaju različitu raspodjelu u tkivima, također doprinosi tkivnoj specifičnosti djelovanja SERM (8,9). Raloksifen je prvi SERM koji se koristi u liječenju osteoporoze. Kao i estrogen, raloksifen smanjuje razinu interleukina-6, citokina koji potiče resorpciju kosti, a povećava razinu transformirajućeg čimbenika rasta b-3, citokina koji suprimira resorpciju kosti. Njegov učinak na koštani sustav je evaluiran u velikoj placebo kontroliranoj studiji MORE koja je uključivala 7705 postmenopausalnih žena (10). Rezultati istraživanja su pokazali da raloksifen značajno smanjuje učestalost vertebralnih prijeloma što se očituje već nakon prve godine liječenja, a učinak je nazočan i u bolesnica bez prethodnog prijeloma kralježka, kao i u onih s prijelomom. Smanjenje učestalosti prijeloma kralježaka je značajno veće nego bi se očekivalo na osnovu porasta mineralne gustoće kosti (BMD) kojim se može objasniti samo 4% od zamijećenog učinka na prijelome (11), dok je ostatak vezan na druge čimbenike (pregradnja kosti, mineralizacija, popravljivanje mikrooštećenja). Koštana se pregradnja, pod djelovanjem raloksifena, vraća na premenopausalnu razinu (12) čime je omogućena adekvatna reparacija mikrooštećenja kosti koja nastaju tijekom svakodnevnih aktivnosti. Obzirom na relativno mali broj nevertebralnih prijeloma, studija nije imala dovoljnu statističku snagu da dokaže učinkovitost lijeka i na ove prijelome. Ipak, u subpopulaciji bolesnica koje su imale najveći rizik, učestalost prijeloma vrata bedrene kosti je bila značajno manja u skupini liječenoj raloksifenom u odnosu na placebo skupinu.

Iako djelovanje raloksifena na lipoproteine plazme upućuje na vjerojatni povoljan učinak na kardiovaskular-

ni mortalitet i morbiditet, ipak za konačnu ocjenu treba pričekati rezultate RUTH (Raloxifene Use in the Heart) studije koja uključuje 10000 postmenopausalnih žena s povišenim rizikom kardiovaskularnih bolesti. Dosadašnja su istraživanja ukazala na učinkovitost raloksifena na smanjenje LDL kolesterola (12), povećanje HDL2 kolesterola te smanjenje fibrinogena bez značajnijih promjena inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1), (13). U MORE studiji je primjena raloksifena dovela do značajnog smanjenja kardiovaskularnih događaja u subpopulaciji bolesnica koje su imale povišen rizik kardiovaskularnog oboljenja na početku studije (14).

Tamoksifen, SERM prve generacije, se već niz godina koristi u adjuvantnom liječenju karcinoma dojke, no zbog povećane incidencije raka endometrija (15) njegova je upotreba u žena u postmenopauzi, pojavom novih generacija SERM-ova, postala dvojbena. Naime, za razliku od njega, raloksifen djeluje na endometriju kao antagonist estrogena. U kliničkim istraživanjima nije nađeno razlike u učestalosti vaginalnog krvarenja te proliferacije i zadebljanja endometrija između bolesnica koje su primale raloksifen i placebo (12,16). Ima li raloksifen jednak učinak kao i tamoksifen na smanjenje učestalosti karcinoma dojke bit će poznato nakon objavljivanja rezultata STAR studije koja je u tijeku i uključuje 22000 žena. Dosadašnji rezultati (MORE+CORE studija) upućuju na značajno smanjenje broja invazivnih i neinvazivnih karcinoma dojke u bolesnica koje su uzimale raloksifen. Nakon 8 godina, koliko je trajalo praćenje, zabilježeno je 66% smanjenje rizika invazivnog raka dojke, odnosno 76% smanjenje rizika ER pozitivnog raka dojke u bolesnica koje su liječene raloksifenom (17). Činjenica da incidencija ovih tumora raste s dobi izbacuje ovu skupinu lijekova, ukoliko rezultati STAR studije potvrde dosadašnja saznanja, u prvi plan za primjenu u postmenopausalnih žena svih dobnih skupina.

Kao što je to slučaj kod HNL i tamoksifena, tako i primjena raloksifena, vjerojatno putem sličnog mehanizma, povećava učestalost tromboembolijskih događaja (duboka venska tromboza, plućna embolija), (18). Čini se da je ovaj rizik najveći u prvih 6 mjeseci liječenja. Uz to, za razliku od estrogena, SERM-ovi ne ublažavaju vazomotorne simptome nazočne u perimenopauzi, već ih, naprotiv, mogu i pogoršati. Uslijed spomenutog estrogen-antagonističkog učinka na neuroendokrini sustav, te hipoteze, koja istina nije potvrđena (19), da primjena HNL smanjuje rizik Alzheimerove bolesti, javila se zabrinutost zbog mogućeg negativnog utjecaja SERM-ova na kognitivne funkcije. Ipak, dosadašnji rezultati nisu potvrdili ovu bojazan (20), a nedavno je objavljeno istraživanje koje je ukazalo na sporije propadanje kognitivnih funkcija u žena koje su primale raloksifen u odnosu na placebo (21).

Obzirom na iznesene činjenice može se zaključiti da je pojavom raloksifena, SERM-a novije generacije,

učinjen značajan pomak u liječenju postmenopauzalnih žena. Ovaj lijek ne samo da prevenira gubitak koštane mase i smanjuje učestalost prijeloma, već ima pozitivan učinak i na druge aspekte zdravlja žena u postmenopauzi: značajno smanjuje učestalost ER pozitivnog karcinoma dojke, uz, za razliku od svog prethodnika tamoksifena, izostanak učinka na proliferaciju endometrija, a dosadašnji rezultati upućuju i na smanjeni rizik kardiovaskularnih događaja, što sve zajedno stavlja ovaj lijek u poziciju prvog izbora u postmenopauzalnih žena koje boluju od osteoporoze. Sve eventualne dvojbe trebale bi razriješiti studije RUTH (učinak raloksifena na kardiovaskularne

događaje) i STAR (usporedba učinka tamoksifena i raloksifena na rak dojke) nakon kojih će se moći izreći završna ocjena o pozitivnim učincima primjene ovih lijekova. Studija CORE (proširenje MORE studije) koja je nedavno završena, potvrdila je rezultate MORE studije u pogledu učinka raloksifena na rak dojke, dok se objava rezultata učinka na koštani sustav očekuje u najskorijoj budućnosti. Saznanje da estrogeni imaju ključnu ulogu u metabolizmu kosti u muškaraca te činjenica da SERM-ovi preveniraju gubitak kosti i potiču atrofiju prostate u orhidektomiranih mužjaka štakora (22), otvaraju mogućnost primjene ovih lijekova i u muškaraca.

Literatura

1. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-1593.
2. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349:458-461.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-4124.
5. Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001;69:281-286.
6. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao S, Maalouf N, Gottschalk FA, Park CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1301.
7. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-758.
8. Giguere V, Tremblay A, Tremblay GB. Estrogen receptor beta: Re-evaluation of estrogen and antiestrogen signaling. *Steroids* 1998;63:335-339.
9. Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997;277:1508-1510.
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
11. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
12. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647.
13. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279:1445-1451.
14. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: Four-year results from MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857.
15. Plouffe LJ. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) in clinical practice. *J Soc Gynecol Invest* 2000;7:S38-S46.
16. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
17. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Osteoporotic Women in a Randomized Trial of Raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761.
18. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-134.
19. Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al. for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
20. Nickelsen T, Lufkin EG, Riggs BL, Cox DA, Crook TH. Raloxifene hydrochloride, a selective estrogen receptor modulator: safety assessment of effects on

cognitive function and mood in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:115-128.

21. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207-1213.

22. Ke HZ, Qi H, Chidsey-Frink KL, Crawford DT, Thompson DD. Lasofoxifene (CP-336, 156) protects against the age-related changes in bone mass, bone strength, and total serum cholesterol in intact aged male rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:765-773.