

Kliniczne działanie Raloksyfenu u kobiet po menopauzie z osteoporozą

**XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej
Fundacji Osteoporozy
V Krakowskie Sympozjum Osteoporozy
Kraków 27-29.09.2001**

Streszczenia:

wersja polska

Materiały kongresowe: STRESZCZENIA, s57-58.

Druk: Drukarnia Skinder, ISBN – 83-904008-5-5

wersja angielska

Osteoporosis International 2001; vol. 12 (Suppl 1), s11

.

L32

**Kliniczne działanie Raloksyfenu u kobiet po menopauzie z
osteoporozą**

Silvano Adami

University of Verona

Do późnych powikłań pomenopauzalnych zalicza się osteoporozę, pogorszenie profilu lipidowego i zwiększone ryzyko raka piersi. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zapobiega niektórym z tych powikłań i dostarcza innych korzyści objawowych, bardziej typowych dla wcześniejszego okresu pomenopauzalnego. Jednakże, stosowanie się pacjentek do zaleceń dotyczących HTZ jest niewystarczające i w dłuższym okresie jest ona związana ze zwiększonym ryzykiem raka endometrium i piersi. Z tych powodów większość kobiet stosuje HTZ jedynie przez kilka lat po menopauzie z małym efektem na zachorowalność związaną z

okresem pomenopauzalnym. Całościowa profilaktyka tych przypadków zachorowalności powinna obejmować terapię przeciwresorpcyjną kości, środki obniżające poziom lipidów i uważną obserwację stanu gruczołów piersiowych. Dogodnym, całościowym rozwiązaniem najpoważniejszych przyczyn zachorowalności starszych kobiet mogą być selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERMs).

Raloksyfen jest lekiem z grupy SERM i został ostatnio zaaprobowany do prewencji nie urazowych złamań kręgow u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy. Działając na szkielet jako agonista estrogenu, u kobiet po menopauzie raloksyfen zmniejsza obrót kostny do wartości przedmenopauzalnych i całkowicie zapobiega wczesnej i późnej pomenopauzalnej utracie masy kostnej. Co ważniejsze, zapobieganie przez raloksyfen nowym złamaniami kręgow wykazano w jednym z największych badań klinicznych jakie dotychczas przeprowadzono (the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation – MORE), kontrolowanym placebo, podwójnie ślepym, randomizowanym, obejmującym 7705 kobiet po menopauzie z osteoporozą. Kobietom, średni wiek 66,5 lat, z T score szyjki kości udowej lub kręgosłupa < -2.5 i/lub ze złamaniami kręgow, zostało przydzielone placebo lub raloksyfen 60 mg lub 120 mg. Wszystkie kobiety otrzymały suplementację wapnia (500 mg/dzień) i witaminy D (400 jm/dzień). Po 4 latach, raloksyfen 60 mg (dawka zaaprobowana) zredukował ryzyko nowych złamań kręgowych o 36% (RR 0,66, 95% CI 0,55, 0,81, $p < 0,001$) u kobiet mających złamanie kręgow przed badaniem w porównaniu do placebo. Redukcja ryzyka złamanie kręgow obserwowana dla dawki 120mg była podobna dla kobiet ze złamaniami kręgow jak i bez złamań przed badaniem. Nie było różnicy w proporcjach kobiet zgłaszających nie urazowe, pozakręgowe złamanie pomiędzy otrzymującymi raloksyfen a placebo. BMD szyjki kości udowej i kręgosłupa wzrosła u osób otrzymujących raloksyfen o 2-3% w porównaniu do grupy placebo po 48 miesiącach ($p < 0.001$). Terapia raloksyfenem zmniejszyła (efekt kumulacyjny) o 75% epizody mnogich złamań kręgow i o 68% epizody klinicznych złamań kręgow w ciągu pierwszego roku leczenia. Skuteczność

przeciwwłamaniowa utrzymywała się do czwartego roku a częstość występowania złamań zmniejszała się dla każdego roku.

W badaniu zapobiegania osteoporozie raloksyfen istotnie zmniejszył poziom cholesterolu LDL, utrzymując poziom HDL-C i trójglicerydów w surowicy na niezmiennym poziomie. Raloksyfen zmniejszył również poziom lipoprotein i fibrynogenu, biochemicznych wskaźników ryzyka sercowonaczyniowego. To działanie raloksyfenu zostanie ocenione w oddzielnym badaniu klinicznym dotyczącym wyników sercowonaczyniowych: the Raloxifene Use for The Heart (RUTH). Występowanie estrogenozależnego (ER+) raka piersi zmniejszyło się o 84% po 4 latach terapii raloksyfenem w porównaniu do grupy placebo (3,7% vs. 0,6%), natomiast występowanie estrogenoniezależnego raka piersi było takie samo w obydwu grupach. (0,4%).

Podsumowując, czteroletnia terapia raloksyfenem utrzymuje BMD zdrowych kobiet po menopauzie i redukuje ryzyko nowych złamań kręgow o około połowę u kobiet z osteoporozą po menopauzie, jednocześnie poprawiając profil lipidowy i zmniejszając ryzyko raka piersi.

L32

CLINICAL EFFECTS OF RALOXIFENE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Silvano Adami,

University of Verona

Late postmenopausal complications include osteoporosis, worsening of lipid profile and increased risk of breast cancer. Hormone Replacement Therapy (HRT) prevents some of these causes of morbidity and provides other symptomatic benefits more typical of early postmenopausal years. However, the compliance to HRT is relatively poor and in the long term it is associated with increased risk of endometrial and breast cancer. For these reasons most women take HRT only for a few years after menopause with little effect on the late postmenopause-linked morbidity. A global preventive approach

for these causes of morbidity should include a bone anti-resorptive therapy, a lipid-lowering agent and a careful monitoring of the breast situation. A convenient global approach to the most scarring cause of morbidity in elderly women can be provided by the Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)

Raloxifene is a SERM and it has been recently approved for the prevention of non-traumatic vertebral fractures in postmenopausal women at increased risk for osteoporosis. Acting as an estrogen agonist in the skeleton, in postmenopausal women raloxifene decreases bone turnover within premenopausal range and fully prevent the early and late postmenopausal bone loss. More importantly, Raloxifene was also shown to prevent new vertebral fractures in one of the largest study never performed, the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), a placebo-controlled, double-blind randomised trial of 7705 postmenopausal women with osteoporosis. The women, a mean age of 66.5 years and with hip or spine T-score < -2.5 and/or prevalent vertebral fractures, were assigned to receive either placebo or 60 mg or 120 mg of raloxifene. All women were provided supplemental calcium (500 mg/day) and vitamin D (400 IU/day). After 4 years, raloxifene 60 mg (the approved dose) reduced the risk of new vertebral fractures by 36% (RR 0.64, 95% CI 0.53, 0.46; $p < 0.001$) in women without prevalent baseline fractures and by 34% (RR 0.66, 95% CI 0.55, 0.81; $p < 0.001$) in women with prevalent baseline fractures compared with placebo. The reductions in vertebral fracture risk observed for the 120 mg dose in both women with and without prevalent baseline fractures was similar. There was no difference in the proportion of women reporting non-traumatic, non-spine fractures among those receiving raloxifene vs. placebo. BMD at the hip and spine increased in raloxifene users by 2-3% compared with placebo after 48 months ($p < 0.001$). Raloxifene therapy lowered (cumulative effect) by 75% the incidence of multiple vertebral fractures and by 68% the incidence of clinical vertebral fractures within the first year of treatment. This

antifracture efficacy was maintained through to the fourth year and the fracture incidence was significantly lowered for each year interval.

In the osteoporosis prevention study Raloxifene significantly decreased LDL-Cholesterol, while maintaining unaltered both serum total HDL-C and serum triglyceride levels. Raloxifene also lowered levels of lipoprotein(a) and fibrinogen, both biochemical markers of cardiovascular risk. These effects of Raloxifene will be addressed in a specific cardiovascular outcomes trial: the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. The incidence of Estrogen-Receptor positive (ER+) breast cancer was lowered by 84% after 4 years of raloxifene therapy as compared to placebo (3.7% vs. 0.6%), but the incidence of ER- breast cancer was the same in the 2 groups (0.4%).

In summary, Raloxifene therapy for 4 years maintains BMD in healthy postmenopausal women and reduces the risk of new vertebral fractures by about half in postmenopausal women with osteoporosis, while improving the lipid profile and lowering breast cancer risk.