

Raloxifen hatására a posztmenopauzás csigolyatörések és az emlőrák kockázatának csökkenése független a korábbi hormonkezeléstől

O. Johnell, J. Cauley, P. Kularni és mtsai. *J. Fam. Pract.* 2004. 30. 789—796.

Az oestrogen is tartalmazó hormonpótló kezelés (HRT) klimakteriális panaszok enyhítésére, valamint a posztmenopauzás nőket fenyegető idült betegségek (például osteoporosis és szív-érrendszeri kórképek) megelőzésére használták. Ha nem jelentkeznek klimakteriális panaszok és csupán az osteoporosis megelőzése a cél, az FDA javasolja más, oestrogen nem tartalmazó készítmények alkalmazását. Figyelmeztet továbbá, hogy a hormonpótló kezelést a legalacsonyabb hatásos dózissal és a terápiás célok eléréséhez elegendő, lehető legrövidebb ideig kell fenntartani. Az FDA ajánlásait megismerve a posztmenopauzás nők tetemes hányada abbahagyta a HRT-t. Mindazonáltal, a HRT felfüggesztése esetén fokozódhat a csontreszorpció és felgyorsulhat a csontvesztés üteme, és ezek a folyamatok megfelelő kezelés híján fokozzák az osteoporotikus csonttörések bekövetkezésének kockázatát.

A szérumban oestrogen-receptor modulátorok (SERM) csoportjába tartozó raloxifen nem hormon hatású vegyület. Ennek ellenére, az oestrogen-receptorokhoz kötődve a csontokban, a szív-érrendszerben és az emlőszövetben fejti ki hatását. A posztmenopauzás nőknél elvégzett, 4 év időtartamú MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) vizsgálat résztvevőit az osteoporosis megelőzésére és kezelésére törzskönyvezett, 60 mg/nap dózisban adagolt raloxifennel kezelték. Ennek hatására nőtt a csontok ásványianyag sűrűsége (BMD), illetve szignifikánsan és tartósan mérséklődött az újabb csigolyatörések bekövetkezésének kockázata. Ebben a tanulmányban a szerzők azt vizsgálták, hogy a korábbi hormonpótló kezelés befolyásolja-e a raloxifen újabb csigolyatörések, szív-érrendszeri szövődmények, illetve az emlőrák kockázatára kifejtett hatását, a MORE vizsgálatba történt bevonást megelőzően HRT-val kezelt vagy nem kezelt posztmenopauzás nőknél.

Beteganyag és módszer

A MORE vizsgálat elsődleges végpontja, az osteoporotikus csonttörések gyakorisága volt; az emlőrák gyakoriságát előre meghatározott másodlagos végpontként, míg a szív-érrendszeri szövődményekét másodlagos, biztonsági mutatóként gyűjtötték.

A vizsgálatba 7705 legfeljebb 80 éves, legalább 2 éve posztmenopauzás és radiológiai elváltozásokkal járó csigolyatöréssel rendelkező-, illetve csontsűrűségük alapján osteoporotikus nőket vontak be. Korábbi hormonpótló kezelésről 7682 résztvevő esetében állt rendelkezésre adat; ezek 29%-a (2235) részesült HRT-ben a vizsgálatot meg-

előzően. A résztvevőket random válogatással sorolták a 60 mg/nap vagy 120 mg/nap raloxifennel, illetve placeboval kezelt csoportokba. Minden résztvevő napi 500 mg kalciumot és 400-600 NE D-vitamint is kapott.

A 3 éves terápiás periódust 1 éves, kettősvak feltételek között lebonyolított kiterjesztés követte. Az elemzés a vizsgálat 48 hónapos időtartama alatt bekövetkezett csigolyatöréseket, szív-érrendszeri szövődményeket és emlőrákos megbetegedéseket dolgozza fel.

A csonttöréseket szemikvantitatív kritériumok alapján a vizsgálat kezdetekor, valamint 2, 3, illetve 4 év múlva készült gerincrontgen felvételek összehasonlításával azonosították vagy a panaszok és tünetek esetén kórismézték, ha a gyanút a későbbi röntgenvizsgálat is alátámasztotta. A lumbális csigolyák és a femurnyak csontsűrűségét évente ellenőrizték DEXA-val.

Minden egyes ellenőrző vizit alkalmával értékelték a szív-érrendszeri szövődményeket (infarctus, stroke, coronaria műtétek). A legalább 4, a RUTH (Raloxifene Use for The Heart) vizsgálat bevonási feltételei alapján elbírált rizikófaktorral terhelt nőket a szív-érrendszeri szövődmények kialakulása szempontjából kedvezőtlen rizikóstatusúaknak minősítették.

Az emlőrákos esetek értékelése. Az emlőrák kialakulása a MORE vizsgálat előre meghatározott, másodlagos végpontja volt. A MORE vizsgálat során 61 invazív emlőrákos esetet találtak. Későbbi revízió után ez 59-re csökkent.

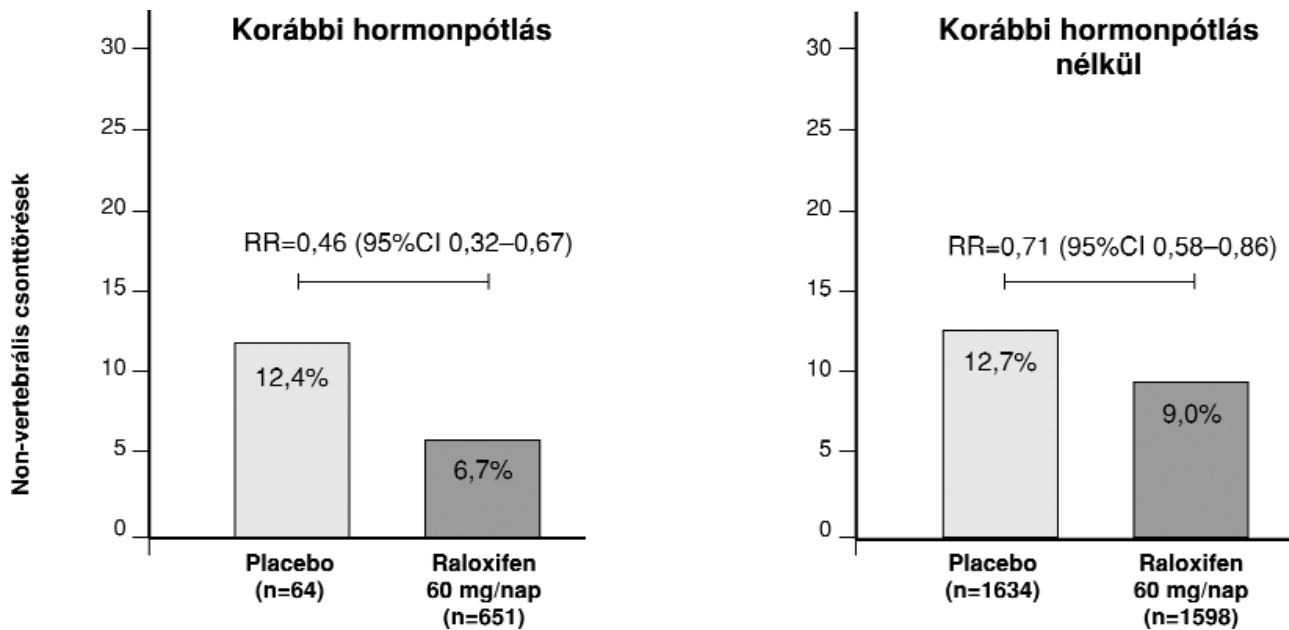
Eredmények

A korábban hormonpótló kezelésben nem részesült, placebo- illetve raloxifen-csoportokba besorolt nők kezelés előtti jellemzői nem különböztek szignifikánsan.

A korábban HRT-ben részesült vagy nem részesült posztmenopauzás nőket fenyegető csigolyatörés kockázatát az osteoporosis megelőzésére és kezelésére törzskönyvezett, 60 mg/nap dózisban adagolt raloxifen 54%-kal (RR=0,46), illetve 29%-kal (RR=0,71) csökkentette (interakció $p=0,05$) (1. ábra).

A 60 mg/nap raloxifennel kezelt, korábban HRT-ben részesült vagy nem részesült nők lumbális csigolyáinak csontsűrűsége 2,7%-kal, illetve 2,5%-kal (kölsönhatás $p=0,54$), a femurnyak-BMD 2,6%-kal, illetve 1,9%-kal (kölsönhatás $p=0,06$) nőtt placebohoz viszonyítva. A két raloxifen csoportot összevonva és a placebo csoporttal összehasonlítva hasonló eredményre vezetett a töréskockázat és a BMD-változás elemzése.

A különböző dózisszintű raloxifen-kezelések összevont értékelése szerint a korábban HRT-val kezelt, illetve



1. ábra: Ebben az elemzésben szerepelnek mindazon nők, akikről legalább egy alkalommal készült kontroll röntgenfelvétel, és akik beszámoltak a HRT korábbi alkalmazásáról vagy mellőzéséről. A relatív kockázatok (RR) és 95%-os megbízhatósági intervallumaik (CI) a placebo csoport, illetve a 60 mg/nap raloxifennel kezelt csoport tagjaira vonatkoznak. A korábban HRT-ban részesült nők abszolút kockázata 6,7%-kal, a hormonpótlásban nem részesülőké 3,7%-kal csökkent. A kölcsönhatás szignifikanciája $p < 0,05$.

nem kezelt nők körében ritkábban fordul elő invazív emlőrák (RR=0,23, illetve RR=0,31; kölcsönhatás $p=0,60$). A raloxifen-kezelés (60 és 120 mg) a HRT korábbi alkalmazásától vagy mellőzésétől függetlenül nem befolyásolja a szív-érrendszeri szövődmények gyakoriságát (kölcsönhatás $p=0,56$).

Megbeszélés

Ez az elemzés a MORE vizsgálatba bevonásukat megelőzően, klimakteriális panaszaik enyhítése céljából hormonpótló kezelésben részesült nőknél tanulmányozta a raloxifen hatásait. A placebo kezeléshez képest, a raloxifen hatására szignifikánsan — és a HRT korábbi alkalmazására vagy mellőzésére tekintet nélkül — csökkent az újabb csigolyatörés és az emlőrák kialakulásának kockázata, ugyanakkor a szív-érrendszeri szövődményeké nem változott számottevően.

Megállapították, hogy a korábban HRT-ban részesült vagy nem részesült nők alcsoportjaiban raloxifen hatására eltérő mértékben csökkent a csigolyatörés kockázata. Ez a különbség a MORE vizsgálatban való részvételük előtt HRT-ra vállalkozó, illetve azt elutasító nők potenciálisan eltérő jellemzőit tükrözheti. A korábban HRT-val kezelt alcsoportban nagyobb volt azoknak a nőknek a részaránya, akik családi kórelőzményében osteoporosis szerepelt, illetve kisebb volt a MORE kezdetéig csigolya-

törést már elszenvedettek részaránya, mint a hormonpótlásban nem részesült nők alcsoportjában.

A raloxifennel kezelt résztvevők csoportjában nem változott számottevően és a HRT korábbi alkalmazásától/mellőzésétől függően sem különbözött a szív-érrendszeri szövődmények kockázata.

A raloxifennel kezelt csoportban szignifikánsan alacsonyabb — és a HRT korábbi alkalmazásától vagy mellőzésétől függetlenül hasonló — az emlőrák gyakorisága mint a placebo csoportban. Ezzel szemben a korábban HRT-ban részesült nők csoportjában az oestrogen-progesteron kezelés hatására nagyobb mértékben fokozódott az emlőrák kockázata, mint a HRT-vel nem kezelt nőkben.

Következtetések

A posztmenopauzális nők raloxifen-kezelése szignifikánsan csökkenti a csigolyatörés kockázatát. Ez a hatás a HRT korábbi alkalmazásától vagy mellőzésétől függetlenül érvényesül, azonban lehetséges, hogy korábban HRT-val kezelt nőknél nagyobb mértékű a kockázatcsökkenés. A raloxifen nem befolyásolta a szív-érrendszeri szövődmények gyakoriságát, azonban az emlőrák kockázatát — HRT-tól függetlenül — csökkenti a placebo kezeléshez képest.

Forgács Sándor dr.