

Osteoporosis kezelés raloxifénnel (EVISTA®)

A posztmenopauzás életminőség fenntartásának komplex megközelítése

Nagy Gábor dr., Patvaros Áron dr., Nádasi Tamás dr.
Goodwill Pharma Kft. Szeged

Hazánkban az osteoporosis (OP) a lakosság tizedrészét érinti (900 ezer fő) és évente közel 100 ezer csonttörést okoz. A betegek mintegy harmadában várható a következő évtizedben csonttörés, így töréseket megelőző hatékonyan terápiára kb. 350 ezer betegnek lenne szüksége. A kezelték kb. 20%-a kap gyógyszeres kezelést, ezek közül 80-100 ezer fő részesül valamilyen anti-reszorptív kezelésben. A menopauzát követően a nőknél felgyorsul a csontvesztés, szignifikánsan emelkedik a csonttörések kockázata, ezért a posztmenopauzás csonttörések megelőzése és kezelése kiemelkedően fontos feladat. A betegek 30-50%-ában fordul elő legalább egy porosisos csonttörés élete folyamán, a csigolyatörés a csonttörések leggyakoribb formája. Egy hazai felmérés szerint az OP betegek legnagyobb hányadát a posztmenopauzás betegek adják (51%), ezen betegek 17%-a súlyos posztmenopauzás tünetekkel él. (1-4).

A rendelkezésre álló terápiás szerek közül – a MOOT ajánlásainak megfelelően – szűkülő alkalmazást nyer a *hormonpótló kezelés* (HRT), melynek adását csak a kockázat/haszon arány gondos mérlegelése után, a lehető legkisebb hatékony dózisban legfeljebb 5 évig javasolják. A további farmakoterápiás lehetőségek közül meg kell említeni a *biszfosfonátokat*, a *stroncium-ranelátot*, *teriparatidot* (humán rekombináns PTH/hPTH), az aktív *D-vitamin* származékokat és kiegészítésként a *kalcium*

terápiát. A legújabb, elsősorban az *aktív posztmenopauzás betegek korai kezelésére* kifejlesztett hatóanyagcsoport a *SERM*-ek (Selective Estrogen Modulator) (3., lásd. ábra).

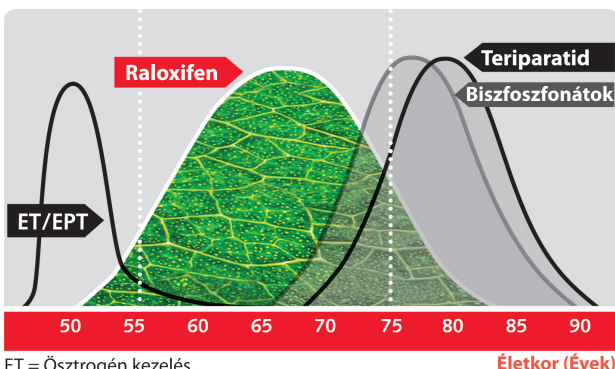
A *SERM*-ek bevezetését az osteoporosis terápiába, a korszerűség irányába mutató hatóanyagok iránti, egyre markánsabban jelentkező igény indokolta. Ennek az igénynek az a régi felismerés adott alapot, hogy az OP beteg esetében posztmenopauzás állapot összetett tünetegyüttest eredményez. Így a csonttritkulás kezelésével egyidejűleg fontos megoldandó feladat az emlők és az ováriumok védelme, a társult szív- és érrendszeri problémák kezelése, és a törésekkel kapcsolatos fájdalom csillapítása.

Az OP kezelésében paradigmaváltás következett be, amelynek lényege az, hogy a posztmenopauzában várható/fennálló tünet együttest egy olyan „természetes úton” ható gyógyszerrel előzzük meg/kezeljük, amely komplex hatásánál fogva hatékony kezelést nyújt a várható/fennálló tünetek tekintetében és alkalmazása megfelelő módon biztonságos.

A *SERM*-ek farmakológiai hatásait illetően sok tekintetben emlékeztetnek a női nemi hormonok (ösztrógenek) hatásaira. Hamar felismerték, hogy szelektivitásuk terápiás szempontból a beteg érdekeit elsősorban módon szolgáló, jelenleg is tovább kutatott előnyöket hordoz. A *SERM*-típusú anyagok (tamoxifén, toremifén, raloxifén) elsődleges jellemzői: *a)* nem hormonális szerek (nem szteroid, nem ösztrogén, nem gesztagén vegyületek); *b)* ösztrogén receptorokon hatnak; *c)* egyes szövetekben ösztrogén agonista hatást (*csontok, lipidek*), más szövetekben ösztrogén antagonistá hatást fejtenek ki (*uterus, emlő*). (5).

CSONTHATÁS

A raloxifén (EVISTA®) csonthatásainak (6-9) alátámasztására számos kutatócsoport, nagyszámú vizsgálatot végzett, illetve több kutatás jelenleg is folyamatban van. A MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*)



ET = Ösztrogén kezelés
EPT = Ösztrogén + progeszteron kezelés

Életkor (Évek)

1. ábra Korai osteoporosis prevenció és kezelés raloxifénnel.

vizsgálatban a raloxifén a csontsűrűség 2-3%-os növelése mellett, a csigolyatörések számát 50%-al csökkentette posztmenopauzában lévő nőknél, 4 éves kezelés után. A szerzteágázó vizsgálatok eddigi eredményei közül a következők emelhetők ki:

- a) A csonttáépülést („turnover”) a premenopauzás, fiziológias szintre csökkenti.
- b) A raloxifén kezelés normális csontminőséget/struktúrát tart fenn.
- c) Növeli a BMD-t mind a lumbális gerincen, mind a combnyakon, 50%-al csökkenti a új csigolya fracturák számát.
- d) 68%-kal csökkent a klinikai csigolyatörések kockázata a kezelés első évében.
- e) 55% és 30% kockázatsökkenés előzetes csigolyatörés nélkül illetve prevalens csigolyatörést követően, 3 év kezelés után. A kezelés 4. évében is megtartott hatékonyság.
- f) 93%-kal csökkent a többszörös csigolyatörések kockázata 3 éves kezelés után (előzetes vertebrális törés nélküli nők esetében).
- g) A törési szempontból fokozott kockázatnak kitett súlyos korábbi csigolyafrakturával bíró betegeken nem csak az újabb csigolya frakturák számát, de a nonvertebrális törések számát is szignifikáns módon, 47%-kal csökkentette.

EGYÉB, AZ ÉLETMINŐSÉGET JAVÍTÓ HATÁSOK

A körültekintően dokumentált csonthatáson túl, a klinikai vizsgálati eredmények azt is alátámasztják, hogy a raloxifén (EVISTA®) több szempontból is alkalmas a változókorban lévő nők egészségének megőrzésére (1. táblázat).

EMLŐ ÉS UTERUS BIZTONSÁG

A MORE vizsgálatban a raloxifénnel kezelt nőkben 62%-kal csökkent az összes emlőrák kockázata, a szer 84%-kal (három éves adat) csökkentette az ösztrogén receptor pozitív és 72%-kal az invazív emlőrák kockázatát 4 év kezelés után, miközben nem okozott endometrium stimulációt. A CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista) vizsgálat adatai szerint a raloxifén szedés 8 éve alatt 66%-kal csökkent az invazív, és 76%-kal az ösztrogén-receptor pozitív invazív emlőrák előfordulása, elsősorban a nagy kockázatú csoportban. A vizsgálat során nem nőtt a hüvelyi vérzés és az endometrium carcinoma előfordulása (6, 10-12).

KARDIOVASZKULÁRIS BIZTONSÁG

CORE vizsgálatban a nagyrizikójú ischémiás szívbeteg csoportban védőhatást regisztráltak, így a kardiovaszku-

1. táblázat

A raloxifén kezelés életminőséggel kapcsolatos előnyei (6,9,19)

Egyéb, az életminőséget javító hatások	Egyszerű, korlátozások nélküli alkalmazás
1. Emlőkarcinóma rizikójának csökkentése és uterus biztonság	1. Napi egyszeri bevétel (60 mg-os tabletta)
2. Kardiovaszkuláris biztonság/kedvező lipidprofil	2. Napszaktól és étkezéstől függetlenül szedhető
3. Nem okoz emlő fájdalmat/feszülést ill. hüvelyi vérzést	3. Nem ismert interakciója a gyakran felírt gyógyszerekkel
4. Fájdalomcsillapító hatás	4. Nem ismert emésztőrendszeri mellékhatása
5. Kognitív funkciók támogatása	5. Jól tolerálható
6. Javítja az alvás minőségét	

lális (CV) események száma 40%-kal, a stroke előfordulása 62%-kal csökkent a vizsgálat 4 éve alatt. Ezeket az eredményeket a raloxifén kezelés során tapasztalt csökkenő szérum össz- és LDL-koleszterin (3-6% illetve 4-10%), valamint fibrinogén koncentráció is megerősíti. Míg a jelenleg szokásos hormonpótló dózisok mellett növekszik az önálló kardiovaszkuláris rizikótényező C-reaktív protein szint, a raloxifén kezelés alatt változást nem mértek. A raloxifén adagolása az eredmények szerint a CV rizikó biokémiai markereire kedvezően hat; a szérum triglycerid és a szérum C-reaktív protein szintek a kezelés alatt nem emelkedtek. Ellentétben a hormonpótló kezeléssel, korai CV kockázat-fokozódás nem észlelhető (12-16).

FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ HATÁS

Scharla és mtsai által végzett vizsgálat során a raloxifén (EVISTA®) az adagolás megkezdése után 6 héttel mintegy 10%-kal, 6 hónap után kb. 50%-kal csökkent a fájdalom és csökkent a kiegészítő terápia (analgetikum) szükséglet (17).

KOGNITÍV FUNKCIÓK TÁMOGATÁSA

3 éves vizsgálatban, hat kognitív teszttel a tanulást, a memóriát és a figyelmet értékelték a vizsgálat kezdetén, 6 hónap múlva, utána pedig évenkénti gyakorisággal mértek (18,19). Azt találták, hogy a raloxifénnel kezelt nők

ben ritkábban fordult elő kognitív funkció csökkenés, mint a placebo csoportban. A raloxifén neuroprotectív hatását célzó vizsgálatok eddigi eredményei azt valószínűsítik, hogy a hatás nagyban függ a célsejtek típusától, az adott KIR terület jellemzőitől illetve az idegi károsodás időtartamától és mértékétől.

ÖSSZEFOGLALÁS

A raloxifénnel (EVISTA®) történő kezelés normális csontminőséget eredményez és normalizálja a csonttépülést. Szignifikánsan csökkenti a vertebrális, és súlyos prevalens csigolyatörés esetén a nem-vertebrális töréskockázatot. Alkalmazása egyidejűleg hatásos védelmet nyújt az emlőrák és kardio- és cerebrovaszkuláris történések vonatkozásában. A gyógyszer fájdalomcsökkentő és kognitív funkciót támogató hatásaira vonatkozóan pozitív eredmények kerültek közlésre, ezen hatások részletes vizsgálata jelenleg is folyamatban van. Egyszerű, korlátozások nélkül alkalmazása további megkülönböztető előnyt jelent és jelentősen hozzájárul a gyógyszer kedvező biohasznosulásához. Ezek alapján az EVISTA® – jelenleg egyedül forgalomban lévő SERM-ként – egyedülálló módon alkalmas a posztmenopauzás egészség fenntartásának komplex megoldására.

IRODALOM

- Berger C, Langsetmo L, Joseph L *et al.* Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive drugs. *CMAJ* 2008;178(13):1660-8.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, *et al.* Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320-3.
- Horváth Cs. (szerk.). Az osteoporosis felismerése, megelőzése és kezelése 2008-ban. (A Magyar Osteoporosis és Osteoartrológiai Társaság szakmai ajánlása.) *Ca és Csont*; 2008; 11(1): 4-56.
- Nők és betegek a csonttrikulásról. Kvalitatív kutatás. Fókusz-csoportos interjúk. 2003. augusztus; Medical Data Management.
- EVISTA® Natural protection. An information brochure on the perspectives of osteoporosis for postmenopausal women. Daiichi Sankyo 2008.
- 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;337:1641-7.
- 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(7):637-45.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, *et al.* Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522-32.
- Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, *et al.* Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1140-3.
- 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 trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281(23):2189-97.
- 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(2):125-34.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, *et al.* Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005;20(9):1514-24.
- Anderson PW, Cox DA, Sashegyi A, *et al.* Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of serum atherogenicity in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2001;39:71-7.
- Walsh BW, Paul S, Wild RA, *et al.* The Effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:214-8
- Walsh BW, Cox DA, Sashegyi A, *et al.* Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001;88:825-8.
- Saitta A, Altavilla D, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1512-9.
- Scharla S, Oertel H, Helsberg K, *et al.* Skeletal pain in postmenopausal women with osteoporosis: prevalence and course during raloxifene treatment in a prospective observational study of 6 months duration. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2393-402.
- Yaffe K, Krueger K, Sarkar S. Cognitive Function in Postmenopausal Women Treated With Raloxifene *New England Journal of Medicine* 2001;344(16):1207-1213.
- Littleton-Kearney MT, Ostrowski NL, Cox DA, Rossberg PD. Selective Estrogen Receptor Modulators: Tissue Actions and Potential for CNS Protection. *CNS Drug Reviews* 2002;8(3):309-330.