

Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem

D. MICHALSKÁ

Osteocentrum, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Michalská D.: **Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem**

Raloxifen je představitelem II. generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). Snižuje riziko klinické zlomeniny obratle o 68 % už po 1 roce léčby, u pacientek v nejvyšším riziku bylo prokázáno snížení rizika i nonvertebrálních fraktur o 47 % po 36 měsících léčby raloxifenem. **U velké skupiny pacientů** procentuální změna BMD vysvětluje snížení rizika zlomeniny jen ze 4 % a riziko zlomeniny je nižší bez ohledu na procentuální změnu hodnoty BMD. Riziko zlomeniny po 6 měsících léčby je nejnižší ve skupině nemocných s nehlubšími poklesy markeru, po 12 měsících i střední pokles markeru indikuje snížení rizika zlomeniny. **U jednotlivých pacientů** se změna BMD musí posuzovat v rámci LSC (nejmenší významné změny) pro daný přístroj a daného operátora. Vyšetření markerů kostní remodelace potvrzuje, že pacient na danou léčbu reaguje očekávaným stupněm snížení osteoresorpce.

Závěr: Při monitorování léčby raloxifenem u jednotlivého pacienta uchování nebo zvýšení BMD dostatečně vypovídá o účinnosti léčby. Tuto výpověď lze potvrdit průkazem poklesu koncentrace markeru kostní osteoresorpce. Pokles BMD o hodnotu větší než LSC daného přístroje a současné přetrvávání zvýšených koncentrací markeru je důvodem pro posouzení příčin nepřiměřené odpovědi skeletu na léčbu, případně pro přehodnocení původní diagnózy, nebo změnu léčby.

Klíčová slova: raloxifen – riziko zlomenin – monitorování léčby.

SUMMARY

Michalská D.: **Monitoring of bone changes in women treated with raloxifene**

Raloxifene is a representative of II. generation of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM). Raloxifene reduces the risk of clinical vertebral fractures by 68 % at 1 year and the risk of nonvertebral fractures by 47 % at 36 months in patients with high fracture risk. In a big group of patients the percentage changes in BMD accounted for about 4 % of the total vertebral fracture risk reduction and fracture risk decrease for any percentage changes in BMD. The fracture risk is lowest in the patients with the biggest decrease of bone marker at six months of raloxifene treatment, at twelve months of raloxifene treatment only moderate decrease of bone marker indicated reduction of fracture risk. In individual patient change in BMD has to take in account LSC (least significant change) for the machine and for the operator. Examination of bone markers confirms, that the patient responds to the treatment by expected degree of remodeling suppression.

Conclusion: In individual patient remaining or increasing BMD confirms the efficiency of the treatment by raloxifene. It is possible to confirm this response by decrease of bone resorption marker. Decrease in BMD bigger than LSC of the machine and simultaneous remaining of increasing value of bone marker indicate an inadequate response of skeleton to the treatment and should lead to an reevaluation of the original diagnosis or change of the treatment.

Keywords: raloxifene – fracture risk – monitoring of treatment.

Osteologický bulletin 2003;8(3):86–88

Adresa: MUDr. Dana Michalská, Osteocentrum, III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

Raloxifen je představitelem II. generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). SERM vykazují svůj účinek prostřednictvím vazby na estrogenový receptor, ale na rozdíl od přirozených či syntetických estrogenů (které mají účinek pouze agonistický ve všech tkáních, které exprimují estrogenové receptory) je jejich účinek tkáňově selektivní. Raloxifen působí jako agonista estradiolu v kostech a na koncentrace sérových lipidů, ale jako antagonist estradiolu v prsní žláze a v endometriu. V kostech je působení raloxifenu nejvýraznější v trámčité kosti s aktivní remodelací (inhibice tvorby cytokinů a stimulace tvorby faktorů inhibujících cytokiny v osteoblastech a zpomalení apoptózy osteoblastů a osteocytů, které jsou důležité v přenosu informací o mechanickém zatížení kosti) [1].

Raloxifen a snížení rizika zlomenin

Terapeutická studie osteoporózy, na jejímž základě byl raloxifen registrován pro léčbu osteoporózy, studie MORE, trvala celkem 4 roky a poskytla údaje o snížení rizika zlomenin u žen léčených raloxifenem a v menší míře i data ukazující, zda lze použít tzv. náhradní (surrogate) markery účinnosti léčby (denzitu kostního minerálu a markery kostní remodelace). Recentní práce [2] ukazuje,

že raloxifen u pacientek s osteoporózou po 36 měsících léčby snižuje riziko vzniku i klinicky relativně závažnějších, středních a těžkých zlomenin obratlů, u žen bez předchozí zlomeniny obratle o 61 % a u žen s prevalentní zlomeninou obratle o 37 %. Delmas et al. [3] prokázal, že u pacientek v nejvyšším riziku zlomenin se po 36 měsících léčby raloxifenem snižuje riziko nonvertebrálních fraktur o 47 % (skupina byla definována přítomností těžké zlomeniny obratle na počátku sledování – tj. SQ III-semikvantitativně hodnoceno).

Změna BMD jako nástroj monitorování účinnosti léčby raloxifenem

3letá preventivní studie s časně postmenopauzálními ženami [4] prokázala průměrné zvýšení kostní denzity v bederní páteři a v kyčli o 1 % v porovnání se skupinou pacientek na placebo. Ve studii MORE u pacientek s osteoporózou skeletu byl prokázán nárůst denzity kostního minerálu v bederní páteři průměrně o 2,7 % a v krčku femoru průměrně o 2,2 % za 36 měsíců léčby raloxifenem v porovnání s placebovou skupinou. Vzhledem k tomu, že u žen bez prevalentních zlomenin obratlů bylo po 3leté léčbě raloxifenem prokázáno snížení rizika nové zlomeniny obratle o 55 %,

je zřejmé, že změna BMD v bederní páteři není s to vysvětlit efekt na snížení rizika zlomenin [5]. Sarkar et al. [6] analyzovali vztah mezi změnou vstupní BMD a rizikem nové vertebrální zlomeniny ve studii MORE po 3 letech léčby raloxifenem. Pacientky léčené raloxifenem měly statisticky významně snížené riziko vertebrální zlomeniny oproti pacientkám na placebo bez ohledu na percentuální změnu naměřené hodnoty BMD bederní páteře a BMD krčku femoru. Změna BMD tedy rozhoduje o míře snížení rizika jen z velmi malé části (4 %).

Změna ultrazvukových parametrů patní kosti jako nástroj monitorování účinnosti léčby raloxifenem

Na souboru 100 postmenopauzálních žen s osteoporózou jsme vyšetřili Stiffness patní kosti ultrazvukovým přístrojem Achilles Plus před zahájením léčby raloxifenem a pak za 12 měsíců trvání léčby. Změna UZ Stiffness patní kosti (*graf 1*) byla u všech pacientek v rámci LSC (tj. nejmenší významné změny). UZ vyšetření patní kosti není tedy vhodné pro monitorování účinnosti léčby raloxifenem.

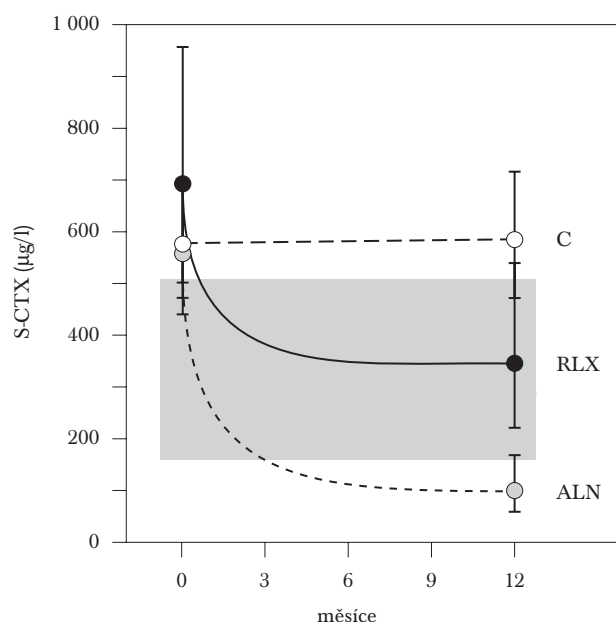
Změna markerů kostní remodelace jako nástroj monitorování účinnosti léčby raloxifenem

Během léčby raloxifenem dochází k poklesu markerů kostní remodelace zhruba o 30 % a to do pásma premenopauzálních hodnot (*graf 2*). Bjarnason et al. [7] studovali vztah mezi změnou kostní remodelace při užívání raloxifenu a rizikem zlomenin obratlů. Použili data z tříletého sledování v rámci studie MORE, přičemž k výpočtu rizika zlomeniny po 3 letech léčby byly použity markery kostní remodelace před zahájením studie a po 6 a 12 měsících léčby. Analýza incidence nových zlomenin obratlů podle tercílů změn sérového osteokalcinu prokázala, že změna tohoto markeru kostní remodelace je spojena s budoucím rizikem nové zlomeniny obratlů. Po 6 měsících ženy s nejhlubším poklesem sérového osteokalcinu měly riziko zlomeniny redukováno na 1/3, zatímco ženy se střední redukcí osteokalcinu, či ty, u nichž nedošlo ke změně, neměly riziko zlomeniny významně odlišné od pacientek na placebo. Po 12 měsících (*graf 3*), kdy odpověď kostní novotvorby na antiresorpční léčbu byla plně vyjádřena, ženy s nejhlubším poklesem měly setrvale nízké riziko zlomeniny jako po 6 měsících. Ženy se středním poklesem osteokalcinu měly riziko zlomeniny hraničně

významně sníženo a ženy s nejmenším poklesem sérového osteokalcinu neměly riziko zlomeniny významně odlišné od žen na placebo. Obdobný obraz poskytla analýza jiného markeru kostní novotvorby, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy. Klinická zkušenost s markerem degradace kolagenu typu I při monitorování léčby postmenopauzální osteoporózy raloxifenem [8] (*graf 4*). Z grafu vyplývá, že u 80 % pacientů je pokles markeru větší než LSC. V porovnání s tím, pokud hodnotíme změnu BMD, jen u 26 % pacientů je změna větší než LSC.

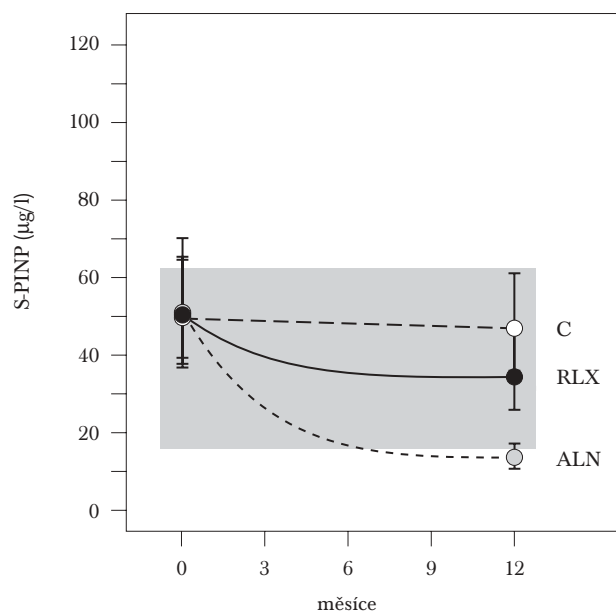
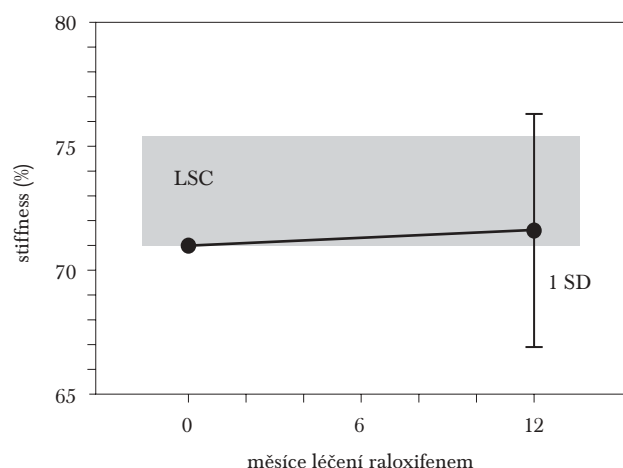
Graf 2

Změna markerů kostní remodelace po roce léčby raloxifenem. Průměrná hodnota S-CT x $345 \pm 124 \mu\text{g/l}$, průměrná hodnota S-PINP $34 \pm 8 \mu\text{g/l}$ byly v pásmu premenopauzálních hodnot [podle 8]



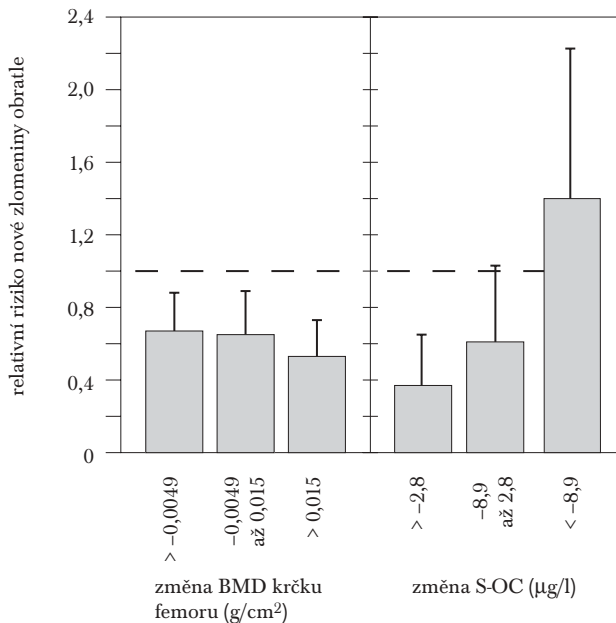
Graf 1

Změna ultrazvukové Stiffness patní kosti (Achilles plus) po roce léčby raloxifenem



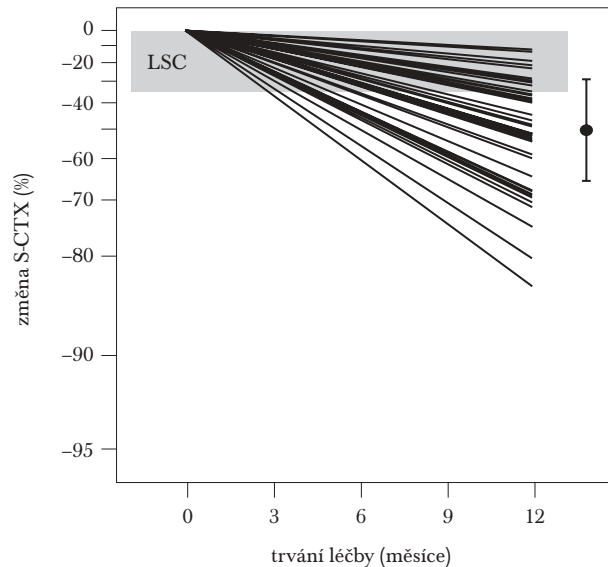
Graf 3

Relativní riziko nové zlomeniny obratle v závislosti na změně hodnoty sérového osteokalcinu a v závislosti na změně hodnoty BMD krčku femoru po 12 měsících léčby raloxifenem u postmenopauzálních žen ve studii MORE [podle 7]



Graf 4

Klinická výpověď markeru degradace kolagenu typu I při monitorování léčby postmenopauzální osteoporózy raloxifenem [podle 8]



Závěr

U **velké skupiny pacientů** percentuální změna BMD vysvětluje jen 4 % variability snížení rizika zlomeniny. Riziko zlomeniny je nižší bez ohledu na percentuální změnu hodnoty BMD. U **jednotlivých pacientů** se změna BMD musí posuzovat v rámci LSC (nejmenší významné změny) pro daný přístroj a daného operátora a pokud BMD nepoklesne o více než LSC, není důvod léčbu měnit. U **velké skupiny pacientů** je riziko zlomeniny nejnížší ve skupině nemocných s nehlubšími poklesy markeru po 6 měsících léčby, po 12 měsících i střední pokles markeru indikuje snížení rizika zlomeniny. U **jednotlivého pacienta** vyšetření markerů kostní remodelace (větší než LSC) potvrzuje, že pacient na danou léčbu reaguje očekávaným stupněm snížení osteoresorpce.

Sledování účinnosti léčby raloxifenem na skelet na individuální úrovni

Před zahájením léčby je vždy třeba provést vstupní vyšetření BMD a markerů kostní remodelace. Na našem pracovišti provádíme za 12 měsíců od zahájení léčby kontrolní densitometrii skeletu a pokud se BMD průkazně sníží, kontrolujeme marker kostní resorpce, abychom ověřili výpověď poklesu BMD. Pokud výpověď obou měření (BMD a resorpce) svědčí o nepřiměřeně malé odpovědi skeletu na léčbu, přehodnocujeme základní diagnózu a event. zvažujeme jiná léčebná opatření.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Štěpán J, Broulík P, Vokrouhlická J, Michalská D. Uplatnění raloxifenu v prevenci a léčbě osteoporózy: účinnost a dlouhodobá compliance. JAMA-CS 2000;8: 67–68.
- Siris E, Adachi JD, Lu I, Fuerst T, et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the MORE study. Osteoporosis Int 2002; Abstract Volume 13, Issue 11:907–913.
- Delmas P, Genant H, Crans G, et al. Prevalent vertebral fracture severity predicts subsequent vertebral and nonvertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiples Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. Osteoporosis Int 2002;13(Suppl 1). Program and abstracts of the IOF World Congress on Osteoporosis; May 10–14, 2002; Lisbon, Portugal. Abstract 043.
- Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen F, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women. Three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2000;160:3444–3450.
- Ettinger B, Black D, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999; 282:637–645.
- Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002;17:1–10.
- Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis International 2001; 12:922–930.
- Stepan J, Michalská D, Zikán V, Vokrouhlická J. Biochemical Markers of Type I Collagen Synthesis and Degradation in Monitoring Osteoporosis Treatment with Raloxifene and Alendronate. J Bone Miner Res 2002;17 (Suppl.1):Program and Abstracts of 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, San Antonio, Texas, September 20–24, 2002, Abstract 105.