

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- tests, and pulmonary muscle strength in fibromyalgia syndrome: Is there any relationship? *South Med J* 2004;97:25-9.
30. Bäckman E, Bengtsson A, Bengtsson M et al. Skeletal muscle function in primary fibromyalgia. Effect of regional sympathetic blockade with guanethidine. *Acta Neurol Scand* 1988;77:187-91.
 31. Mengshoel AM, Førre Ø, Komnæs HB. Muscle strength and aerobic capacity in primary fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:475-9.
 32. Elert JE, Rantapää-Dahlqvist SB, Henriksson-Larsén K et al. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. *Scand J Rheumatol* 1992;21:28-34.
 33. Stokes MJ, Colter C, Klestov A et al. Normal paraspinal muscle electromyographic fatigue characteristics in patients with primary fibromyalgia. *Br J Rheumatol* 1993;32:711-6.
 34. Simms RW, Roy SH, Hrovat M et al. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994;37:794-800.
 35. Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Nørregaard J et al. ³¹P NMR spectroscopy and electromyography during exercise and recovery in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995;22:1544-51.
 36. Nørregaard J, Lykkegaard J, Bülow P et al. The twitch interpolation technique for the estimation of true quadriceps muscle strength. *Clin Physiology* 1997; 17:523-32.

Raloxifens langtids effekter på knoglerne

Overlæge Pia A. Eiken

Nordsjællands Hospital Hillerød, Endokrinologisk Klinik E0652

Raloxifen (tablet 60 mg/dag) er den eneste godkendte, selektive østrogenreceptormodulator (SERM) på det danske marked til forebyggelse og behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder. Raloxifens langtids effekt på knoglerne er klarlagt via flere internationale, prospektive studier af op til otte års varighed. I denne statusartikel er der lagt vægt på langtids effekten af raloxifen (primært en dosis på 60 mg/dag) på knoglemassen (*bone mineral density* (BMD g/cm²) og på frakturer hos postmenopausale, kaukaside kvinder, dels i studier, hvor de nævnte effekter er primære endepunkter, dels hvor de er sekundære endepunkter. Endvidere sammenlignes raloxifens effekt på BMD med effekten af enkelte andre osteoporosemedikamina i kombinationsstudier, hvoraf de længste er fra seks måneders til to års varighed.

Raloxifens langtidsvirkninger på knoglemassen hos kvinder uden osteoporose (fem års data)

Den forebyggende effekt af raloxifen på BMD er undersøgt hos kvinder (gennemsnitsalder 55 år) med en udgangs-T-score på -1 standarddeviationer (SD). De blev randomiseret til tre forskellige doser af raloxifen (hhv. 30 mg/dag, 60 mg/dag eller 150 mg/dag) eller placebo. Alle fik et calciumtilskud (400-600 mg) dagligt. Kvinder, der deltog i gruppen, der fik raloxifen 60 mg/dag (n = 185) og i placebogruppen (n = 143), blev efter tre års behandling tilbudt at fortsætte i yderligere to år (i alt fem år) [1]. Efter fem års behandling med raloxifen var BMD bevaret i ryggen og hoften (hhv. + 0,6% og + 0,4% sammenlignet med udgangspunktet), hvilket er signifikant højere end for placebo (hhv. 2,8% og 2,6%). Kvinder med osteopeni ved studiets start (T-score mellem -1 og -2,5 SD) havde 87% nedsat relativ risiko (RR) for at få osteoporose (T-score < -2,5

SD) sammenlignet med placebo (RR: 0,13, 95% konfidensinterval (KI): 0,00-0,37). Der foreligger ingen frakturdata.

Raloxifens langtidsvirkninger på knoglemassen og frakturrisikoen hos kvinder med osteoporose (otte års data)

Det største og vigtigste studie er [2] The Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation-studiet (MORE-studiet), som er en randomiseret, dobbeltblindet multicenterundersøgelse af raloxifens effekt hos 7.705 kvinder (postmenopausale i mindst to år) op til 80 år gamle (gennemsnit: 66 år) med osteoporose (T-score i ryggen eller hoften på -2,5 SD eller mindre og/eller radiologisk påvist vertebral fraktur) og uden kliniske tegn til brystkræft. Kvinderne blev randomiseret til et treårigt studie med en etårig blindet forlængelse til enten raloxifen (60 mg/dag eller 120 mg/dag) eller placebo.

Alle fik calcium og D-vitamin-tilskud. Det primære endepunkt var ændringer i BMD og forekomst af nye vertebrale frakturer. Der blev taget røntgen af columna ved indgangen i studiet og efter to år og fire år. I opfølgingsstudiet til MORE-studiet, Continuous Outcomes Relevant to Evista (CORE-studiet), fortsatte kvinder, der initialt var randomiseret til raloxifen 60 mg/dag eller 120 mg/dag med raloxifen 60 mg/dag i yderligere fire år, og placebogruppen fortsatte med calcium og D-vitamin [3]; i alt 4.011 accepterede at deltage i CORE-studiet. Kvinderne havde et års behandlingspause mellem fjerde og femte år. Det primære endepunkt i de sidste fire år af studiet var forekomsten af noninvasiv brystkræft, og sekundære endepunkter var nye nonvertebrale frakturer. BMD blev målt i en lille subgruppe. Der blev ikke taget røntgen af ryggen i CORE-studiet.

I MORE-studiet gav fire års behandling med raloxifen (60 mg/dag) en signifikant stigning i BMD i ryggen (2,6%) og lårbenshalsene (2,1%) sammenlignet med placebo. RR for en eller flere nye vertebrale frakturer var signifikant reduceret med 36% (RR: 0,64 (95% KI: 0,53-0,76)). Kvinder uden tidligere vertebrale frakturer, der var blevet behandlet med raloxifen,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

havde en 2,4% absolut risikoreduktion (ARR) for en radiologisk vertebral fraktur sammenlignet med kvinder, der havde fået placebo, og en signifikant reduktion i RR på 50%. For kvinder, der havde haft mindst en tidligere vertebral fraktur var AAR 6,5% og reduktion i RR 30% (signifikant) for en ny vertebral fraktur. Der var ingen nedsat risiko for nonvertebrale frakturer i gruppen som helhed. Subanalyser efter tre års behandling [4] viste, at kvinder med de sværeste vertebrale frakturer ved studiestart (gennemsnitligt 3,5 vertebral fraktur) havde en nedsat risiko for en nonvertebrale frakturer efter tre års behandling. Den nedsatte risiko for vertebrale frakturer var allerede signifikant efter seks måneders behandling med raloxifen (60 mg/dag).

I CORE-studiet var incidensen af nonvertebrale frakturer efter otte år identisk i raloxifengruppen og placebogruppen. I alt syv års behandling med raloxifen og et år uden behandling (mellem fjerde og femte år) gav signifikant øgning i ryggens BMD (L2-L4) (4,3% fra udgangspunktet og 2,2% højere end placebo) og lårbenshalsenes BMD (1,9% fra udgangspunktet, 3,0% højere end placebo). BMD faldt signifikant i både ryg (ca. 1,5%) og hofter (ca. 1%) mellem fjerde og femte år, hvor patienterne ikke fik raloxifen.

Raloxifens virkning på frakturrisikoen, hvor fraktur er sekundære endepunkt (fem års data)

The Study of Tamoxifen And Raloxifene (STAR-studiet) [5], er en dobbeltblindet multicenterundersøgelse af fem års behandling med enten tamoxifen (20 mg/dag) eller raloxifen (60 mg/dag) på den profylaktiske effekt på brystkræft hos 19.747 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder 59 år), der havde øget risiko for brystkræft, hvor de sekundære endepunkter var vertebrale og nonvertebrale frakturer. Der fandtes efter fem år ingen signifikante forskelle i antallet af osteoporotiske frakturer mellem de to grupper.

The Raloxifene Use for The Heart (RUTH-studiet) [6] er et multicenterstudie med 10.101 postmenopausale kvinder, der blev randomiseret til raloxifen 60 mg/dag eller placebo (ingen calcium og D-vitamin-tilskud) og givet i 5,6 år. Kun kvinderne med kronisk hjertesygdom eller risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom blev inkluderet, og data for frakturer eller BMD forelå ikke ved studiets start. Det primære endepunkt var hjerte-kar-sygdom eller invasiv brystkræft. Det sekundære endepunkt var bl.a. forekomsten af alle rapporterede kliniske frakturer, der valideredes ved gennemsyn af røntgenbeskrivelsen. Der fandtes ingen forskel i kliniske ikkevertebrale frakturer i de to grupper, men en signifikant nedsat risiko for kliniske vertebrale frakturer til fordel for raloxifen.

Raloxifens og alendronats virkninger på knoglemassen (1-2 års data)

Alendronat og raloxifen er begge antiresorptive medikamina, hvor alendronat giver en væsentligt større hæmning af knogleresorptionen.

Faktaboks

Raloxifen 60 mg/dag – effekt på knogler

Otte års behandling med raloxifen gav en stigning i knoglemineraltætheden (BMD) i ryggen på 2,2% og i lårbenshalsene på 3,0% i forhold til behandling med calcium og D-vitamin. Et års behandlingspause mellem fjerde og femte år gav et signifikant tab af BMD i ryg og hofter

Raloxifen nedsatte risikoen for vertebrale frakturer allerede efter seks måneders behandling

Raloxifen havde ingen effekt på perifere frakturer

Raloxifen gav efter en langtidsbehandling med alendronat en bevarelse af BMD, men effekten var ikke forskellig fra effekten af calcium og D-vitamin-behandling

Alendronat gav en signifikant større stigning i BMD i ryg og hofter end raloxifen

Raloxifen i kombination med alendronat gav en større stigning i BMD i lårbenshalsene end raloxifen givet alene. Kombinationsbehandlingen gav en signifikant større stigning i ryggens BMD end raloxifen givet alene, men resultaterne i kombinationsgruppen var ikke forskellige fra resultaterne i den gruppe, der fik alendronat givet alene

Korttidskombinationsterapi af raloxifen med teriparatid (rhPTH(1-34)) gav ingen forskel i BMD sammenlignet med teriparatid givet alene

Kombinationsbehandling kan ikke anbefales, da der ikke foreligger frakturdata

I et mindre studie [7] blev kvinder, der gennemsnitligt havde været 43 måneder i alendronatbehandling, randomiseret til dobbeltblind behandling med raloxifen 60 mg/dag (n = 33) eller placebo (n = 33) eller fortsat åbent studie med alendronat 10 mg/dag (n = 33) i 12 måneder med mulighed for yderligere 12 måneders forlængelse (åbent). Alle tre grupper fik tilskud af calcium og D-vitamin. Efter to års behandling med raloxifen var BMD i ryg og totale femur uændret fra start og ikke signifikant forskellig fra placebo. Alendronatgruppens BMD i ryggen lå signifikant højere end placebo gruppens, men var ikke forskellig fra raloxifengruppens. I femur fortsatte alendronatgruppen med at stige i BMD, som efter to år var signifikant højere end i både raloxifen- og placebo gruppen.

I et 12-måneders-studie blev alendronat (70 mg en gang om ugen) sammenlignet med raloxifen 60 mg/dag. Alendronat gav en signifikant større stigning i ryggens BMD (4,4%) og femur-BMD end raloxifen gjorde [8].

I et dobbeltblindet etårigt studie [9] med kvinder (gennemsnitsalder 64 år), der havde en T-score < -2 SD i lårbenshalsen blev effekten på BMD af kombinationen alendronat 10 mg/dag og raloxifen 60 mg/dag vurderet i sammenligning med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

alendronat, raloxifen og placebo givet hver for sig. I alle behandlingsgrupper steg ryg- og femur-BMD signifikant i forhold til udgangspunktet og placebo. Femur-BMD steg signifikant mere i kombinationsgruppen, end hvis alendronat og raloxifen blev givet hver for sig, og BMD steg signifikant mere i alendronatgruppen end i raloxifengruppen. Ryggens BMD steg signifikant i kombinations- og alendronatgruppen; de var ikke forskellige fra hinanden, men begge var dog signifikant højere end i raloxifengruppen.

The EVista Alendronate comparison (EVA-studiet), er den første *head-to-head*-undersøgelse af raloxifen 60 mg/dag og alendronat 10 mg/dag givet i fem år med frakturer som endepunkt. Der var planlagt inklusion af 3.000 postmenopausale kvinder (50-80 år) med femur-BMD T-score $\geq -4,0$ til $\leq -2,5$ SD og uden tidligere vertebrale frakturer og brug af tidligere antiosteoporotisk behandling. EVA blev stoppet før planlagt tid pga. problemer med at finde patienterne. Kun 713 kvinder indgik i alendronatgruppen og 699 i raloxifengruppen. Efter 312 dages behandling var der ingen signifikante forskelle i frakturrisiko mellem grupperne. To års BMD-data viste, at alendronatgruppen lå signifikant højere end raloxifengruppen i ryg og hofte.

Kombinationsbehandling med teriparatid (rhPTH(1-34)) og raloxifen (seks måneder)

Formålet var i et seks måneders dobbeltblindet studie [10] at vurdere kombinationen af to behandlinger af osteoporose; teriparatid (20 mikrogram/dag) kombineret med enten raloxifen 60 mg/dag eller placebo - dvs. behandlinger med forskellige virkningsmekanismer på knoglecellerne, hos 137 kvinder med osteoporose. Begge grupper fik tilskud af calcium og D-vitamin. Ryggens BMD steg signifikant i teriparatidgruppen med 5,2% og i kombinationsgruppen (raloxifen og teriparatid, 6,2%), men var ikke forskellige. For lårbenshalsens BMD var det kun i raloxifen- og teriparatidgruppen, at niveaue steg signifikant fra udgangspunktet, men der var ikke forskel mellem grupperne. Længere studier er ønskværdige.

Konklusion

Raloxifen har en plads i behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder med T-score under $-2,5$ SD og/eller radiologisk påviste vertebrale frakturer. Raloxifen kan ikke anbefales hos kvinder med osteopeni, da der ikke foreligger frakturdata. Otte års behandling giver en lille stigning i ryggens og hofteens BMD i forhold til tilskud af calcium og D-vitamin alene. Der er ingen effekt på forekomsten af nonvertebrale frakturer (herunder hoftefrakturer), hvorfor det synes at være mest hensigtsmæssigt at anvende raloxifen i de tidlige postmenopausale år og hos kvinder med væsentlige risikofaktorer for vertebrale frakturer, men lav risiko for hoftefrakturer. Alendronat giver større stigning i BMD end raloxifen i både ryg og hofte. Kombinationsbehandling med raloxifen og teriparatid eller med raloxifen og alendronat giver kun be-

skedne yderligere stigninger i BMD i forhold til teriparatid og alendronat givet hver for sig og kan ikke anbefales. Der foreligger ingen frakturdata om kombinationsbehandling.

Korrespondance: Pia A. Eiken, Endokrinologisk Klinik E0652, Nordsjællands Hospital Hillerød, DK-3400 Hillerød. E-mail: piei@noh.regionh.dk

Antaget: 4. marts 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P et al. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003;10:337-44.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
- Siris ES, Harris ST, Eastrell R et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: Results from the continuing outcomes relevant to evista (CORE) study. *J Bone Mineral Res* 2005;9:1514-24.
- 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.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
- Michalská D, Stepan JJ, Basson BR et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:870-7.
- Luckey M, Kagan R, Greenspan S et al. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2004;11:405-15.
- Johnell O, Scheele WH, Lu Y et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodelling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985-92.
- Deal C, Omizo M, Schwartz EN et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1905-11.