

SERMs

v/Bente L Langdahl

Selective Estrogen Receptor Modulatorer er farmaka, der kan binde sig til østrogen receptor α og/eller β . Det er forskellen i affinitet for de to typer østrogen receptorer, der giver østrogen og de forskellige SERMs deres forskellige biologiske effekter. SERMs binder sig til receptorerne som en ligand, men virker enten som agonist eller antagonist afhængig af fordelingen af de to østrogen receptorer i de enkelte væv.

SERMs er derfor udviklet med henblik på at opnå en mere vævs specifik effekt i modsætning til den systemiske eller multiorgan effekt, der kendes ved behandling med østrogen. Fx bruges tamoxifen primært på grund af sin antagonistiske effekt på brystvæv, mens raloxifen anvendes på grund af sin agonistiske effekt på knoglevæv kombineret med en antagonistisk effekt på brystvæv, uteruslimhinde, hypofyse og hypothalamus.

Efterfølgende sammenlignende studier har vist at to SERMs er mere ens end forskellige i deres virkningsprofil.

Til behandling af osteoporose er kun raloxifen registreret, men flere SERMs er i fase III klinisk afprøvning.

Effekten af raloxifen til behandling af osteoporose blev undersøgt i MORE studiet. 7705 postmenopausale kvinder med osteoporose, defineret som T-score $< -2,5$ med eller uden eksisterende vertebrale frakturer blev randomiseret til 60 eller 120 mg raloxifen eller placebo i kombination med et dagligt calcium og vitamin D tilskud. Den registrerede dosis er raloxifen 60 mg, hvorfor kun resultater opnået med denne dosis refereres her. Efter 3 års behandling fandtes en stigning i BMD på 2,6 % i columna lumbalis og på 2,1 % i femoral neck. Studiet påviste en reduktion i vertebrale frakturer på 50 % blandt patienter

uden tidligere vertebrale frakturer og på 30 % blandt patienter med tidligere vertebrale frakturer. Det påvist ingen reduktion i forekomsten af hoftefrakturer eller perifere frakturer generelt¹. Studiet blev efterfølgende forlænget til en samlet varighed af 8 år, hvor det viste sig at effekterne påvist efter 3 års behandling var stationære².

I samme studie påvist 76 % reduktion i forekomsten af brystkræft generelt og 90 % reduktion i forekomsten af østrogen receptor positiv brystkræft³. Også denne effekt var bevaret efter 8 års studie varighed⁴. Et sammenlignende studie mellem raloxifen og tamoxifen (STAR) viste at de to SERMs forebygger invasiv brystkræft lige effektivt, men raloxifen giver færre komplikationer i form af tromboemboliske tilfælde og kataract⁵

I studiet af raloxifens effekt på forebyggelse af osteoporotiske frakturer fandtes ingen effekt af raloxifen på kardio- eller cerebrovaskulær sygdom⁶. Et opfølgende studie blandt postmenopausale kvinder med øget risiko for hjerte-kar sygdom (RUTH) viste at raloxifen ikke påvirker risikoen for koronar sygdom eller apoplexi generelt. Der fandtes dog en let øget risiko for apoplexi med dødelig udgang (0,7 pr. 1000 kvindeår) samt venøs tromboemboli (1,2 pr. 1000 kvindeår)⁷. Der er ikke påvist nogen sikker forebyggende effekt af raloxifen mod demens⁸.

Bivirkninger omfatter hedeture, lægkramper og venøse tromboemboliske tilfælde. Den sidstnævnte bivirkning gør at raloxifen ikke anbefales til kvinder med tidligere tromboemboliske tilfælde og generelt ikke til kvinder over 70 år på grund af den aldersbetingede øgede risiko for apoplexi. Der tilrådes pause med raloxifen i forbindelse med længerevarende flyrejse eller immobilisation fx i forbindelse med kirurgiske indgreb. Behandlingen bør pauseres fra 14 dage før de nævnte aktiviteter.

Ved anvendelse af den samme vurdering af de samlede fordele og risici ved behandling med raloxifen, som anvendtes i WHI studiet til en samlet vurdering af hormon

substitutionsbehandling, fandtes 25 % reduktion i global index, som udtryk for at fordelene ved behandling med raloxifen overstiger risici⁹.

I en sammenlignede undersøgelse mellem raloxifen og alendronat, fandtes raloxifen at hæmme knogleomsætningen i mindre grad end alendronat og give en mindre stigning i BMD¹⁰. På baggrund af dette studie og da der ikke foreligger dokumentation for forebyggende effekt af raloxifen mod perifere frakturer herunder specielt hoftefrakturer, må raloxifen antages at være en lidt svagere antiresorptiv behandling end de kraftigst virkende bisfosfonater. En engelsk undersøgelse har vist at behandling af postmenopausale kvinder med lav BMD (T-score < -2,5) med og uden eksisterende vertebrale frakturer er omkostning effektivt, idet prisen per QALY er 18.000-24.000 UKP¹¹.

Reference List

1. 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 [see comments] [published erratum appears in JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124]. *JAMA* 1999;282:637-45.
2. 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;20:1514-24.
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 [see comments] [published erratum appears in JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124]. *JAMA* 1999;281:2189-97.

4. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.
5. 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.
6. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
7. 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.
8. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207-13.

9. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1270-5.
10. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004;255:503-11.
11. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Oden A, Sykes D, Jonsson B. Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporos Int* 2005;16:15-25.