

Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem

Základní data z lokální slovenské observační studie CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy)

J. ROSA¹, P. VAŇUGA², M. NOSKOVIČ¹, A. RITOMSKÝ³¹Eli Lilly SR²Endokrinologický ústav Ľubochňa³Fakulta sociálních a ekonomických věd UK, Bratislava

SOUHRN

Rosa J., Vaňuga P., Noskovič M., Ritomský A.: **Profil pacientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifenem**

Předpokladem dlouhodobě účinné léčby osteoporózy je dobrá compliance pacientek. Data o compliance z randomizovaných klinických studií zpravidla nepodávají spolehlivou informaci o compliance v klinické praxi. CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy) je lokální slovenská prospektivní multicentrická observační studie, jejímž primárním cílem je zjištění compliance při léčbě raloxifenem v podmínkách běžné klinické praxe. Mezi sekundární cíle patří zjištění vlivu na kvalitu života, bezpečnosti léčby a podílu pacientek ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku.

Do sledování v délce 18 měsíců bylo ve 40 centrech zařazeno 1 517 pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou. Prezentována jsou základní data pacientek, získaná při vstupních návštěvách.

K výpočtu skóre kardiovaskulárního rizika bylo použito skórovacího systému vyvinutého pro zařazování pacientek do studie RUTH (Raloxifene Use for The Heart). Kvalita života pacientek byla ve vybraných centrech zjišťována pomocí dotazníku EuroQoL (EQ-5D).

Zhodnocena byla základní data u 1 350 pacientek. Průměrný věk zařazených pacientek je $63,2 \pm 8,0$ let. U pacientek zařazených na základě denzitometrického nálezu byla osteoporóza bederní páteře zjištěna u 69,1 % pacientek, osteoporóza proximálního femuru v 28,7 % případů. Ve 23,2 % případů byla prokázána osteoporóza v obou lokalizacích. Zlomeninu po 50. roce věku mělo v anamnéze 27,1 % pacientek. Zjištěné průměrné skóre kardiovaskulárního rizika bylo 2,03 ($\pm 1,97$). Skóre kardiovaskulárního rizika ≥ 4 (zvýšené kardiovaskulární riziko) bylo zjištěno u 18 % pacientek z hodnoceného souboru. 33 % pacientek pravidelně užívá nesteroidní antirevmatika.

Studie CORAL je prvním projektem svého druhu, která zkoumá užívání antiresorpčního léku osteoporózy v běžné klinické praxi v podmínkách Slovenské republiky.

Klíčová slova: osteoporóza – raloxifen – observační studie – compliance.

SUMMARY

Rosa J., Vaňuga P., Noskovič M., Ritomský A.: **Profile of patients presenting with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene**

Appropriate patient's compliance is a pre-requisite for effective long-term treatment of osteoporosis. Compliance data from randomized clinical trials generally do not provide reliable compliance-related information in clinical practice. CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy) is a local Slovak prospective multicentric observational study. Primary goal is to evaluate compliance with raloxifene treatment in clinical practice conditions. Secondary goals include quality of life, safety and proportion of patients at increased cardiovascular risk assessments. The 18-months observation includes 1 517 patients by study start with diagnosed postmenopausal osteoporosis enrolled in 40 sites. Baseline patient's data are presented in here.

The scoring system developed for enrolment of patients into the RUTH (Raloxifene Use for The Heart) trial was utilized to calculate cardiovascular risk score. In selected centers quality of life was assessed using EuroQoL (EQ-5D) questionnaire.

Baseline data in 1 350 patients were evaluated. Mean patients age is $63,2 \pm 8,0$ years. In patients enrolled on basis of low bone mineral density osteoporosis of the lumbar spine was detected in 69,1 % of patients, osteoporosis of the proximal femur in 28,7 % of patients. In 23,2 % of cases osteoporosis was detected at both sites. 27,1 % of patients sustained fracture past 50 years of age. The mean cardiovascular risk score was 2,03 ($\pm 1,97$). Cardiovascular risk score ≥ 4 (increased cardiovascular risk) was found in 18 % of patients from the evaluated cohort. 33 % of patients are taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs regularly.

The CORAL study represents first project of its kind exploring an antiresorptive drug of osteoporosis in common routine practice in conditions of the Slovak Republic.

Keywords:

Osteologický bulletin 2004;9(1):18–21

Adresa: MUDr. Jan Rosa, Eli Lilly ČR, s. r. o., Pobřežní 1s, 186 00 Praha 8, tel.: 737 268 660

Došlo do redakce: 31. 10. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Úvod

Klinickou manifestací osteoporózy jsou zlomeniny.

Hlavním cílem léčby osteoporózy by mělo být zabránění vzniku osteoporotických zlomenin. Účinnost na snížení rizika zlomenin je

prokázána mj. i u jediného představitele skupiny selektivních modulatorů estrogenových receptorů (SERM), raloxifenu (EVISTA®).

Účinná léčba osteoporózy by měla být dlouhodobá [1]. Předpokladem dlouhodobé léčby je dobrá compliance pacientek.

Pojmem compliance se obvykle rozumí míra, v jaké pacient užívá předepsanou léčbu [2,3]. V klinické praxi je průměrná compliance dlouhodobých terapeutických režimů odhadována na 50–65 % [4].

Analýza randomizovaných kontrolovaných klinických studií s raloxifemem svědčí pro stejnou frekvenci přerušení léčby ve skupině s aktivní léčbou a ve skupině placebové [5–10]. Data o compliance z randomizovaných klinických studií však zpravidla nepodávají spolehlivou informaci o compliance v klinické praxi [3].

Osteoporotické zlomeniny mohou významně zhoršovat kvalitu života [11]. Ve srovnání s hormonální substituční léčbou (HST) pacientky užívající raloxifen byly více spokojeny s terapií podle vizuální analogové škály [12,13]. Vliv léčby raloxifemem na kvalitu života patientek s osteoporózou v běžné klinické praxi však dosud nebyl zkoumán.

Bezpečnost, základní komponenta compliance pacientů, byla zkoumána ve 12 placebem kontrolovaných studiích s raloxifemem II. a III. fáze. Léčbu v důsledku nežádoucích příhod přerušilo 11,4 % pacientů léčených raloxifemem resp. 12,2 % patientek užívajících placebo [10]. Tyto výsledky však nemusí nutně odrážet bezpečnost léčby raloxifemem v klinické praxi.

Publikovaná vstupní kritéria randomizované klinické studie s kardiovaskulárními cíli RUTH (Raloxifene Use for The Heart) [14] byla použita pro výběr podskupiny pacientek s vyšším kardiovaskulárním rizikem z populace terapeutické studie osteoporózy MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). V takto zvolené podskupině pacientek ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku, představující 13,4 % celého souboru patientek studie MORE, bylo při léčbě raloxifemem pozorováno významné snížení rizika kardiovaskulárních příhod [15]. Skutečný podíl patientek ve vyšším kardiovaskulárním riziku v běžné populaci patientek s postmenopauzální osteoporózou léčených raloxifemem není znám.

Primárním cílem lokální slovenské prospektivní observační multicentrické studie CORAL (COMpliance with RALoxifene Therapy) je stanovení compliance při užívání raloxifenu 60 mg denně. Sekundárními cíli je zodpovězení otázek, týkajících se vlivu této léčby na kvalitu života, bezpečnosti léčby a podílu patientek s vyšším kardiovaskulárním rizikem ve sledovaném souboru patientek.

Prezentována jsou základní data studie, získaná během vstupních návštěv patientek.

Pacienti a metody

Pacientky ve studii

Do sledování byly zařazeny pacientky alespoň 5 let po přechodu, u nichž byla v rámci běžné klinické praxe – na základě osteoporózy zjištěné denzitometrickým vyšetřením nebo přítomností osteoporotické zlomeniny – zahájena léčba raloxifemem. Zařazeno bylo celkem 1 517 patientek ve 40 centrech. V průběhu sledování budou zaznamenána data při pěti návštěvách patientek (V1–V5). Byl zdokumentován ústní souhlas patientek se sběrem a publikací získaných dat na anonymním základě.

Metody (vstupní data)

Skóre kardiovaskulárního rizika bylo odvozeno na základě skórovacího systému použitého ve studii MORE k identifikaci pacientek ve zvýšeném riziku kardiovaskulárních příhod. Skóre kardiovaskulárního rizika je součet bodů přiřazených následujícím onemocněním/stavům: infarkt myokardu, PTCA, koronární by-pass – 4 body, diabetes mellitus – 3 body, věk nad 70 let – 2 body, věk 65–70 let, současně kouření, arteriální hypertenze, hyperlipidémie – 1 bod, kombinace kouření, arteriální hypertenze a hyperlipidémie – 4 body.

Je-li to součástí běžné praxe zúčastněného lékaře, je v rámci ná-

vštěv V1, V3 a V5 testována kvalita života patientek použitím validizovaného dotazníku EuroQol (EQ-5D).

Kvalita života je analyzována jako průměrná hodnota, které nabývá odpověď na každou z otázek týkajících se mobility, sebeobsluhy, běžných aktivit, bolesti/dyskomfortu a anxiety/deprese. Nejlepší možná dosažená hodnota je 1, nejhorší 3.

Velikost souboru

Velikost souboru byla stanovena na základě odhadu počtu patientek, které budou užívat sledovanou léčbu na konci 18měsíčního období. Hlavním cílem je zajištění statistické síly studie, což umožní analýzu a generalizaci výsledků zkoumání s dostatečnou správností i v poslední fázi studie.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno a data ze vstupních kontrol byla zhodnocena u 1 350 patientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou (84,4 % plánovaného počtu zařazených patientek).

Průměrný věk patientek při zařazení byl $63,2 \pm 8,0$ let, věkové rozpětí 38,5–89,0 let. Distribuce patientek podle věku je uvedena v *tabulce 1*.

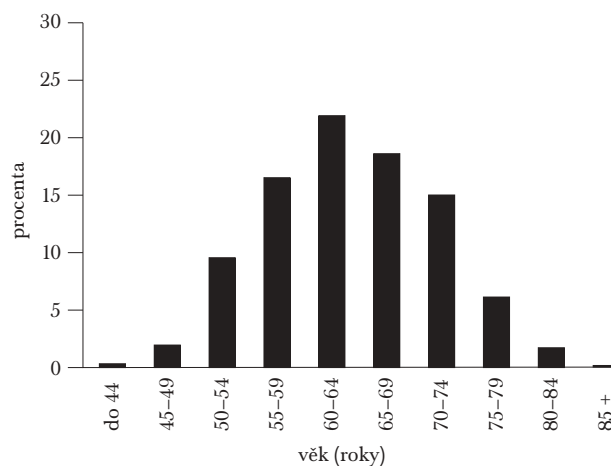
69,1 % patientek před zařazením do studie neužívalo žádnou antiresorpční léčbu osteoporózy. Další relevantní konkomitantní léčba je uvedena v *tabulce 2*.

U patientek, zařazených na základě denzitometrického nálezu byla osteoporóza bederní páteře zjištěna u 69,1 %, osteoporóza proximálního femuru v 28,7 % případů. Ve 23,2 % případů byla prokázána osteoporóza v obou lokalizacích.

Zlomeninu po 50. roce věku mělo v anamnéze 27,1 % patientek. Výskyt jednotlivých typů zlomenin je uveden v *tabulce 3*.

Zjištěné průměrné skóre kardiovaskulárního rizika bylo 2,03 ($\pm 1,97$). Hodnota skóre kardiovaskulárního rizika ≥ 4 (signalizující zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod) byla zjištěna

Tabulka 1
Rozdělení patientek podle věku



Tabulka 2
Konkomitantní léčba ve studii s kostní účinností/vlivem na zažívací trakt

Druh léku	% zařazených patientek
přípravky s obsahem vápníku	82
přípravky s obsahem vitamínu D	67
nesteroidní antirevmatika	33
perorální kortikosteroidy	2,5

u 245 pacientek z hodnoceného souboru.

Distribuce skóre kardiovaskulárního rizika je uvedena v *tabulce 4*.

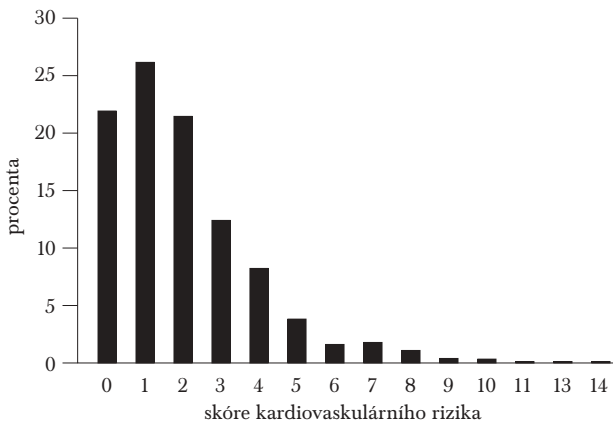
Karcinom prsu má v anamnéze 15 pacientek (1 % sledovaného souboru), mastopatie byla diagnostikována u 686 pacientek (47,4 % sledovaného souboru), pravidelná mammografická nebo ultrazuková vyšetření prsů probíhají u 344 pacientek (23,8 % sledovaného souboru).

Průměrné hodnoty skóre odpovědí na jednotlivé otázky z dotazníku EQ-5D na kvalitu života (možnosti odpovědí: 1 = bez problémů, 2 = malé obtíže, 3 = velké obtíže) jsou uvedeny v *tabulce 5*.

Tabulka 3
Zlomeniny ve věku nad 49 let

Jednotlivé typy zlomenin		
tělo obratle	počet	96
	%	7,4
distální předloktí	počet	175
	%	13,5
proximální femur	počet	26
	%	2,0
další	počet	105
	%	8,1

Tabulka 4
Distribuce skóre kardiovaskulárního rizika



Tabulka 5
Skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D)

EQ-5D	Průměr	SD
mobilita	1,50	0,50
sebeobsluha	1,28	0,46
běžné aktivity	1,50	0,53
bolest/dyskomfort	1,89	0,50
anxieta/deprese	1,33	0,54

Diskuze

Studie CORAL je prvním projektem typu prospektivní multicentrické observační studie, která zkoumá užívání antiresorpčního léku osteoporózy v běžné klinické praxi v podmínkách Slovenské republiky.

Tato studie poskytne po svém ukončení údaje, které se budou vázat především k léčbě použité ve studii – raloxifen 60 mg denně.

Již nyní, po zhodnocení vstupních návštěv, však nabízí data, která jsou zajímavá i z širšího hlediska. Podává informaci o základních charakteristikách populace pacientek s postmenopauzální osteoporózou, které jejich ošetřující lékaři indikovali k léčbě raloxifemem.

Průměrný věk pacientek ve studii byl 63 ± 8 roků. Ve srovnání s největší terapeutickou studií s raloxifemem (MORE) byly pacientky ve studii CORAL v průměru o 3,5 roku mladší. Věkový rozptyl byl obdobný jako ve studii MORE.

I v tomto souboru však téměř třetina pacientek vstupovala do studie s anamnézou osteoporotické zlomeniny. Nejvyšší byla prevalence zlomenin distálního úseku předloktí, následovaná diagnostikovanými zlomeninami obratlových těl. Podle předpokladů byla v této věkové kategorii pacientek s osteoporózou nejméně častým anamnestickým údajem zlomenina proximálního femuru.

Značné procento pacientek užívalo současně s raloxifemem i preparáty s obsahem vápníku (82 %).

Toto zjištění je v souladu s doporučením, aby pacienti léčení antiresorptivy zároveň doplňovali vápník. Ten při antiresorpční léčbě nemusí být uvolňován z kosti do extracelulární tekutiny v dostatečné míře. Postmenopauzální stav je přitom charakterizován sníženou absorpcí vápníku střevní stěnou. Výsledný trend k poklesu hladiny sérového vápníku může vést k tlaku na zvýšené uvolňování parathormonu a vývoji sekundární hyperparatyreózy. Bylo však prokázáno, že raloxifen – na rozdíl od jiných antiresorpčních léků osteoporózy – zvyšuje střevní absorpci vápníku [16].

Vysoký podíl pacientek užívajících vápník tedy může odrážet nízký příjem tohoto prvku potravou v populaci postmenopauzálních žen ve Slovenské republice, který nemusí dosahovat denních doporučených dávek vápníku. Důvodem může být i menší znalost toho, že různé antiresorpční léky mohou do pohybu vápníku v organismu zasahovat různým způsobem; negativním, ale i pozitivním.

Přesně dvě třetiny pacientek zařazených do studie užívaly preparáty s obsahem vitamínu D. Pokud byla suplementována skutečně třetina pacientek s nedostatečnou saturací vitamínem D, odpovídají zjištěné proporce literárním údajům o deficitu vitamínu D v populaci žen příslušného věku [17].

33 % pacientek ve studii pravidelně užívá nesteroidní antirevmatika (NSA), kortikosteroidy pak 2,5 % pacientek.

Především v případě zjištěného počtu pacientek užívajících NSA se mohla uplatnit chyba výběru – právě pro tento rizikový faktor vývoje vředové choroby gastroduodenální mohl být u pacientek s osteoporózou preferován preparát bez nežádoucích účinků na trávicí trakt.

Nicméně i tak se podíl těchto pacientek – celá jedna třetina – zdá velice vysoký. Tento fakt by měl být brán v potaz především proto, že existuje významný synergismus NSA a jiných antiresorpčních léků osteoporózy na vývoj vředových lézí žaludku a duodena [18].

Raloxifen u žen s postmenopauzální osteoporózou ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku snižuje pravděpodobnost výskytu kardiovaskulární příhody o 40 % [15]. Ve studii MORE byla tato subpopulace zastoupena 13,4 %. Je přitom známo, že kardiovaskulární riziko bylo ve studii MORE nižší nežli riziko populační.

Naše data ukazují, že v běžné populaci postmenopauzálních pacientek s osteoporózou o průměrném věku 63 let je podíl pacientek ve zvýšeném riziku kardiovaskulárních příhod vyšší – 18%. Tato skupina pacientek by mohla těžit z příznivého efektu raloxifenu na kardiovaskulární aparát.

Polovina pacientek zařazených do studie byla nebo je vyšetřo-

vána/sledována pro patologický nález v tkáni prsní žlázy.

Protože raloxifen u postmenopauzálních žen s osteoporózou snížil výskyt invazivního karcinomu prsu o 72 % (čtyřleté sledování) [19], i tento aspekt by u rizikových pacientek mohl hrát roli při rozhodování o druhu léčby osteoporózy.

Osteoporóza je onemocněním, které negativně ovlivňuje kvalitu života. Z dosavadních výsledků získaných ve studii CORAL se zdá, že relativně nejméně je postižena sebeobsluha, relativně nejvíce pak kvalitu života ovlivňuje bolest a dyskomfort pacientek.

V současnosti jsou k dispozici léky osteoporózy z několika skupin (kalcitonin, bisfosfonáty, selektivní modulatory estrogenních receptorů resp. raloxifen jako jediný představitel této ATC skupiny).

Je evidentní, že ne každý preparát je vhodný pro libovolnou pacientku.

Doufáme, že v blízké budoucnosti budeme moci odborné veřejnosti nabídnout data týkající se compliance, bezpečnosti léčby, spokojenosti s léčbou a kvality života pacientek s postmenopauzální osteoporózou užívajících preparát raloxifen (EVISTA®), tj. pacientek převážně v šestém a sedmém deceniu života, bez i s přítomností osteoporotických zlomenin.

Literatura

1. Baker, et al. Estrogen replacement and alternatives for the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 1999;22:80–119.
2. Miller. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997;102:43–49.
3. Fawcett. Compliance: Definitions and key issues. *J Clin Psychiatry* 1995;56:4–8.
4. Melnikow, Kiefe. Patient compliance and medical research. *J General Internal Medicine* 1994;9:96–105.
5. Delmas, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641–1647.
6. Ettinger, et al for the MORE study group. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637–645.

7. Walsh, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445–1451.
8. Davies, et al. Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women. *Menopause* 1999;6:188–195.
9. Cummings, et al for the MORE study group. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:2189–2197.
10. Davies, et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999;93:558–565.
11. Silverman, et al. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the MORE study. *Arthr Rheum* 2001;2611–2619.
12. Houpt, et al. Study completer analysis of quality of life results from a clinical trial of a selective estrogen receptor modulator, raloxifene, and hormone replacement therapy. *Calcified Tissue Int* 1997;61:503.
13. Voss, et al. Comparison of raloxifene and continuous combined HRT – effects of compliance on quality of life. *Osteoporosis Int* 2000;11(Suppl5):S5.
14. Mosca, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001;88:392–395.
15. Barrett-Connor, 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;287:847–857.
16. Zanchetta, et al. Raloxifene, but not alendronate, increases intestinal calcium absorption in elderly women with established osteoporosis. *Journal Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl1):S535.
17. Chapuy, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439–443.
18. Graham, et al. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Intern Med* 2001;161:107–110.
19. Cauley, et al., Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;65:125–134.
20. Silverman, et al., The Relationship of Health-Related Quality of Life to Prevalent and Incident Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Results From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001;44: 2611–2619.

Prezentace firmy Eli Lilly



Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
Společnost pro metabolická onemocnění skeletu

vypisuje soutěž o

Cenu Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu za rok 2003

Cena bude udělena za nejlepší práci publikovanou na téma metabolických chorob skeletu v roce 2003 v tuzemském či zahraničním tisku.

Podmínkou udělení ceny je členství (alespoň prvního autora) ve SMOS v roce 2003.

Cena je dotována částkou **20.000,- Kč**

Příhlášky spolu s plným textem publikace je třeba zaslat **na adresu vědeckého sekretáře SMOS.**

Předložené práce budou posouzeny odbornou porotou, sestavenou z předních odborníků oboru.

Uzávěrka přihlášek je **31. května 2004.**