

Raloxifen – nevyužitá možnost prevence a léčby postmenopauzální osteoporózy

Jan Štěpán¹, Jan Rosa², Karel Pavelka¹

¹ Revmatologický ústav, Praha

² Affidea Praha, s.r.o., Praha

Souhrn

Dlouhotrvající postmenopauzální deficit ovariálních hormonů je prokázanou příčinou řady onemocnění, která nejen zhoršují kvalitu života ve vyšším věku, ale patří také k vedoucím příčinám úmrtí u žen. Jedná se zejména o kardiovaskulární onemocnění a osteoporózu. Cílem tohoto přehledu je upozornit na účinnost raloxifenu (selektivního modulátoru estrogenních receptorů) v dlouhodobé péči o zdraví žen v jejich nereproduktivním období a především v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: karcinom prsu – postmenopauzální osteoporóza – prevence – raloxifen – remodelace kosti

Raloxifene – an unexploited possibility of prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis

Summary

Long-term estrogen deficiency after menopause is responsible for different disorders, which not only make the quality of life in the older age worse but also are the major causes of women's mortality. It is especially the case for cardiovascular disease and osteoporosis. Aim of this review is to point at efficacy of raloxifene (a selective estrogen receptor modulator) in the long-term care of the women in their non-reproductive period of life, and namely in prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: bone turnover – breast cancer – postmenopausal osteoporosis – prevention – raloxifene

Úvod

Ženy prožívají průměrně třetinu svého života v období po menopauze a měly by proto věnovat daleko více pozornosti zajištění těch stránek zdraví, které jsou bezprostředně ohroženy dlouhodobým nedostatkem estrogenů. Již během jednoho roku po menopauze se významně snižuje denzita kostního minerálu (bone mineral density – BMD), zhoršuje se mikroarchitektura kosti a zvyšuje se riziko zlomenin, zejména distálního radiu a obratlů [1]. Včasná preventivní opatření mohou zabránit zrychlenému úbytku a zhoršování trámčité kostní hmoty a včas snížit riziko osteoporotických zlomenin [2]. Zlomeniny obratle mají zásadní prediktivní význam pro kvalitu života, morbiditu a mortalitu a nastartování kaskády dalších zlomenin. Z hlediska nutnosti dlouhodobé léčby postmenopauzální osteoporózy tvoří významnou skupinu ženy, které dosud neprodělaly první zlomeninu obratle (primární prevence nízkotraumatických zlomenin). Snaha o snížení rizika první zlomeniny je medicínsky oprávněná, protože ve věku mezi 65 až 70 let prodělá během jednoho roku jakoukoli zlomeninu 4,5 % žen, zlo-

meninu obratle 1,5 % žen. Výskyt zlomenin proximálního konce kosti stehenní je v této věkové kategorii zanedbatelný (0,09 %). Během jednoho roku však také onemocní karcinomem prsu 0,5 % žen a kardiovaskulární komplikace má 0,8 % žen.

Opatřením první volby by mohla být hormonální terapie (HT), která má řadu příznivých účinků, ať už užívá nízkých efektivních dávek samotných estrogenů (ET, např. 0,3–0,45 mg orálních konjugovaných estrogenů, 0,5 mg orálního mikronizovaného 17β-estradiolu, nebo 0,014–0,0375 mg transdermálního 17β-estradiolu), nebo u žen se zachovaným endometriem nízkých dávek estrogenů v kombinaci s progestogenem (EPT). HT významně snižuje četnost a závažnost vazomotorických a vaginálních symptomů [3], zlepšuje kvalitu života žen [4], snižuje pravděpodobnost nově zjištěného diabetes mellitus [5], upravuje fyziologickým mechanismem svého účinku remodelaci kostní hmoty, zvyšuje BMD a snižuje riziko obratlových i neobratlových zlomenin (včetně zlomeniny distálního radiu) a zlomeniny v oblasti kyčle [6]. Pokud je HT zahájena brzy po menopauze, snižuje mortalitu [7].

Abyste však uplatnil příznivý vliv HT v prevenci zlomenin, měla by tato léčba u většiny žen do věku 65–70 let a u žen s nízkou kostní hmotou dlouhodobě pokračovat [8]. Přerušení HT totiž navozuje úbytek kostní hmoty, který je obdobný úbytku po fyziologické menopauze. Překážkou dlouhodobého užívání HT je však vyšší riziko karcinomu prsu u žen užívajících EPT déle než 3–5 let [9] a stále diskutované nežádoucí účinky dlouhodobé HT na riziko koronárních komplikací [10], žilní tromboembolické nemoci [11] a iktu [12]. Žádný ze způsobů HT proto není registrován a doporučen ani pro prevenci, ani pro léčbu postmenopauzální osteoporózy, a hledají a ověřují se další způsoby, jak zdraví žen po menopauze chránit a příznivě ovlivnit.

Ideální léčba důsledků dlouhodobého deficitu ovariálních hormonů po menopauze by měla mít příznivé účinky estrogenů (agonistické účinky) na koronární cévy, lipoproteiny, skelet a na kognitivní funkce, ale neměla by mít nežádoucí účinky estrogenu na prsní žlázu a endometrium. Navíc by taková léčba měla mít vysoký terapeutický index, resp. bezpečnost, a tím i větší šanci dlouhodobého profylaktického užívání. Pokud ženy mladší 70 let mají osteopenii a zrychlený úbytek kostní hmoty, anebo pokud již trpí osteoporózou, potřebují dlouhodobou terapii, bezpečnou z hlediska kvality kosti, ale také jinak dlouhodobě žádoucí pro pacientku, ať už příznivým efektem na kost, nebo dalším příznivým účinkem na tkáň jiné než kost. Jedním z možných přístupů k řešení problému prevence a terapie postmenopauzální osteoporózy jsou selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERM). Jediným přípravkem, který je v České republice registrován pro prevenci postmenopauzální osteoporózy, je raloxifen (RLX) v tabletové formě, doporučená denní dávka RLX je 60 mg. Tento lék je také registrován pro léčení postmenopauzální osteoporózy. Vzhledem k výši úhrady není RLX již řadu let v České republice dostupný. Pro léčbu (nikoli však prevenci) postmenopauzální osteoporózy je v České republice registrován ještě další SERM (bazedoxifen), ale ani ten není dovážěn.

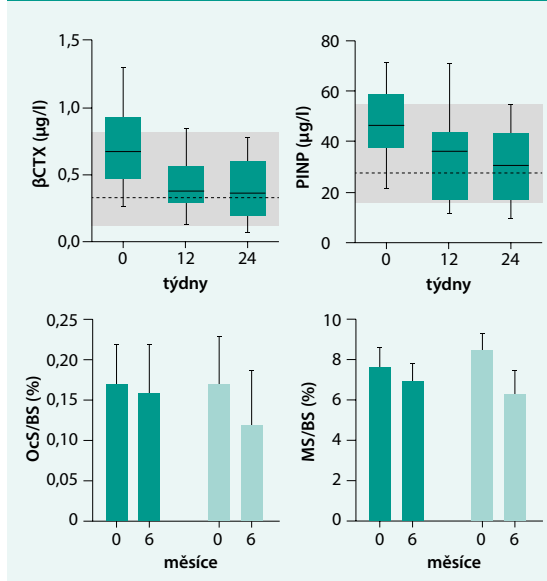
Cílem tohoto článku je navodit diskusi o stavu prevence a léčby postmenopauzální osteoporózy.

Mechanismus účinků selektivních modulatorů estrogenních receptorů (SERM)

Sloučeniny ze skupiny SERM jsou syntetické látky, nikoli steroidní hormony. Označením „selektivní“ je vyjádřena schopnost sloučenin SERM působit pouze v určitých tkáních, označení „modulatory“ vyjadřuje jejich schopnost modifikovat funkce estrogenních receptorů (ER). Patří sem všechny sloučeniny, které se mohou vázat na ER a aktivovat je. Mají ale tkáňově specifické účinky, kterými se liší od 17 β -estradiolu, a mohou využívat jak genomických, tak nengenomických signálních drah. Estrogenní receptory jsou exprimovány ve 2 izoformách: ER α (převážně aktivující) a ER β , převážně inhibující [13]. ER α převažují v prsní žláze, ER β převažují v kosti a v cévách [14]. Rozdílné účinky různých přípravků SERM se vysvětlují rozdílnou expresí ER α a ER β v různých cílových

tkáních, rozdílnou konformací receptoru při vazbě ligandu, a konečně rozdílnou expresí a vazbou koregulačních proteinů. Je známo více než 20 proteinů, které se mohou uplatňovat jako koaktivátory nebo korepresory [13,15]. Tyto proteiny jsou v různých tkáních různě zastoupeny a určují, zda komplex ligandu s ER bude stimulační nebo inhibiční [16]. Některé tkáňově specifické účinky sloučenin SERM jsou vysvětlovány přítomností více vazebných oblastí pro ER. Tkáňově specifické jsou i další stupně účinku ligandů. Estrogeny řídí expresi většiny genů kaskádovitě. Přímo je spouštěna transkripce omezeného počtu tzv. „časných“ genů – např. *c-fos* a *c-jun*. Produkty těchto genů pak ovlivňují transkripci velkého množství dalších – tzv. „pozdních“ – genů, např. pro IGF a jejich vazebné proteiny, progesteronový receptor, nebo globulin vážící pohlavní hormony. Poměr mezi agonistickými a antagonistickými vlastnostmi sloučenin SERM závisí na genových, případně buněčných vztazích a každá ze sloučenin proto může mít vlastní tkáňově specifické charakteristické účinky. Nejznámějšími syntetickými sloučeninami SERM jsou trifenyletylény (klomifen, tamoxifen, droloxifen, toremifen nebo idoxifen) a benzotiofeny. Příkladem posléze uvedené skupiny jsou raloxifen a bazedoxifen, které jsou agonisty estradiolu v kostních osteoblastech a osteocytech, ale také v cévách. RLX působí jako antagonist estradiolu

Graf 1. Nahoře: změny sérových markerů osteoresorpcce (β CTX) a novotvorby kosti (PINP) při léčbě žen raloxifenem (šedě oblast referenčních hodnot markerů), dole: změny histomorfometrických ukazatelů resorpce kosti (povrchy kosti s osteoklasty, OcS/BS) a novotvorby kosti (mineralizující povrchy, MS/BS) při léčbě raloxifenem (světlé sloupce) nebo konjugovanými estrogeny (tmavé sloupce). Upraveno podle [21,22]



v prsu, endometriu a jeho účinek na endometrium je neutrální. Bazedoxifen působí na endometrium jako antagonist estradiolu, ale neuplatňuje se v prevenci karcinomu prsu.

Raloxifen – agonista estradiolu v kosti

RLX působí fyziologicky na estrogenní receptory na osteoblastech a osteocytech jako agonista estradiolu. Proto RLX, podobně jako estradiol, stimuluje expresi osteoprotegerinu v osteoblastech a v buňkách stromatu kostní dřene, dynamicky tlumí vazbu RANKL na jeho receptor v membráně osteoklastů (RANK) a moduluje tkáňovou expresi interleukinu 6 a tumor necrosis faktoru α . RLX tak snižuje rekrutování nových osteoklastů a tlumí aktivitu zralých osteoklastů [17–19]. RLX ale (na rozdíl od aminobisfosfonátů) uchovává funkce osteoblastů a osteocytů [20]. Studie in vitro prokázaly zvýšení proliferace osteoblastů a transkripce prokolagenu typu I a růstových faktorů v závislosti na dávce RLX [17,18]. RLX upravuje aktivaci frek-

venci v kosti léčených žen s postmenopauzální osteoporózou do mezí premenopauzálních hodnot [21], upravuje biochemické markery kostní resorpce i novotvorby k průměru premenopauzálního rozmezí [22], snižuje sérové koncentrace sklerostinu [23] a upravuje distribuci minerálu k hodnotám standardním v kosti žen před menopauzou (graf 1) [24]. RLX se ve tkáních nekumuluje a jeho příznivé účinky na kost po vysazení léčby rychle odeznívají [25]. Mechanismem účinku se RLX liší od antiresorpčních aminobisfosfonátů, které uchovávají množství a mikroarchitekturu kostní hmoty, zvyšují obsah kostního minerálu a snižují riziko zlomenin. Aminobisfosfonáty však významně tlumí remodelaci kosti a osteoblastickou novotvorbu organické matrix. Mohou proto mít závažné nežádoucí účinky na kvalitu kostní hmoty [26] a mohou navodit závažné nežádoucí komplikace, jako jsou osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femoru [27,28].

Raloxifen v sekundární prevenci postmenopauzální osteoporózy

Léčba RLX by měla být metodou první volby u žen v prvních letech po menopauze, pokud mají osteopenii a zvýšenou osteoresorpci (podle hodnoty markeru CTX), ale neprodělaly nízkotraumatickou zlomeninu a pokud u nich nejsou významná rizika užívání RLX. Žádný jiný antiosteoporotický lék není pro prevenci postmenopauzální osteoporózy registrován.

Účinnost a bezpečnost RLX v prevenci postmenopauzální osteoporózy byla prokázána v prospektivní klinické studii u 1 145 žen v Evropě a v Severní Americe, které byly ve věku 45–60 let krátce po menopauze. Po 3 letech sledování se v závislosti na dávce RLX zvýšila BMD v páteři a v proximálním femoru. U žen, které užívaly RLX v dávce 60 mg denně, byla BMD o 2,6 % vyšší ($p < 0,001$) než u kontrolní skupiny (graf 2) [29].

Po 5 letech sledování 328 žen po menopauze (průměrný věk 55 let, 143 žen v placebové skupině, 185 žen léčených RLX) bylo léčení RLX spojeno s významným zvýšením procenta žen, které dosáhly normální BMD, a naopak s významným snížením procenta žen, jejichž BMD klesla do oblasti osteoporózy (graf 3) [30].

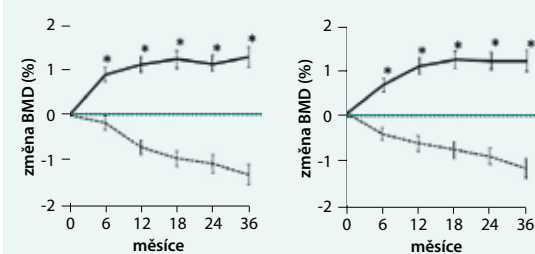
V prospektivní studii MORE v subpopulaci 2 557 žen s osteopenií v proximálním femoru bylo po 3 letech podávání RLX riziko morfometrických zlomenin obratlů sníženo o 45 % a riziko klinických zlomenin o 70 % ve srovnání s kontrolami (graf 4) [31].

U zdravých žen, které mají časně po menopauze pouze osteopenii, tedy RLX významně zvyšuje BMD v bederní páteři i v proximálním femoru, snižuje riziko rozvoje osteoporózy a snižuje riziko zlomenin.

Raloxifen v prevenci nízkotraumatických zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou

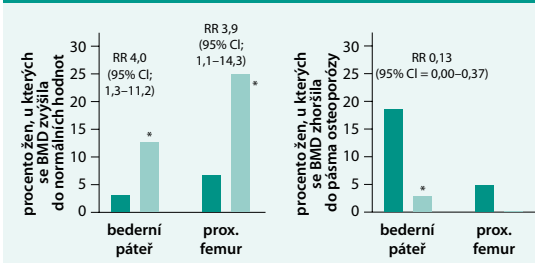
Randomizovaná studie (MORE) u 7 705 žen s postmenopauzální osteoporózou (OP) s průměrným věkem 66,5 roku prokázala antiresorpční účinnost RLX v dávce 60 mg denně po dobu 4 let [32]. V porovnání se skupinou žen,

Graf 2. Změny BMD v bederní páteři (vlevo) a v proximálním femoru (vpravo) u žen s osteopenií, pokud užívaly 3 roky raloxifen (plně) nebo placebo (čárkovaně). Upraveno podle [29]



* $p < 0,001$

Graf 3. Vlevo: změny procenta žen, u kterých se hodnocení BMD v bederní páteři a v proximálním femoru po 5 letech podávání raloxifenu (světlé sloupce) nebo placeba (tmavé sloupce) zlepšilo z pásma osteopenie do hodnot > -1 T-skóre; vpravo: změny procenta žen, u kterých se hodnocení BMD v bederní páteři a v proximálním femoru zhoršilo z pásma osteopenie do hodnot $\leq -2,5$ T skóre. Upraveno podle [30]



kterým bylo podáváno placebo, podávání RLX průkazně zvýšilo BMD jak v oblasti bederní páteře (průměrně o 2,1 %), tak v oblasti proximálního femoru (o 2,6 %). Biochemické ukazatele kostní resorpce i novotvorby se již během 1. roku léčení upravily k průměru premenopauzálního rozmezí. Histomorfometrická vyšetření kosti získaná biopsií žen léčených RLX dokumentovala normální kvalitu kosti [24]. Riziko klinických zlomenin obratlů se při této terapii významně snížilo proti kontrolní skupině již během prvního roku léčby (o 68 %).

Na studii More navazovalo po další 4 roky dvojité zaslepené sledování 4 011 žen ze studie MORE. Primárním cílem této extenze bylo ověření snížení rizika invazivního karcinomu prsu při léčbě RLX. Byly ale současně registrovány nové neobratlové zlomeniny a změny BMD v bederní páteři a v proximálním femoru [33]. Podle této studie má léčba raloxifenem příznivý účinek na uchování BMD po celou dobu jeho užívání (graf 5).

Postavení raloxifenu v primární prevenci nízkotraumatických zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou

Po dobu 4 let studie MORE bylo sledováno 4 524 žen bez prevalentní zlomeniny (průměrný věk 65 let). Léčeny byly 3 002 ženy, zbytek tvořil kontrolní skupinu. Po 3 letech bylo riziko první zlomeniny obratlů u žen užívajících RLX o 55 % nižší než u neléčených žen, riziko mnohočetných kompresí obratlů bylo nižší o 93 % (graf 6) [32]. Po 4 letech bylo riziko první zlomeniny obratlů u léčených žen sníženo o 50 % v porovnání s kontrolami [34]. Efekt léku je při pokračujícím podávání plně zachován. RLX tedy zabráňuje rozvoji kaskády zlomenin, z nichž každá znásobuje riziko další zlomeniny. Účinky RLX a alendronátu na snížení rizika zlomeniny u pacientek s postmenopauzální osteoporózou bez prevalentní zlomeniny obratlů sice nebyly přímo porovnány, ale data z klinických studií, analyzujících vliv alendronátu v podobné populaci pacientek, prokázala snížení relativního rizika první zlomeniny obratlů jen o 44 % [35]. Z hlediska prevence zlomenin proximálního femoru

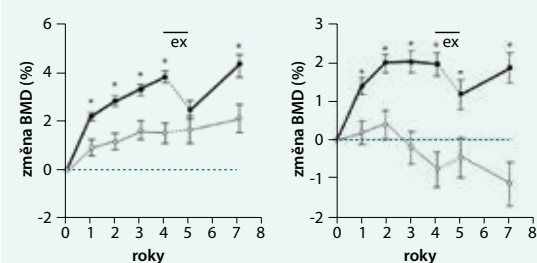
nebyla v registrační studii u mladších žen s nízkým rizikem neobratlových fraktur léčba raloxifenem, vápníkem a vitaminem D účinnější než samotná léčba vápníkem a vitaminem D u kontrolní skupiny.

Postavení raloxifenu v sekundární prevenci nízkotraumatických zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou

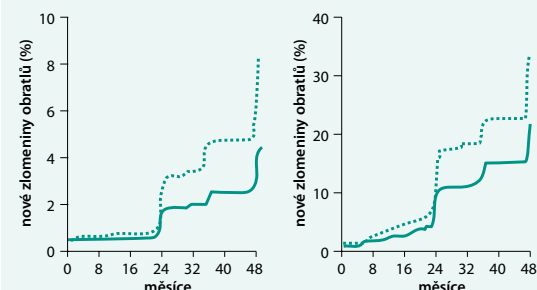
Účinnost RLX v sekundární prevenci nízkotraumatických zlomenin byla ověřena u 2 304 žen (průměrný věk 68 let), které již dříve utrpěly zlomeninu obratlů, z nich 1 534 žen bylo léčeno, zbytek tvořil kontrolní skupinu. Riziko zlomeniny obratlů bylo po 3 letech léčby sníženo o 30 % a po 4 letech o 34 % v porovnání s placebovou skupinou (graf 6).

Riziko neobratlových zlomenin bylo při léčbě RLX v porovnání s neléčenými ženami významně nižší u těch žen, které měly před zahájením léčby mnohočetné nebo těžké komprese obratlů svědčící o zhoršené kvalitě kostní hmoty, a tím vyšším riziku poškození trámčité

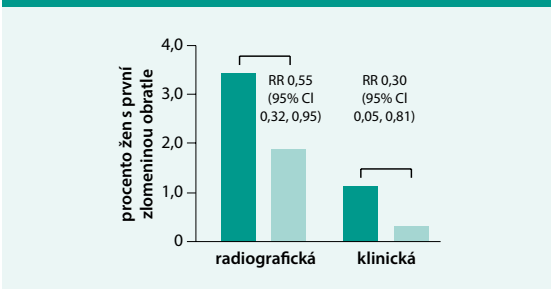
Graf 5. Změny BMD bederní páteře (vlevo) a celkového proximálního femoru (vpravo) u žen, které po dobu 8 let (s přestávkou mezi 4. a 5. rokem) užívaly raloxifen (silná čára) nebo placebo (tenká čára).
Upraveno podle [33]



Graf 6. Kumulativní incidence nových morfometricky hodnocených zlomenin obratlů u žen, které po dobu 4 let užívaly raloxifen (plná čára) nebo placebo (přerušovaná čára), vlevo: u žen bez prevalentní fraktury (p = 0,0002), vpravo: u žen s již dříve prodělanou zlomeninou (p = 0,0001). Upraveno podle [66]



Graf 4. Procento žen s první radiografickou (vlevo) nebo klinickou zlomeninou obratlů (vpravo) u žen s osteopenií (BMD měřena v proximálním femoru) po 3 letech podávání raloxifenu (světlé sloupce) nebo placeba (tmavé sloupce). Upraveno podle [31]



i kortikální kosti. U těchto žen se riziko neobratlových zlomenin při léčbě RLX snižovalo na polovinu [36]. Klinické studie u žen léčených RLX neprokázaly snížení rizika zlomeniny proximálního femoru. Takový efekt byl ale prokázán při léčbě postmenopauzální osteoporózy denosumabem, který při léčení 3 902 žen v průměrném věku 72 let po 3 letech snížil relativní riziko zlomeniny proximálního femoru o 40 % [37]. O 40 % se toto riziko snížilo také při léčení 3 624 žen risedronátem (průměrný věk 74 let) a o 41 % při léčení 3 875 žen kyselinou zoledronovou (průměrný věk 73 let) [38,39]. Nižší věk i počet sledovaných pacientek, a tedy nedostatečná statistická síla klinických studií RLX mohou být jedním z důvodů, proč RLX nesnižoval riziko zlomeniny proximálního femoru. Důvodem může být ale také rozdílný mechanismus účinků léků. RLX brání zhoršování mikroarchitektury trámčité kostní hmoty, udržuje fyziologickou úroveň remodelace kosti, ale významně nezvyšuje její mineralizaci. Aminobisfosfonáty i denosumab útlumem remodelace kosti umožňují pokračující mineralizaci, a tím zvýšení pevnosti zejména kortikální kostní hmoty.

Účinky RLX a antiresorpčních léků na riziko nové zlomeniny obratle nebyly přímo porovnány, ale podle klinických studií snižují uvedené léky toto riziko o 41–70 %. Jedna retrospektivní populační analýza a jedna metaanalýza 7 randomizovaných kontrolovaných studií neprokázaly rozdíl ve snížení rizika obratlových a neobratlových zlomenin u žen léčených alendronátem nebo RLX po dobu 2 let [40] nebo až 8 let [41]. Zatímco však léčení RLX bylo bezpečné a účinné na snížení rizika zlomenin i invazivního karcinomu prsu po dobu 8 let [33], doporučená doba podávání aminobisfosfonátů je vzhledem k riziku atypických zlomenin a osteonekrózy čelisti jen 3–5 let [42]. Při rozhodování o dlouhodobé te-

rapii postmenopauzální osteoporózy je proto vhodné přihlídnout k rodinné anamnéze a výsledkům klinického vyšetření a zvažovat mechanismus účinků a výhody a nevýhody jednotlivých léků pro danou pacientku, jejich bezpečnost pro kost, rizika a přínos léčby pro tkáň jině než kost a možnost dlouhodobého užívání léku. Ve věku mezi 65 až 70 let prodělá během 1 roku jakoukoli zlomeninu 11,7 % žen, zlomeninu obratle 7,7 % žen, zlomeninu proximálního femoru 0,6 % žen, karcinom prsu 0,3 % žen a kardiovaskulární příhodu 1,5 % žen. Argumentem pro dlouhodobou léčbu RLX u žen s těžkou OP a vyšším rizikem nádorového onemocnění prsu proto mohou být jednak dlouhodobě potvrzený účinek léku na snížení rizika zlomenin obratlů a neobratlových zlomenin, jednak účinek na snížení rizika onemocnění karcinomem prsu. Aminobisfosfonáty jsou naopak doporučovány pro léčbu žen s těžkou postmenopauzální osteoporózou, pokud mají vyšší riziko zlomeniny proximálního femoru.

Raloxifen v léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy

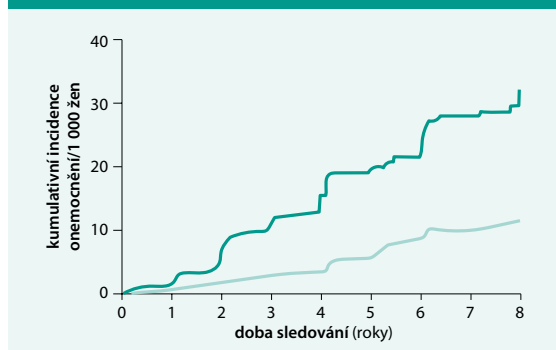
Bylo již uvedeno, že RLX uchovává funkce osteoblastů a osteocytů [20]. Ve dvojité zaslepené randomizované klinické studii u 114 pacientek léčených průměrně 5 let prednisonem (průměrně 6,7 mg/den) byla v porovnání s placebovou skupinou BMD při léčbě raloxifenem významně vyšší v bederní páteři (o 2,3 %) i v proximálním femoru (o 1,8 %) [43] a nové zlomeniny utrpěly jen ženy v placebové skupině.

Raloxifen v prevenci invazivního karcinomu prsu

V prsní žláze je RLX antagonistou estradiolu. V ER pozitivních karcinomech prsu RLX blokuje vazbu koaktivátoru v jedné z aktivačních domén ER, a tlumí tak transkripci genu regulovaného receptorem. RLX také tlumí expresi telomerázy a cévního endotelového růstového faktoru. U žen s karcinomem prsu z ER pozitivních buněk RLX snižuje proliferaci a zvyšuje expresi BCL-2 [44–47]. V buňkách ER negativních nádorů RLX indukuje apoptózu a inhibuje příjem glutaminu [48].

U žen s postmenopauzální osteoporózou (studie MORE a CORE) léčených RLX až 8 let byla incidence invazivního karcinomu prsu z buněk ER pozitivních o 76 % nižší než u neléčených žen (graf 7) [49,50]. U žen s ischemickou chorobou srdeční (studie RUTH) byla incidence invazivního karcinomu prsu z buněk ER pozitivních o 55 % nižší než u neléčených žen (HR 0,45; 95% CI 0,28–0,72) [51]. U 19 747 amerických žen se zvýšeným rizikem nádorového onemocnění prsu (průměrný věk 58,5 let) RLX (60 mg/den) ve dvojité zaslepené prospektivní randomizované studii snižoval po 5 letech riziko invazivního karcinomu prsu obdobně jako tamoxifen (20 mg/den). Ženy léčené RLX měly přitom významně nižší riziko karcinomu endometria než ženy léčené tamoxifenem [52]. V USA je proto RLX registrován ke snížení rizika invazivního karcinomu prsu u žen po menopauze, pokud mají

Graf 7. Kumulatívní incidence invazivního karcinomu prsu u žen s postmenopauzální osteoporózou sledovaných 8 let při užívání raloxifenu nebo placebo, incidence invazivního karcinomu prsu byla u 5 129 žen léčených raloxifenem (světle zelená křivka, 1,4 onemocnění za rok) o 66 % nižší než u 2 576 žen, které dostávaly placebo (tmavě zelená křivka, 4,2 onemocnění za rok) (RR 0,34; 95% CI 0,22–0,50, $p < 0,01$). Upraveno podle [50]



zvýšené riziko tohoto onemocnění nebo trpí postmenopauzální osteoporózou [53].

Jiné příznivé účinky léčby raloxifenem

Endometrium zůstává při léčbě RLX atrofické a nezvyšuje se riziko dysplazie endometria nebo nádorového onemocnění dělohy [54]. Ve studiích u zdravých žen ve věku 45–60 let RLX v denní dávce 30–150 mg nezvyšoval incidenci krvácení nebo špinění a neměnil výšku a morfolonii endometria ani objem uteru [30,52]. RLX také nezhoršuje inkontinenci moči.

Dalším příznivým efektem léčby RLX u žen s postmenopauzální osteoporózou je pokles koncentrace cholesterolu a LDL-cholesterolu v krevním séru (beze změny koncentrace HDL-cholesterolu a triglyceridů) [30,55]. RLX (na rozdíl od hormonální léčby) nezvyšuje hodnoty C-reaktivního proteinu. To jsou možné důvody, proč se v souboru 1 035 žen s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací léčených RLX, snížila incidence těchto komplikací o 40 % [55]. Nicméně v celé populaci žen léčených RLX bylo riziko kardiovaskulárních komplikací obdobné jako v placebové skupině [56].

RLX neovlivňuje kognitivní funkce, ale osvědčil se jako adjuvanční terapie u postmenopauzálních žen trpících schizofrenií [57].

Postavení raloxifenu v sekvenční terapii postmenopauzální osteoporózy

Zatímco v užívání raloxifenu pokračuje po 2 letech více než polovina pacientek [58], problémem léčení postmenopauzální osteoporózy perorálními aminobisfosfonáty je nedostatečná perzistence. Po 2 letech pokračuje v léčbě léky podávanými 1krát týdně méně než 20 % nemocných a jen 30–40 % nemocných pokračuje v léčbě parenterálně podávanými antiresorpčními léky [59,60]. Častým důvodem je obava z nežádoucích důsledků útlumu remodelace kosti. Možným řešením je převedení pacientek z antiresorpční terapie na raloxifen. Protože raloxifen nemá toxický efekt na osteoblasty a naopak brání apoptóze osteocytů, již za 6 měsíců od převedení pacientek z alendronátu na raloxifen se sérové markery osteoresorpce i novotvorby kosti upravují do průměru referenčních hodnot a zabráně se poklesu BMD v bederní páteři i v proximálním femoru [61]. Riziko zlomenin při této sekvenční terapii však nebylo studováno. Žádoucí by také byla studie účinků raloxifenu na remodelaci kosti a riziko zlomenin po ukončení léčby denosumabem.

Prakticky významné může být také podávání raloxifenu pacientkám, které po 2 letech ukončují osteoanabolickou léčbu teriparatidem. Na rozdíl od převedení pacientek na aminobisfosfonáty se hodnoty BMD v páteři udržují a remodelace kosti není utlumena [62].

Nežádoucí účinky léčby raloxifenem

RLX může negativně ovlivnit řadu tkání, v nichž se uplatňuje jako agonista estradiolu. Ve studii RUTH u postmenopauzálních žen se zvýšeným rizikem kardiovasku-

lárních komplikací bylo riziko fatálního iktu pouze u starších žen zvýšeno o 49 % (ve skupině s RLX nebo placebem 59 a 39 iktů na 1 000 žen, incidence během 5,6 let 0,22 % a 0,15 %, HR 1,49; 95 % CI 1,00–2,24, absolutní riziko 0,7 na 1 000 žen) [56]. Nicméně v celé populaci žen nebylo riziko iktu zvýšené. Ani velká populační analýza neprokázala vyšší riziko iktu u dánských žen léčených RLX [63].

Riziko žilní tromboembolie (venous thromboembolism – VTE) je u žen kavkazské skupiny obdobné jako při hormonální léčbě nebo při podávání tamoxifenu. Riziko VTE je zvýšené zejména v prvním roce užívání RLX. Ve studii MORE bylo riziko VTE ve skupině s RLX nebo placebem 1,44 a 3,32 na 1 000 žen (relativní riziko 3,1; 95 % CI 1,4–6,9). Během 4 let prodělalo VTE 1,1 % léčených žen a 0,5 % v placebové skupině. Podobně tomu bylo i ve studii CORE [49,50]. Riziko VTE bylo zvýšené také u žen s ischemickou chorobou srdeční. Ve studii RUTH byla incidence VTE během 5,6 let ve skupině s RLX 0,39 % a placebem 0,27 % (HR 1,44; 95 % CI 1,06–1,95). Asociace VTE s kouřením a léčbou raloxifenem nebyla sledována, ale při hormonální léčbě zjištěna nebyla [64].

K dalším vedlejším účinkům, které se vyskytují zřídka, patří návaly horka (obdobné menopauzálním) a křeče v lýtkách. U mladších žen (průměrný věk 54 let) byly návaly horka v prvních 6 měsících užívání RLX významně častější (24,6 % žen) než v placebové skupině (18,3 %), ale později byla jejich incidence v obou skupinách srovnatelná a návaly horka nebyly důvodem k ukončení léčby. Podobně tomu bylo ve studii MORE, v níž byl průměrný věk žen 67 let a návaly horka během 4 let uvádělo 10,6 % žen léčených RLX a 7,1 % žen v placebové skupině. Ve studii CORE (8 let) uvádělo návaly horka jen 1,1 % žen léčených RLX a 0,86 % žen v placebové skupině. Křeče lýtek ve studii MORE uvádělo během 4 let 9,2 % žen s postmenopauzální osteoporózou léčených RLX a 6,0 % žen v placebové skupině. Ve studii CORE (8 let) uvádělo křeče lýtek jen 3,6 % žen léčených RLX a 3,1 % žen v placebové skupině [34,50].

RLX je kontraindikován u žen s možností otěhotnění, u žen s tromboembolickou chorobou a při alergii na RLX. RLX nemá být předepisován ženám s vysokým rizikem iktu nebo s rizikovými faktory VTE. Pokud je plánována imobilizace, má být podávání RLX několik dní před tím přerušeno.

Závěr

RLX má prokazatelný účinek na snížení rizika zlomenin obratlů a je z hlediska kvality kosti bezpečný. RLX navíc snižuje statisticky vysoce významně a setrvale riziko invazivního karcinomu prsu. Endometrium zůstává při léčbě RLX atrofické a nezvyšuje se riziko nádorového onemocnění dělohy. V zemích Evropské unie se náklady na roční léčbu nádorového onemocnění prsu pohybují v rozmezí odpovídajícím 425 000–550 000 Kč, náklady na léčení zlomeniny obratlé 28 000 Kč a zlomeniny distálního předloktí 8 500 Kč [65]. V algoritmu rozhodování o indikaci léčby lze proto dlouhodobou léčbu

RLX u žen s postmenopauzální osteoporózou, pokud nemají kontraindikace, považovat také z farmakoeconomických důvodů za metodu volby.

Prohlášení ke konfliktu zájmů

Všichni autoři prohlašují, že text práce nevznikl za žádné komerční nebo finanční podpory nebo spolu-práce, která by mohla být považována za potenciální konflikt zájmu.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav).

Literatura

1. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD et al. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(5): 423–432.
2. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 669–683. Erratum in *N Engl J Med*. 2006; 354(10): 1102.
3. Sturdee DW, Panay N. [International Menopause Society Writing Group]. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13(6): 509–522. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>>.
4. National Institutes of Health. State-of-the-Science Conference Statement: Management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142(12 Pt 1): 1003–1013.
5. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47(7): 1175–1187.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321–333.
7. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122(11): 1016–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.021>>.
8. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329(16): 1141–1146.
9. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24): 3243–3253.
10. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9): 1741–1753.
11. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115(7): 840–845.
12. Prentice RL, Manson JE, Langer RD et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009; 170(1): 12–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwp115>>.
13. Rey JR, Cervino EV, Rentero ML et al. Raloxifene: mechanism of action, effects on bone tissue, and applicability in clinical traumatology practice. *Open Orthop J* 2009; 3: 14–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/1874325000903010014>>.
14. Arts J, Kuiper GG, Janssen JM et al. Differential expression of estrogen receptors alpha and beta mRNA during differentiation of human osteoblast SV-HFO cells. *Endocrinology* 1997; 138(11): 5067–5070.
15. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 618–629. Erratum in *N Engl J Med* 2003; 348(12): 1192.
16. Baniahmad C, Nawaz Z, Baniahmad A et al. Enhancement of human estrogen receptor activity by SPT6: a potential coactivator. *Mol Endocrinol* 1995; 9(1): 34–43.
17. Taranta A, Brama M, Teti A et al. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro. *Bone* 2002; 30(2): 368–376.
18. Viereck V, Grundker C, Blaschke S et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4206–4213.
19. Messalli EM, Mainini G, Scaffa C et al. Raloxifene therapy interacts with serum osteoprotegerin in postmenopausal women. *Maturitas* 2007; 56(1): 38–44.
20. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 419–447.
21. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2197–2202.
22. Naylor KE, Jacques RM, Peel NF et al. Response of bone turnover markers to raloxifene treatment in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int* 2016; 27(8): 2585–2592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3573-z>>.
23. Chung YE, Lee SH, Lee SY et al. Long-term treatment with raloxifene, but not bisphosphonates, reduces circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23(4): 1235–1243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1675-1>>.
24. Boivin G, Lips P, Ott SM et al. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralization of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(9): 4199–4205.
25. Neele SJM, Evertz R, De Valk De Roo G et al. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002; 30(4): 599–603.
26. Iwata K, Li J, Follet H et al. Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia. *Bone* 2006; 39(5): 1053–1058.
27. Khan A, Morrison A, Cheung A et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016; 27(3): 853–859. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>>.
28. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 1–23. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1998>>.
29. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ 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(22): 3444–3450.
30. 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(4): 337–344.
31. Kanis JA, Johnell O, Black DM et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33(3): 293–300.
32. 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): 637–645.
33. 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): 1514–1524.
34. 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(8): 3609–3617.

35. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24): 2077–2082.
36. 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(4): 522–532.
37. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>>. Erratum in *N Engl J Med*. 2009; 361(19): 1914.
38. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 333–340.
39. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1809–1822.
40. Lin T, Yan SG, Cai XZ et al. Alendronate versus Raloxifene for Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Seven Head-to-Head Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 796510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/796510>>.
41. Foster SA, Shi N, Curkendall S et al. Fractures in women treated with raloxifene or alendronate: a retrospective database analysis. *BMC women's health* 2013; 13: 15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1472-6874-13-15>>.
42. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 16–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2708>>.
43. Mok CC, Ying KY, To CH et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 778–784. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.143453>>.
44. Moen MD, Keating GM. Raloxifene: a review of its use in the prevention of invasive breast cancer. *Drugs* 2008; 68(14): 2059–2083.
45. Lopes-Costa PV, dos Santos AR, dos Santos LG et al. Evaluation of Ki-67 and Bcl-2 antigen expression in breast carcinomas of women treated with raloxifene. *Cell proliferation* 2010; 43(2): 124–129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2184.2009.00664.x>>.
46. dos Santos LG, da Silva BB. The effect of raloxifene on telomerase expression in breast carcinoma samples from postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159(1): 165–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.06.020>>.
47. da Silva BB, dos Santos AR, Pires CG et al. Effect of raloxifene on vascular endothelial growth factor expression in breast carcinomas of postmenopausal women. *Cell proliferation* 2009; 42(4): 506–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2184.2009.00615.x>>.
48. Todorova VK, Kaufmann Y, Luo S et al. Tamoxifen and raloxifene suppress the proliferation of estrogen receptor-negative cells through inhibition of glutamine uptake. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67(2): 285–291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00280-010-1316-y>>.
49. 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): 125–134. Erratum in *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67(2): 191.
50. 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(23): 1751–1761.
51. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ et al. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(12): 854–861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn153>>.
52. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(6): 696–706. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076>>.
53. FDA Approval for Raloxifene Hydrochloride. National Cancer Institute at the National Institutes of Health: 2007. Update 2013. Dostupné z WWW: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-raloxifene-hydrochloride>>.
54. Punyadeera C, Kamps R, Defrere S et al. Effects of selective oestrogen receptor modulators on proliferation in tissue cultures of pre- and postmenopausal human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112(1–3): 102–109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmb.2008.09.002>>.
55. 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(7): 847–857.
56. 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(2): 125–137.
57. Usall J, Huerta-Ramos E, Iñiesta R et al. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(11): 1552–1557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.10m06610>>.
58. Zanchetta JR, Hakim C, Lombas C. Observational study of compliance and continuance rates of raloxifene in the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2004; 65(6): 470–480. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.01.003>>.
59. Lakatos P, Takacs I, Marton I et al. A Retrospective Longitudinal Database Study of Persistence and Compliance with Treatment of Osteoporosis in Hungary. *Calcif Tissue Int* 2016; 98(3): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-015-0082-6>>.
60. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E et al. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int* 2015; 26(10): 2479–2489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3164-4>>.
61. Michalská D, Štěpán 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(3): 870–877.
62. Eastell R, Nickelsen T, Marin F et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009; 24(4): 726–736. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.081215>>.
63. Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM et al. Stroke in relation to use of raloxifene and other drugs against osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22(4): 1037–1045. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1276-4>>.
64. Blondon M, Wiggins KL, Van Hylckama Vlieg A et al. Smoking, postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thrombosis: a population-based, case-control study. *Br J Haematol* 2013; 163(3): 418–420. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12508>>.
65. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0>>.
66. Recker RR, Mitlak BH, Ni X et al. Long-term raloxifene for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(9): 1755–1761. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.606312>>.

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

✉ stepan@revma.cz

Revmatologický ústav, Praha

www.revma.cz

Doručeno do redakce 16. 5. 2016

Přijato po recenzi 26. 6. 2016