

- ¹⁵ Ghossein RA, Rosai J. Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. *Cancer* 1996;78:10-6.
- ¹⁶ Sloane JP. Molecules and micrometastases. *Lancet* 1995;345:1255-6.
- ¹⁷ Zippelius A, Kufer P, Honold G, Köllerman MW, Oberneder R, Schlimok G, et al. Limitations of reverse-transcriptase polymerase chain reaction analyses for detection of micrometastatic epithelial cancer cells in bone marrow. *J Clin Oncol* 1997;15:2701-8.
- ¹⁸ Bostick PJ, Chatterjee S, Chi DD, Huynh KT, Giuliano AE, Cote R, et al. Limitations of specific reverse-transcriptase polymerase chain reaction markers in the detection of metastases in the lymph nodes and blood of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2632-40.
- ¹⁹ Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
- ²⁰ Niemann TH, Yilmaz AG, Marsh jr WL, Lucas JG. A half a node or a whole node: comparison of methods for submitting lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 1998;109:571-6.
- ²¹ Cady B. Lymph node metastases. Indicators, but not governors of survival. *Arch Surg* 1984;119:1067-72.
- ²² Nasser IA, Lee AKC, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in 'node-negative' breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:950-7.
- ²³ Shivers SC, Wang X, Li W, Joseph E, Messina J, Glass LF, et al. Molecular staging of malignant melanoma: correlation with clinical outcome. *JAMA* 1998;280:1410-5.
- ²⁴ McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer – not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-5.
- ²⁵ Meijer S, Pijpers R, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Diest PJ van. De schildwachtklierprocedure: standaardgreep bij de chirurgische behandeling van het mamma carcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2235-7.
- ²⁶ Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising technique, but it should not be introduced without proper trials. *BMJ* 1998;317:295-6.

Aanvaard op 25 mei 1999

Farmacotherapie

Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) bij postmenopauzale vrouwen

W.HART EN J.C.NETELNBOS

Wanneer vrouwen in de menopauze komen, doet zich bij hen een groot aantal hormonale veranderingen voor. Zo verminderen in het bloed de concentraties van 17 β -oestradiol, oestron en progesteron, en nemen die van het follikelstimulerend hormoon en het luteïniserend hormoon toe. Van de oestrogenen is bekend dat ze een essentiële rol spelen bij de normale ontwikkeling en voortplanting van de mens. Het oestrogeentekort in de menopauze bemerkt de vrouw doordat de menses wegvallen en zij humeurig kan worden en last van slaapproblemen en opvliegers kan krijgen. Daarnaast veranderen de slijmvliezen van de tractus urogenitalis, neemt de hoeveelheid en sterkte van het bot af, terwijl het risico van hart- en vaatziekten toeneemt.

Dit alles kan men proberen te ondervangen door de vrouw in de menopauze te behandelen met hormonale substitutie in de vorm van oestrogenen, eventueel in combinatie met progestativa. Toediening van oestrogenen is echter een tweesnijdend zwaard: inderdaad is het daarmee mogelijk om de frequentie en de ernst van opvliegers te verminderen, het verlies aan botdensiteit tegen te gaan en het lipideprofiel te verbeteren – zelfs zijn er aanwijzingen dat de substitutie de kans op het krijgen van de ziekte van Alzheimer vermindert. Deze gunstige

SAMENVATTING

- Selectieve oestrogenreceptormodulatoren (SERM's) vormen een nieuwe groep geneesmiddelen die in verschillende weefsels de werking van oestrogenen nabootsen, maar elders juist een oestrogenantagonistische werking blijken te hebben.
- Er komen steeds meer aanwijzingen dat deze farmaca, toegediend aan postmenopauzale vrouwen, een gunstig effect hebben op het lipideprofiel en de botdensiteit doen toenemen, waarmee de kans op fracturen (vooral van de wervelkolom) afneemt.
- In tegenstelling tot oestrogeentherapie doen SERM's de kans op mamma carcinoom verminderen.
- Op dit moment zijn tamoxifen en raloxifeen de bekendste SERM's.
- Er zijn sterke aanwijzingen dat tamoxifen het risico van hyperplasie van het endometrium-slijmvlies en endometriumcarcinoom vergroot.
- Raloxifeen daarentegen heeft geen directe invloed op het endometrium-slijmvlies. Raloxifeen lijkt zich een plaats te veroveren bij de preventie en de behandeling van osteoporose.
- Wat de betekenis van de SERM's zal zijn bij de behandeling en de preventie van mamma carcinoom en hart- en vaatziekten, is op dit moment nog onduidelijk.

effecten blijken vooral uit epidemiologisch onderzoek en berusten vrijwel niet op 'evidence-based' geneeskunde. Door hormonale substitutie kunnen de bloedingen echter terugkeren en daarnaast bestaat er een toegenomen kans op carcinoomvorming in de mammae, ook wanneer oestrogeentherapie gecombineerd wordt met het gebruik van progestativa.¹ Het toedienen van alleen oestrogenen heeft een stimulerend effect op het endo-

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, Postbus 75.971, 1070 AZ Amsterdam.

Dr.W.Hart, internist-uitvoerend hoofdredacteur.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Endocrinologie, Amsterdam.

Dr.J.C.Netelenbos, internist-endocrinoloog.

Correspondentieadres: dr.W.Hart.

metriumslijmvlies, waardoor de kans op het ontstaan van carcinoom toeneemt. Dit kan worden tegengegaan wanneer oestrogenen gecombineerd worden met progestativa.

De keuze voor een vrouw of zij tot hormonale substitutie zal overgaan zodra zij in de menopauze is gekomen, is daarom buitengewoon moeilijk. Men heeft dan ook gezocht naar geneesmiddelen die wel beschikken over de gunstige eigenschappen van oestrogenen, maar die de nadelige werking van deze middelen missen. Men meent deze nu gevonden te hebben met de specifieke oestrogenreceptormodulatoren ('specific estrogen receptor modulators' (SERM's)).

WERKING VAN SELECTIEVE

OESTROGEENRECEPTORMODULATOREN

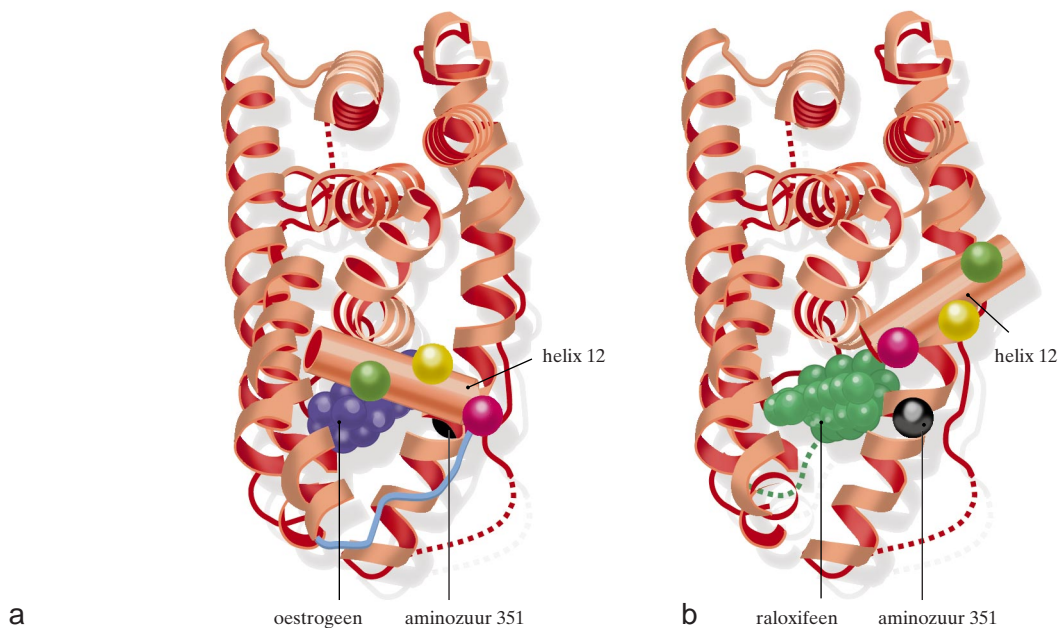
SERM's zijn niet-hormonale middelen die een grote affiniteit hebben voor de oestrogenreceptoren in de weefsels. Ter plaatse kunnen SERM's als een oestrogen werkzaam zijn, maar ook een oestrogenantagonistische werking uitoefenen.

Hoe werken oestrogenreceptoren? Om deze tweevoudige werking te kunnen begrijpen is enige kennis van het werkingsmechanisme van de oestrogenreceptoren in de kern vereist. De bekendste route is die waarbij oestrogenen, nadat ze het doelwitorgaan hebben bereikt, de cel binnendringen en zich in de kern binden aan de oestrogenreceptor. Het ligandsbindend gebied van de receptor wordt gevormd door 12 helices.² Door de koppeling van een ligans zoals oestrogeen aan de receptor verandert deze van vorm, waarbij helix 12 'als een slagboom' neerdaalt over de bindingsplaats, zodat het oes-

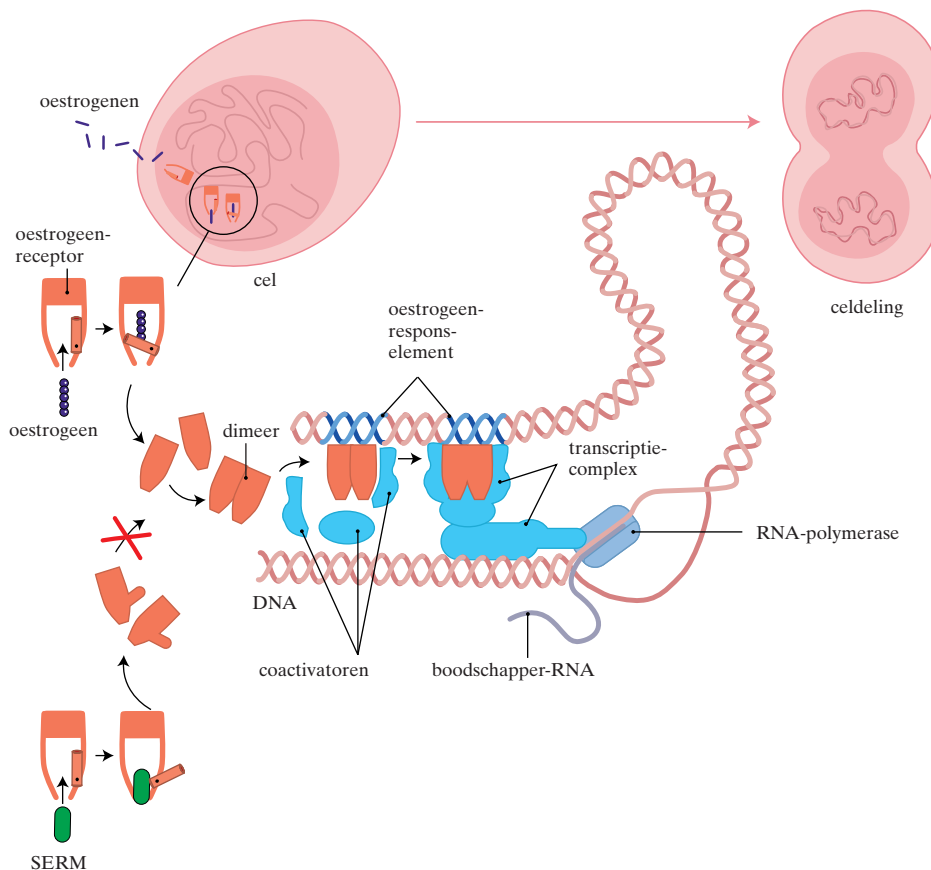
trogeen als het ware in de receptor wordt verzegeld. Het 'scharnier' van deze hefboom wordt gevormd door aminozuur op plaats 351 in het molecuul (figuur 1). De op deze wijze gevormde oestrogenreceptorcomplexen worden paarsgewijs gebonden (als homodimeren (α - α of β - β) of als heterodimeren (α - β)) aan een koppelingsplaats op het DNA die het 'oestrogenresponselement' wordt genoemd. Als gevolg van deze koppeling worden transcriptiecomplexen gevormd, waaromheen zich co-activatoren plooiën, als stukjes in een legpuzzel.³ Vervolgens induceert dit gehele complex activatie van het enzym RNA-polymerase en de vorming van boodschapper-RNA. Hierdoor wordt de eiwitproductie aangezet, hetgeen eventueel gevolgd wordt door celdeling (figuur 2).

SERM's gaan in competitie met oestrogeen. De antagonistische werking van SERM's wordt veroorzaakt door een klassieke farmacologische competitie met oestrogeen voor de bindingsplaatsen op de oestrogenreceptor in de kern.^{4,5} Na de koppeling van de SERM aan de receptor is deze niet meer in staat om van vorm te veranderen, waardoor geen interactie meer mogelijk is met de coactivatoreiwitten en geen transcriptiecomplex meer kan worden gevormd. Daarbij is aangetoond dat SERM's als tamoxifen en raloxifeen zich binden aan het reeds genoemde aminozuur op plaats 351 van de receptor, waardoor ze dit draaipunt van de afsluitende slagboom blokkeren (zie figuur 1).²

Het is niet precies duidelijk waarom SERM's in het ene weefsel als oestrogenen werken en in het andere juist antagonistisch. Het is aannemelijk dat de werkzaamheid van de verschillende SERM's medebepaald



FIGUUR 1. Zodra oestrogeen gebonden is aan de oestrogenreceptor, vouwt helix 12 zich over het oestrogenmolecuul, waarna het verdere activatieproces op gang komt (a). Wanneer echter raloxifeen aan de receptor gebonden wordt (door koppeling aan aminozuur op plaats 351 in het molecuul), is helix 12 niet meer in staat om te roteren (b). De gekleurde bollen geven bepaalde geladen plaatsen op het molecuul weer (illustratie gebaseerd op Brzozowski et al.).²



FIGUUR 2. Nadat het oestrogenmolecuul de cel is binnengedrongen, bindt het zich aan de oestrogenreceptor in de celkern. Deze verandert daarbij van vorm, waarna het oestrogenreceptorcomplex gebonden wordt aan het oestrogenrespons-element van het DNA. Hierna worden transcriptiecomplexen gevormd, doordat coactivator-eiwitten zich rond het koppeling-complex voegen. De transcriptiecomplexen activeren RNA-polymerase, waardoor boodschapper-RNA wordt gevormd, hetgeen de eiwitproductie aanzet, wat uiteindelijk tot celdeling kan leiden. De specifieke oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's), zoals raloxifeen, gaan een klassieke farmacologische competitie aan met oestrogen voor de bindingsplaatsen op de oestrogenreceptor in de kern. Na de koppeling van de SERM kan de receptor niet meer van vorm veranderen, waardoor geen interactie meer mogelijk is met de coactivator-eiwitten en geen transcriptiecomplex meer gevormd wordt.

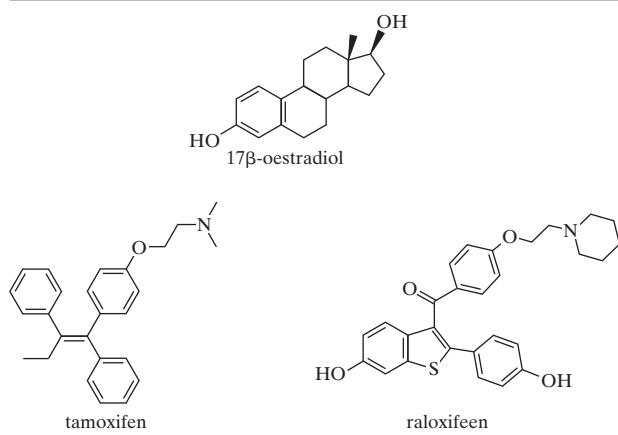
wordt door de vorm van het SERM-molecuul en de eventueel aanwezige zijketens (figuur 3).

Meerdere oestrogenreceptoren. Daarnaast blijken er verschillende oestrogenreceptoren te bestaan.⁶ Tot op heden is van 2 daarvan een aantal kenmerkende eigenschappen bekend: de α - en de β -receptor. Beide receptoren hebben grote affiniteit voor oestradiol, maar zijn onderling verschillend in hun mogelijkheden tot expressie alsook in de concentraties waarin ze in verschillende weefsels en organen aanwezig zijn. Zo komt de α -receptor voornamelijk tot expressie in mamma-weefsel, uterus, hypofyse en hypothalamus, terwijl de β -receptor vooral aanwezig is in bot, prostaat en hippocampus. In de lever worden alleen α -receptoren aangetroffen en in het maag-darmkanaal uitsluitend β -receptoren. In de ovaria komen beide receptoren tot expressie (tabel 1).^{7, 8} In cellen met uitsluitend α -receptoren zouden na koppeling van een SERM aan een oestrogenrespons-element geen transcriptie en eiwitproductie plaatsvinden. In cellen die beide typen receptoren bevatten, is het mo-

gelijk dat na koppeling van een SERM en blokkade van de α -receptor de transcriptie toch in gang wordt gezet via de β -receptor. Inmiddels worden tenminste 5 verschillende subtypen van de β -receptor onderscheiden.⁹

Andere responselementen. Een andere verklaring voor de tweevoudige werking van SERM's is dat ze, na koppeling aan de oestrogenreceptor, in staat zijn via alternatieve routes in te werken op verschillende genen, afhankelijk van de specifieke biologische eigenschappen van de betreffende cel. Zo zouden SERM's ook andere responselementen op het DNA kunnen activeren, zoals het zogenaamde raloxifeenresponselement.⁴

Bovendien zijn er aanwijzingen gevonden dat de transcriptie in gang kan worden gezet via 2 scherpfagegrensde gebieden op de oestrogenreceptor. Deze gebieden worden 'transcriptieactivatiefunctie-1' (AF-1) en 'transcriptieactivatiefunctie-2' (AF-2) genoemd. Gedifferentieerde activatie van deze 2 domeinen door oestrogenen of raloxifeen verklaart wellicht de weefselselectiviteit van het laatste middel. Onlangs is voor raloxifeen



FIGUUR 3. De structuurformule van 17β-oestradiol, tamoxifen en raloxifeen. De zijketens zijn verschillend.

een nieuw mechanisme beschreven voor de transcriptie-activatie, waarbij waarschijnlijk het gen wordt geactiveerd dat codeert voor de transformerende groeifactor-β (TGF-β), een eiwit dat vooral een positieve invloed heeft bij de bothomeostase.⁴ Wanneer in in-vitro-experimenten het volledige ligandsbindende gebied op de receptor werd verwijderd, ging daarbij zowel de activatie van TGF-β door oestradiol als die door raloxifeen verloren. Werd daarentegen het AF-1-gebied op de receptor gelaedeerd, dan bleef de TGF-β-activatie door raloxifeen behouden, maar ging de activatie door oestradiol verloren. Werd alleen het AF-2-gebied verwijderd, dan werd juist het omgekeerde gezien.⁴

VERSCHILLENDE SOORTEN SERM'S

Men maakt onderscheid tussen 2 soorten SERM's:

- De eerste generatie SERM's waren trifenylethylenen (met als bekendste voorbeeld tamoxifen), met oestrogeenagonistische werking op hart en bloedvaten, skelet en uterus en een antagonistische werking op het mamweefsel.
- De tweede generatie zijn de zogenaamde benzothio-

TABEL 1. Verdeling van oestrogeenreceptoren α en β in verschillende weefsels (bij de rat)^{7,8}

weefsel	oestrogeenreceptor	
	α	β
bot	+	+
uterus	+	+
ovaria	+	+
prostaat	+	+
testikels	+	+
maag-darmkanaal	-	+
nieren	+	+
lever	+	-
mammae	+	+
hart	+	+
longen	-	+
hypofyse	+	+
hippocampus	-	+
hypothalamus	+	+

fenen (waarvan raloxifeen de bekendste is), die agonistisch werken op skelet, hart en bloedvaten, maar antagonistisch in zowel het endometriumslijmvlies als het weefsel van de mammae.

Behalve deze SERM's is op het ogenblik ook een groot aantal SERM's nog in ontwikkeling, die veelal nog uitsluitend bekend zijn onder een fabriekscade. Hoewel deze farmaca vooral worden ontwikkeld met het doel een plaatsje te veroveren op de lucratieve markt van de preventie en de behandeling van osteoporose, is het mogelijk dat sommige ervan belangrijk worden bij de behandeling en preventie van mammacarcinoom of hart- en vaatziekten. Het verder ontwikkelen van nieuwe SERM's kan er ook toe leiden dat men zich door middel van structuurfunctieanalyse een beter inzicht kan vormen omtrent het werkingsmechanisme. Doelwit-specifieke SERM's zouden niet alleen een plaats veroveren bij de behandeling van ziekten bij vrouwen, maar ook bij die van mannen.

Het is niet aangetoond dat toediening van SERM's een gunstig effect heeft op klachten van moeheid, depressiviteit en slapeeloosheid, zoals die zich veelvuldig in het climacterium kunnen voordoen. De gunstige effecten en ook een aantal van de nadelige bijwerkingen van hormonale substitutietherapie en SERM's als tamoxifen en raloxifeen zijn samengevat in tabel 2.

TAMOXIFEN

Tamoxifen is oorspronkelijk ontwikkeld als morning-afterpil, maar was voor dit doel ongeschikt toen duidelijk werd dat het de kans op zwangerschap juist deed toenemen bij vrouwen met verminderde fertiliteit. Later bleek tamoxifen zeer geschikt voor de behandeling van patiënten met mammacarcinoom (zowel als preventivum bij vrouwen met een belaste familieanamnese en bij vrouwen met gemetastaseerd mammacarcinoom met in het tumorweefsel positieve oestrogeenreceptoren, als bij de adjuvante behandeling).^{10, 11} Behalve deze puur anti-oestrogene werking werd duidelijk dat tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen ook agonistische oestrogene eigenschappen bezit: tamoxifen verlaagt de concentratie van totaal cholesterol en 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol, maar heeft geen invloed op de concentratie van 'high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterol, hoewel de HDL2-fractie tijdens de behandeling stijgt. Het is dus niet uitgesloten dat het middel een beschermende werking zou kunnen hebben op hart- en vaatziekten.¹² Tevens neemt de botdensiteit toe tijdens behandeling met tamoxifen.¹³

Bijwerkingen. Helaas heeft tamoxifen ook ernstige bijwerkingen: het middel vergroot het relatief risico van het krijgen van een diepe veneuze trombose of embolieën en kan opvliegers veroorzaken of verergeren. Nog ernstiger is dat tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen de kans op het krijgen van endometriumcarcinoom vergroot.¹⁴ Bovendien bleek bij een aantal patiënten met mammacarcinoom die behandeld werden met tamoxifen dat zij na verloop van enige tijd (maanden tot jaren) resistentie ontwikkelden tegen tamoxifen, waarbij het middel de tumorgroei zelfs leek te bevorderen.

TABEL 2. Werking en bijwerkingen van oestrogenen, tamoxifen en raloxifeen

aangrijpingspunt	oestrogenen	tamoxifen	raloxifeen
climacteriële klachten	+	--	-
botmineraaldichtheid	++	+	+
LDL-cholesterolspiegel	daling	daling	daling
HDL-cholesterolspiegel	stijging	onveranderd	onveranderd
triglyceridespiegel	stijging	daling	onveranderd
hart-vaatziekten	?	?	?
mammacarcinoom	bevorderend	remmend	remmend
endometriumcarcinoom	bevorderend	bevorderend	remmend
veneuze trombose	bevorderend	bevorderend	bevorderend

+ = toename; ++ = sterke toename; - = afname; -- = sterke afname;
 LDL = 'low-density'-lipoproteïne; HDL = 'high-density'-lipoproteïne.

Men is daarom gaan zoeken naar SERM's die, evenals tamoxifen, een gunstig effect op het skelet en hart- en bloedvaten zouden bezitten, maar die tegelijkertijd ook geschikt zouden zijn voor de preventie en behandeling van mammacarcinoom zonder carcinogene eigenschappen op het endometriumslimvlies.

RALOXIFEEN

Raloxifeen benadert al meer het ideaalbeeld van een SERM, al is het middel nog steeds niet volmaakt. Inmiddels zijn de resultaten van een groot aantal onderzoeken bekend, waarbij raloxifeen bij verschillende indicaties aan postmenopauzale vrouwen werd toegediend. Daarbij werden onder meer de volgende effecten duidelijk:

Invloed op het skelet. In dierproeven is aangetoond dat raloxifeen, op vergelijkbare wijze als oestrogeen, de expressie van het TGF- β -gen kan stimuleren.¹⁵ Toediening van raloxifeen aan postmenopauzale vrouwen (met of zonder osteoporose) in verschillende doseringen leidde tot een toename van de botdensiteit in heupen en lumbale wervelkolom.^{16, 17} De absolute toename van de botdensiteit onder raloxifeetherapie lijkt iets kleiner te zijn dan die gevonden wordt na behandeling met oestrogenen of alendroninezuur. Na een behandeling met raloxifeen gedurende 2 jaar verminderde de kans op fracturen van de lumbale wervels bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.¹⁸ De behandeling had geen effect op de frequentie van fracturen van overige delen van het skelet.

Lipideprofiel. Behandeling met raloxifeen veroorzaakte een daling (ten opzichte van placebo) van de spiegel van totaal- en LDL-cholesterol en van die van lipoproteïne-a en een stijging van de concentratie van HDL₂-cholesterol, terwijl de totale concentraties van HDL-cholesterol en van triglyceriden niet veranderden.^{17, 19} Verder werd aangetoond dat behandeling van gezonde, postmenopauzale vrouwen met raloxifeen leidde tot een dosisafhankelijke daling van de homocysteïneconcentraties in het bloed.²⁰

De antiatherogene werking van raloxifeen werd in een aantal dierproeven bevestigd, in andere daarentegen niet.^{21, 22} Men dient zich daarom te realiseren dat de bij de mens uitgevoerde laboratoriumbepalingen slechts

surrogaatuitkomsten zijn: een gunstig effect op lipiden en homocysteïne betekent niet automatisch dat daarvoor ook het risico vermindert van de uiteindelijke uitkomsten, zoals ischemische hartziekten of atherosclerosevorming. Wellicht komt hier meer duidelijkheid over wanneer de resultaten worden gepubliceerd van het 'raloxifene use for the heart'(RUTH)-onderzoek, waarin meer dan 10.000 postmenopauzale vrouwen met hart- en vaatziekten werden behandeld met raloxifeen of placebo.

Meta-analyse. In een meta-analyse van onderzoeken waarbij in totaal 10.575 postmenopauzale vrouwen behandeld werden met raloxifeen voor de preventie of behandeling van osteoporose werd een statistisch significante vermindering van het aantal gevallen van mammacarcinoom gezien in de groep die met raloxifeen was behandeld in vergelijking met de placebogroep.²³ Ook in de 'Multiple outcomes of raloxifene evaluation'(MORE)-trial, waaraan meer dan 7000 postmenopauzale vrouwen met osteoporose deelnamen, deden zich na een follow-up van 40 maanden in de raloxifeengroep minder gevallen van mammacarcinoom voor dan in de controlegroep (relatief risico: 0,24; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,13-0,44).²⁴

Endometrium. Raloxifeen heeft geen invloed op het endometriumslimvlies bij gezonde postmenopauzale vrouwen, zowel bij echografische controle als bij histologisch onderzoek.^{16, 25} Tot op heden is evenmin een toename aangetoond van de incidentie van endometriumcarcinoom tijdens behandeling met deze SERM.²⁴

Bijwerkingen. De belangrijkste bijwerking van raloxifeen is de verhoogde kans op veneuze trombo-embolieën.²⁴ Daarnaast geeft het middel soms nachtelijke krampen in de benen en doet het de vasomotorische verschijnselen (zoals opvliegers en transpireren) toenemen, zij het in mindere mate dan tamoxifen.

Wel dient erop gewezen te worden dat raloxifeen geen invloed heeft op een aantal postmenopauzale klachten veroorzaakt door atrofie van de vagina en urethra.

CONCLUSIE

De nieuwe generatie SERM's lijkt zeer aantrekkelijke mogelijkheden te bieden voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen, doordat deze middelen de gunstige effecten van oestrogenen op het skelet en hart- en bloedvaten combineren met oestrogeenantagonistische werking op mammaweefsel en endometrium. Op dit moment lijkt de belangrijkste indicatie voor raloxifeen de behandeling van postmenopauzale vrouwen met een osteoporotische wervelfractuur te zijn. Het middel wordt echter nog niet aanbevolen in het laatste rapport van de Gezondheidsraad van de commissie Osteoporose en evenmin in de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap over osteoporose. Toch lijkt het niet uitgesloten dat in de nabije toekomst hormonale substitutietherapie uitsluitend voorgeschreven zal worden voor de kortdurende behandeling van climacteriële klachten en dat SERM's de middelen van eerste keuze zullen worden bij de langdurige behandeling (en mogelijk ook

de preventie) van osteoporose, hart- en vaatziekten en mammacarcinoom bij vrouwen in de menopauze. Daartoe moeten echter de resultaten worden afgewacht van de grote gerandomiseerde trials die al enkele jaren geleden zijn begonnen, maar die nog niet zijn afgesloten.

ABSTRACT

Selective oestrogen receptor modulators (SERMs) in postmenopausal women

– Selective oestrogen receptor modulators (SERMs) constitute a group of new drugs which mimic oestrogen in some organs and tissues but have an oestrogen antagonistic mode of action in other tissues.

– In postmenopausal women these compounds have a favourable effect on lipoprotein cholesterol levels in the blood and bone mineral density, thereby reducing fracture risk, especially in the vertebral column.

– In contrast to oestrogen therapy SERMs reduce the risk of mammary carcinoma.

– Currently tamoxifen and raloxifene are the best known SERMs.

– Tamoxifen increases endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma.

– Raloxifene inhibits uterine tissue proliferation and does not appear to influence the endometrium directly. Raloxifene appears to be finding a place for itself in the treatment and prevention of osteoporosis in postmenopausal women.

– At this moment it is not yet possible to foresee what the impact of SERMs will be in the treatment and prevention of cardiovascular diseases and breast cancer.

LITERATUUR

- 1 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
- 2 Brzozowski AM, Pike ACW, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn T, Engström O, et al. Molecular basis of agonism and antagonism of the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-8.
- 3 Jordan VC. Designer estrogens. *Sci Am* 1998;279:60-7.
- 4 Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17beta-estradiol and raloxifene. *Science* 1996;273:1222-5.
- 5 Pennisi E. Drug's link to genes reveals estrogen's many sides. *Science* 1996;273:1171.
- 6 Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5925-30.
- 7 Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863-70.
- 8 Onoe Y, Miyaura C, Ohta H, Nozawa S, Suda T. Expression of estrogen receptor beta in rat bone. *Endocrinology* 1997;138: 4509-12.
- 9 Moore JT, McKee DD, Slentz-Kesler K, Moore LB, Jones SA, Horne EL, et al. Cloning and characterization of human estrogen receptor beta isoforms. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247: 75-8.
- 10 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15.
- 11 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:71-85.

- 12 Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, Surawicz TS, Jordan VC, Carbone PP, et al. Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1327-32.
- 13 Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326: 852-6.
- 14 Leeuwen FE van, Benraadt J, Coebergh JWW, Kiemeny LALM, Gimbrère CHF, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448-52.
- 15 Yang NN, Bryant HU, Hardikar S, Sato M, Galvin RJS, Glasebrook AL, et al. Estrogen and raloxifene stimulate transforming growth factor-beta 3 gene expression in rat bone: a potential mechanism for estrogen- or raloxifene-mediated bone maintenance. *Endocrinology* 1996;137:2075-84.
- 16 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
- 17 Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.
- 18 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. The effect of raloxifene on the risk of fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* [ter perse].
- 19 Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
- 20 Mijatovic V, Netelenbos C, Mooren MJ van der, Valk-de Roo GW de, Jakobs C, Kenemans P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998;70:1085-9.
- 21 Bjarnason NH, Haarbo J, Byrjalsen I, Kauffman RF, Christiansen C. Raloxifene inhibits aortic accumulation of cholesterol in ovariectomized, cholesterol-fed rabbits. *Circulation* 1997;96:1964-9.
- 22 Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP. Lack of effect of raloxifene on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:721-6.
- 23 Husten L. Raloxifene reduces breast-cancer risk. *Lancet* 1999;353: 44.
- 24 Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
- 25 Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1458-64.

Aanvaard op 28 mei 1999

Bladvulling

Steriliseren

Voor eenige jaren heeft M. TRAUBE chloorkalk aanbevolen tot het steriliseren van water; 150 mgr. chloorkalk maakt in 10 minuten één Liter water kiemvrij. Het chloor wordt nu door natriumsulfiet gebonden. Een nadeel dezer methode is, dat het water daardoor troebel wordt. LODE heeft nu bevonden, dat deze troebeling door zoutzuur wordt opgelost. De chloorkalk moet eerst met een gelijke hoeveelheid water aangemengd en in het te zuiveren water geroerd worden. Terstond daarop voegt men zoutzuur toe (6 druppels van het officieele zuur per L.) en een half uur later 0,3 gr. Na₂ SO₃ per L.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1899;43II:687.)